



HAL
open science

Vers la synthèse totale de l'hémicalide

Camille Lecourt

► **To cite this version:**

Camille Lecourt. Vers la synthèse totale de l'hémicalide. Chimie organique. Université Sorbonne Paris Cité, 2016. Français. NNT : 2016USPCB157 . tel-04474968

HAL Id: tel-04474968

<https://theses.hal.science/tel-04474968>

Submitted on 23 Feb 2024

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.

ECOLE DOCTORALE MTCI

Université Paris Descartes

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

THESE

Présentée pour obtenir le grade de docteur de l'Université de Paris Descartes

Spécialité : Chimie Organique

Par

Camille Lecourt

Vers la synthèse totale de l'hémicalide

Laboratoire Synthèse et Méthodes

Université Paris Descartes-CNRS UMR 8638

Jeudi 24 novembre 2016

Jury:

M. Jacques Lebreton	Pr., Université de Nantes	Rapporteur
Mme Gaëlle Chouraqui	CR, Université Aix-Marseille	Rapporteur
M. Marc Mauduit	DR, Université de Rennes	Examineur
M. Bruno Figadère	DR, Université Paris Sud	Examineur
Mme Janine Cossy	Pr., ESPCI Paris	Membre invité
M. Geoffroy Sorin	MC, Université Paris Descartes	Membre invité
Mme Marie-Isabelle Lannou	CR, Université Paris Descartes	Membre invité
Mme Janick Ardisson	Pr., Université Paris Descartes	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée au Laboratoire Synthèse et Méthodes (Université Paris Descartes/CNRS UMR 8638), dirigée par le Pr. Janick Ardisson. Je tiens à la remercier pour la confiance et le soutien qu'elle m'a témoignés et pour tous ces précieux conseils.

Je voudrais ensuite exprimer ma vive reconnaissance à tous les membres du jury : Madame Gaëlle Chouraqui et Messieurs Jacques Lebreton, Bruno Figadère et Marc Mauduit, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie également Geoffroy Sorin et Marie-Isabelle Lannou qui m'ont encadrée tout au long de cette thèse, sans qui ce travail n'aurait pu être possible, pour leurs disponibilités, leurs patiences et leurs précieux conseils.

Je veux ensuite remercier les différents membres de l'ANR (AMICAL 2013) : le Pr. Janine Cossy, les Drs. Christophe Meyer, Georges Massiot et François Sautel, et Guillaume Boissonnat.

J'adresse un remerciement très spécial à Sabrina Dhambri pour son travail bien évidemment sur l'hémicalide, mais aussi pour tout le reste !

Un très grand merci à Srikhant Boinapally (post-doc) qui a accompli un gros travail sur la RCM, ainsi qu'à Angie Garcia (stagiaire M2) qui n'oubliera jamais (je pense) Sharpless !

Je remercie aussi Luca et Youssouf, en thèse depuis deux ans au laboratoire, et je leurs souhaite bon courage pour la suite !

Je veux ensuite remercier tous les autres membres de l'équipe que j'ai pu cotoyer durant ces quelques années au laboratoire : Joëlle Pérard et Florence Souquet, ainsi que les post-docs Servier Gilles Galvani, Olivier N'Guyen Van Bu, Yves Meyer, Boubacar Yalcouye, Cedrik Massif, Narimane et Thomas Szekely.

Je n'oublie bien évidemment pas Nicole Mazure (gestionnaire) et Pascale Leproux (responsable de la Masse).

Enfin, je remercie ma famille et vous souhaite une bonne lecture de ce manuscrit de thèse.

SOMMAIRE

Remerciements	3
Sommaire	5
Liste des Abréviations	11
Avant-Propos	13
Introduction	17
1. Les produits marins.....	17
2. Le cancer et approche thérapeutique	19
3. Le cycle cellulaire	20
3.1. <i>Généralités</i>	<i>20</i>
3.2. <i>Le microtubule.....</i>	<i>22</i>
4. Le microtubule : une cible importante en chimiothérapie du cancer.....	24
4.1. <i>Les stabilisants du fuseau</i>	<i>27</i>
4.2. <i>Les inhibiteurs du fuseau.....</i>	<i>27</i>
5. Les agents agissant sur la tubuline γ.....	28
6. L'hémicalide	29
6.1. <i>Isolement et activité</i>	<i>29</i>
6.2. <i>Structure</i>	<i>30</i>
7. Objectifs de thèse	30
Chapitre 1 : Travaux Antérieurs : Élucidation Structurale et Synthèse du Fragment C1-C25.....	35
1. Détermination de la structure de l'hexade C8-C13	36
1.1. <i>Analyse conformationnelle des constantes de couplage</i>	<i>36</i>
1.2. <i>Utilisation des bases de données universelles de Kishi</i>	<i>36</i>
1.3. <i>Stéréochimie relative de l'hexade C8-C13 de l'hémicalide.....</i>	<i>37</i>
2. Détermination de structure et synthèse du fragment C17-C25.....	41
3. Synthèse du Fragment C1-C25	44
3.1. <i>Synthèse du fragment C1-C15</i>	<i>45</i>
3.2. <i>Synthèse du fragment C16-C25</i>	<i>45</i>
3.2.1. <i>Premières approches étudiées.....</i>	<i>45</i>
3.2.2. <i>Synthèse du fragment C16-C25.....</i>	<i>47</i>

3.3.	<i>Synthèse du fragment C1-C25 ABC par couplage de Suzuki-Miyaura</i>	48
3.4.	<i>Etude du couplage en C25-C26 par réaction de H-W-E</i>	48
3.5.	<i>Comparaison des données RMN avec celles du produit naturel</i>	49
4.	Conclusion	49
Chapitre 2 : La métathèse des oléfines		55
1.	Généralités	55
1.1.	<i>Mécanisme de base et différents types de réaction</i>	55
1.2.	<i>Les catalyseurs</i>	57
1.2.1.	Cinétique simplifiée de la réaction de métathèse	57
1.2.2.	Historique.....	57
1.2.3.	Différents précatalyseurs – Initiation – Etape de propagation - Décomposition du catalyseur	59
1.2.3.1.	<i>Initiation du précatalyseur</i>	61
1.2.3.2.	<i>L'étape de propagation</i>	62
1.2.3.3.	<i>La décomposition du catalyseur</i>	65
1.3.	<i>Conclusion</i>	67
2.	Fermeture de cycle par métathèse et encombrement stérique	67
2.1.	<i>Premiers essais (exemples) : Grela, Fürstner et Yao</i>	68
2.2.	<i>Complexes de ruthénium de type indénylidène : Nolan, Grela et Cazin</i>	68
2.3.	<i>Réduction de l'encombrement stérique du ligand NHC : Grubbs et Schrödi</i>	70
2.4.	<i>Substitution du squelette du ligand NHC : Grubbs et Grisi</i>	72
2.5.	<i>Complexes de Ru comportant deux groupes NHCs, l'un riche en électrons et l'autre appauvri en électrons et encombré (NHCewg) : Plenio</i>	76
2.6.	<i>Utilisation de solvants aromatiques fluorés : Grela, Blechert, Nolan et Dorta</i>	80
2.7.	<i>Utilisation de l'irradiation micro-ondes : Mauduit et Grela</i>	82
2.8.	<i>Divers</i>	83
2.9.	<i>Conclusion</i>	84
3.	Application à la synthèse de δ- et γ-lactones encombrées stériquement	84
3.1.	<i>Catalyseurs de Grubbs et d'Hoveyda-Grubbs G2 et GH2</i>	85
3.2.	<i>Catalyseurs GH2-SITol</i>	90
3.3.	<i>Conclusion</i>	92
4.	Conclusion	92
Chapitre 3 : Synthèse du Motif Lactonique Central C16-C27		97
1.	Détermination des configurations relatives des centres stéréogènes du motif lactonique C16-C25 de lhémicalide	98
1.1.	<i>Synthèse de la lactone C16-C25 ent-42a</i>	98

1.2. Comparaison RMN.....	99
2. Nouvelle stratégie de synthèse de l'hémicalide.....	100
3. Synthèse de la lactone C16-C27 97 C'	101
3.1. Stratégie de synthèse.....	101
3.1.1. Analyse rétrosynthétique	101
3.1.2. Analyse des deux approches envisagées	102
3.1.2.1. Homologation de deux carbones de la lactone ent-30a C.....	102
3.1.2.2. Construction directe du squelette carboné C16-C27.....	103
3.1.3. Réaction d'aldolisation vs allylation	106
3.2. Synthèse du squelette carboné C16-C27.....	106
3.2.1. Préparation de l'aldéhyde 25 commun	106
3.2.2. Réaction d'aldolisation.....	108
3.2.2.1. Préparation de la méthylcétone 99.....	108
3.2.2.2. Préparation de l'aldol 117.....	108
3.2.3. Réaction d'allylation	110
3.2.3.1. Préparation des allylstannanes	110
3.2.3.2. Préparation des alcools homoallyliques 119a-c et confirmation de la configuration absolue en C19.....	112
3.2.4. Conclusion.....	114
3.3. Formation de la lactone α,β -insaturée par réaction de Reformatsky	114
3.4. Formation de la lactone α,β -insaturée C16-C27 par réaction de fermeture de cycle RCM....	115
3.4.1. Synthèse de la lactone C16-C25 ent-29a.....	116
3.4.2. Synthèse de la lactone modèle 157.....	117
3.4.3. Synthèse de la lactone C16-C27 154.....	120
3.5. Formation de la lactone C16-C27 97c C'	122
4. Comparaison RMN.....	123
5. Détermination des configurations relatives et travaux de synthèse réalisés par Goodman et Paterson	123
5.1. Détermination des configurations relatives de l'hexade C8-C13 et du système δ -lactonique C18-C24 de l'hémicalide par Goodman	124
5.2. Synthèse des motifs lactoniques C13-C25 168 et C16-C28 167 par Paterson.....	126
6. Conclusion	128
Chapitre 4 : Réactions de Couplage du Motif Lactonique C' Approche Synthétique d'un diastéréoisomère de l'hémicalide.....	133
1. Synthèse du fragment C1-C27 ABC'	134
1.1. Synthèse du fragment C1-C6 A.....	134
1.2. Synthèse du fragment C7-C15 B.....	134

1.3.	<i>Synthèse du fragment C1-C15 AB</i>	135
1.4.	<i>Synthèse du fragment C1-C27 ABC'</i>	135
1.5.	<i>Comparaison RMN</i>	136
1.6.	<i>Conclusion</i>	136
2.	Synthèse du fragment C16-C34	137
2.1.	<i>Stratégie de synthèse</i>	137
2.2.	<i>Préparation de l'aldéhyde 183</i>	138
2.3.	<i>Préparation de la méthylcétone modèle et réaction d'aldolisation</i>	139
2.4.	<i>Synthèse du fragment C28-C34 190 D'</i>	139
2.5.	<i>Couplage en C27-C28 par réaction d'aldolisation</i>	141
2.6.	<i>Fonctionnalisation du fragment C16-C34</i>	142
2.7.	<i>Conclusion</i>	145
3.	Vers la synthèse d'un diastéréoisomère de l'hémicalide	145
3.1.	<i>Stratégie de synthèse</i>	146
3.2.	<i>Synthèse du fragment C35-C46 E</i>	147
3.3.	<i>Formation de la sulfone C'D'</i>	148
3.4.	<i>Couplage en C34-C35 par oléfination de Julia-Kocienski</i>	148
4.	Conclusion	149
	Conclusion Générale	155
	Références Bibliographiques	163
	Annexe 1 : Spectre RMN ¹H de l'hémicalide	167
	Annexe 2 : Spectre RMN ¹³C de l'hémicalide	169
	Annexe 3	171
	Experimental Part	175

LISTE DES ABBREVIATIONS

APTS / PTSA	Acide <i>p</i> -toluène sulfonique
BAIB	<i>Bis</i> -(acétoxy)iodobenzène
BD	Base de données
Bn	Benzyle
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Cy	Cyclohexyle
Cp	Cyclopentadiényle
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
Dibal-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMP	Dess-Martin périodinane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
équiv.	Equivalent
Et	Ethyle
GC	Gas chromatography
h	heure / hour
Hex	Hexyle
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentration inhibitrice de 50% de l'activité
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
IR	Infrarouge
KHMDS	<i>Bis</i> -(triméthylsilyl)amidure de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>m</i> -chloroperbenzoïque
Me	Méthyle
Mes	Mésityle
Met	Métal
MPA	Méthoxyphénylacétique
Ms	Méthanesulfonyle (mésyle)
MS	Molecular sieve (tamis moléculaire)
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyle
NaHMDS	<i>Bis</i> -(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine- <i>N</i> -oxyde
NMR	Nuclear magnetic resonance
nOe	Effet nucléaire Overhauser

OAc	Acétate
Ph	Phényle
PMB	<i>p</i> -Méthoxybenzyle
ppm	Partie par million
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluène sulfonate
QMD	Quenched molecular dynamics
RCM	Ring closing metathesis (métathèse cyclisante)
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Ta	Température ambiante
TAS-F	<i>Tris</i> -(diméthylamino)sulfonium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
TEMPO	Nitroxyle de tétraméthylpipéridine
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhylsulfonate (triflate)
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyrane
TMS	Triméthylsilyle
TMSE	Triméthylsilyléthyle
Ts	<i>p</i> -Toluènesulfonyle (tosyle)

Composés de type polypropionate

Dans tout le manuscrit, la nomenclature suivante sera utilisée pour les motifs polypropionates :

Diade : unité polypropionate (enchaînement hydroxy-méthyle).

Triade : unité polypropionate possédant un groupement méthyle ou hydroxyle adjacent.

Tétrade : motif composé de deux unités polypropionates contiguës.

Pentade : tétrade possédant un groupement méthyle ou hydroxyle adjacent.

Hexade : motif composé de trois unités polypropionates contiguës.

Heptade : hexade possédant un groupement méthyle ou hydroxyle adjacent.

AVANT-PROPOS

En dépit de recherches intensives et d'avancées impressionnantes, le cancer demeure une des principales causes de mortalité dans le monde. L'organisation mondiale de la santé prévoit qu'il y aura plus de 11 millions de décès liés au cancer par an d'ici 2030. Quelle que soit l'approche thérapeutique, les résultats sont encore très insuffisants et le taux de guérison global est estimé à environ 10%. L'apparition de souches cellulaires résistantes rend le traitement encore plus complexe. Il est donc impératif de poursuivre l'effort de recherche de nouveaux médicaments.

Dans ce contexte, les organismes marins constituent une source extrêmement riche de métabolites secondaires, avec très souvent, des activités biologiques à la fois originales et importantes. Parmi ces produits, les polycétides, molécules possédant des structures stéréochimiques élaborées, sont des chefs de file potentiels pour le développement de nouveaux médicaments en chimiothérapie du cancer.

C'est pourquoi, dans le cadre d'une collaboration avec les laboratoires Pierre Fabre et l'ESPCI (ANR Amical 2013), nous nous sommes intéressés à un métabolite marin, l'hémicalide, cytotoxique antimittotique puissant, de mécanisme d'action différent de celui des agents du fuseau présents sur le marché. Cependant sa trop faible disponibilité naturelle (moins de 1 mg isolé) limite son étude biologique et la détermination complète de sa structure.

Le programme de recherche proposé a pour objectif global la synthèse totale de l'hémicalide, polycétide de structure complexe.

En 2013, un financement ANR (ANR Amical 2013-2017) nous a permis de poursuivre les travaux antérieurs vers la synthèse totale de l'hémicalide, grâce, notamment, au financement de deux étudiants en thèse. Ce projet ANR comprend trois partenaires :

- Le partenaire 1 : à l'ESPCI Paris, UMR 8231, avec Guillaume Boissonnat (étudiant en thèse), le Dr. Christophe Meyer et le Pr. Janine Cossy.
- Le partenaire 2 : à l'UPD, UMR 8638, avec les Drs Geoffroy Sorin et Marie-Isabelle Lannou, le Pr. Janick Ardisson et moi même.
- Le partenaire 3 : avec les laboratoires Pierre Fabre, USR 3388 (Dr. Georges Massiot et Dr. François Sautel).

Plus spécifiquement, c'est la confirmation de la configuration relative des différents centres asymétriques et la synthèse du motif lactonique central C16-C27 qui ont fait l'objet de mon travail de thèse, ainsi que la réalisation des réactions de couplage aux deux extrémités de ce fragment, en C16 et C27, avec différentes sous-unités de l'hémicalide (Figure 1).

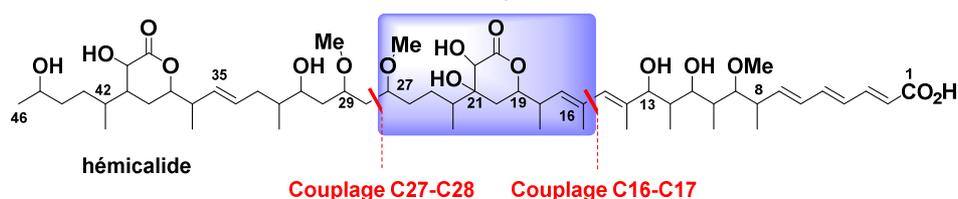


Figure 1

Ce travail de thèse a permis de valider la stratégie de synthèse envisagée par l'élaboration des fragments C1-C27 et C16-C46. La synthèse totale de l'hémicalide, ou d'un diastéréoisomère, est en bonne voie d'achèvement.

INTRODUCTION

Dans ce chapitre d'introduction, il sera montré, dans une première partie, l'importance des produits marins, puis seront brièvement redéfinis et présentés le cancer et les principaux traitements actuellement utilisés, le cycle cellulaire et enfin le microtubule comme cible importante en chimiothérapie du cancer.

1. Les produits marins

Les organismes marins constituent une source remarquable de métabolites secondaires biologiquement actifs et de structures variées, et plusieurs produits marins ou dérivés sont actuellement présents sur le marché. Quand ceux-ci sont combinés à l'important pipeline de composés également d'origine marine en essais cliniques et en évaluations précliniques dans le domaine du cancer, il apparaît incontestable que l'environnement marin est particulièrement performant pour fournir de nouveaux traitements ou outils pharmacologiques. Cependant, des difficultés inhérentes à ce type de produits, tels un approvisionnement adéquat et des structures souvent complexes, doivent encore être résolues.

Les organismes collectés ayant conduit aux composés les plus intéressants sont les mollusques, les éponges et les tuniqués, mais il est à noter que ce sont souvent les microorganismes associés qui sont à l'origine de l'agent bioactif.¹

Pour illustrer ce propos, l'éribuline et le salinosporamide seront pris comme exemple.

L'halichondrine B, isolée en 1986 de l'éponge marine *Halichondria okadai*, est un polyéther macrocyclique possédant des propriétés cytotoxiques remarquables. Son mécanisme d'action, de type antitubuline, est particulièrement original, cette molécule se liant sur un site proche de celui des alcaloïdes de type *Vinca* au niveau de la tubuline β , mais conduisant à des effets biochimiques (au niveau de la dynamique du microtubule notamment) différents par rapport aux autres agents. Étant donné son intérêt, ce métabolite marin a été accepté en essais précliniques par le NCI (National Cancer Institute) en 1992. Malheureusement, des difficultés d'approvisionnement en matière première ralentissent considérablement l'avancée de ces essais. Toutefois, en 1998, Kishi, en développant une synthèse totale de cette molécule, montre que c'est la sous-unité macrocyclique qui est responsable de l'activité biologique puissante de l'halichondrine B. La voie est désormais ouverte pour le développement d'un analogue simplifié. La même année, l'institut de recherche Eisai présente l'éribuline (E7389, NSC 707389) en développement préclinique. Le mésylate d'éribuline, analogue de synthèse à structure simplifiée de l'halichondrine B, est actuellement présent sur le marché dans la prise en charge de cancers du sein (Figure 2).²

¹ (a) Gerwick, W. H.; Moore, B. S. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 85-98. (b) Schumacher, M.; Kelkel, M.; Dicato, M.; Diederich, M. *Molecules* **2011**, *16*, 5629-5646. (c) Hong, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10204-10212. Pour des revues récentes, voir : (d) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 237-323. (e) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 116-211.

² (a) Towle, M. J.; Salvato, K. A.; Budrow, J.; Wels, B. F.; Kuznetsov, G.; Aalfs, K. K.; Welsh, S.; Zheng, W.; Seletsk B. M.; Palme, M. H.; Habgood, G. J.; Singer, L. A.; Dipietro, L. V.; Wang, Y.; Chen, J. J.; Quincy, D. A.; Davis, A.; Yoshimatsu,

2. Le cancer et approche thérapeutique

La cellule est l'unité élémentaire du vivant. La reproduction de la cellule à l'identique est donc une nécessité. On appelle cycle cellulaire, l'ensemble des étapes qui conduisent à l'obtention de deux cellules filles à partir d'une cellule mère. La production d'une nouvelle cellule implique ainsi plusieurs contraintes, avec notamment, la protection de l'information génétique, une copie de celle-ci pour donner deux cellules fonctionnelles à partir d'une seule cellule et enfin une séparation équitable de cette information entre les deux nouvelles cellules.

Cependant, des dérèglements peuvent survenir au niveau du cycle cellulaire entraînant une prolifération cellulaire anormale. C'est le point de départ du processus tumoral.

Le terme « cancer » englobe un groupe de maladies se caractérisant par la multiplication et la propagation anarchiques de cellules anormales. Les cellules cancéreuses se distinguent des cellules normales essentiellement par une prolifération incontrôlée, une perte de fonction/dédifférenciation, une invasivité/infiltration des tissus dans lesquels elles se développent, et enfin une capacité à former des métastases, *i.e.*, à migrer à distance du lieu d'origine et à y développer des tumeurs secondaires.

En détruisant son environnement, le cancer peut devenir un réel danger pour la survie de l'être vivant. En 2015, le cancer a provoqué 548 430 décès dans le monde et, 1658 millions de nouveaux cas de cancer ont été détectés. Le traitement de cette maladie comprend de nombreuses stratégies spécifiques de chaque type de cancer. La chimiothérapie constitue l'un des trois traitements principaux à côté de la radiothérapie et de la chirurgie. Certains cancers peuvent également bénéficier de l'hormonothérapie, de l'immunothérapie, d'un traitement à base d'ultrasons, ou encore de la photochimiothérapie. Souvent, plusieurs de ces traitements sont nécessaires chez un même patient.

La chimiothérapie cytotoxique repose sur le constat que la cellule cancéreuse se développe plus vite que la cellule normale ; le cycle cellulaire apparaît alors comme une cible de traitement intéressante. Cette approche thérapeutique consiste à traiter le cancer avec des médicaments pouvant détruire les cellules cancéreuses en entravant leur croissance et leur multiplication. Les médicaments correspondants sont classés en plusieurs catégories différant selon leur mécanisme d'action : ils peuvent interférer directement avec l'ADN (agents alkylants), ou sa synthèse (antimétabolites), inhiber les topo-isomérases, le protéasome, ou encore agir sur le système tubuline/microtubule.³

Les agents alkylants (avec, entre-autres, les moutardes azotées, les nitroso-urées, les dérivés du platine) se distinguent par leurs propriétés moléculaires : ce sont des composés électrophiles interagissant avec les bases de l'ADN par transfert d'un reste alkyle sur un ou deux sites. Ces alkylations n'étant pas réparables par les processus naturels de correction, elles provoquent irrémédiablement la mort cellulaire. Ces composés ciblent de façon peu spécifique les cellules tumorales, d'où des effets indésirables importants.

Les antimétabolites sont des analogues des composés nécessaires à la synthèse *de novo* des acides nucléiques. Ils inhibent la synthèse de l'ADN et plus accessoirement celle de l'ARN, en se substituant à eux ou en inhibant les enzymes essentielles à leur synthèse. Les cellules tumorales, se divisant plus que les autres, sont plus sensibles à ces médicaments. On distingue dans cette catégorie, les antipuriques, les antipyrimidiques et les antifoliques.

Les inhibiteurs de topo-isomérases I (dérivés de la camptothécine) et II (dérivés des anthracyclines, podophyllotoxine, et autres) empêchent la reconstitution de l'ADN après formation de

³ Vuillet-A-Ciles, H.; Lagarde, A.; Buxeraud, J. *Actualités pharmaceutiques* **2014**, *540*, 16-24.

complexes de clivage (il est question de stabilisants de coupure), ce qui aboutit à l'arrêt de la réplication et l'apoptose cellulaire.

Les inhibiteurs du protéasome avec comme seul représentant le bortézomib, inhibent le protéasome 26S, un complexe protéique qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme des protéines spécifiques. Cette machinerie protéolytique reconnaît et dégrade les protéines dont la conformation, la structure ou la raison d'être n'est pas conforme. L'homéostasie étant perturbée, il y a arrêt du cycle et mort cellulaire.

Enfin, les agents du fuseau interfèrent avec le cytosquelette cellulaire. Ces composés puissants agissent sur les fuseaux des microtubules, issus de la polymérisation de tubulines, en empêchant soit leur construction (poisons du fuseau), soit leur déconstruction (stabilisants du fuseau).

D'autres cytotoxiques sont également disponibles, de mécanisme d'action divers, comme la bléomycine, la dactinomycine, l'hydroxycarbamide, l'asparaginase, le mitotane et l'anagrélide.

3. Le cycle cellulaire

3.1. Généralités

Une brève description préalable du cycle cellulaire et du système tubuline/microtubules nous a semblé indispensable pour une meilleure compréhension du mécanisme d'action de l'hémicalide.

Sous l'effet de signaux mitogènes, les cellules eucaryotes en quiescence (ou phase G_0) peuvent débiter un cycle de division qui conduira à deux cellules identiques à la cellule dont elles dérivent. Pour assurer, d'une part, l'ordre immuable de la succession des différentes phases du cycle, et d'autre part, l'obtention de deux cellules filles rigoureusement identiques, la cellule dispose de systèmes de régulation hautement perfectionnés.

Le cycle cellulaire d'une cellule eucaryote comprend deux stades, l'interphase et la mitose (phase M).⁴

L'interphase correspond à la période du cycle cellulaire précédant la mitose. Représentant 95% du cycle, elle peut être décomposée en trois phases : une phase de croissance de la cellule (G_1), une phase de réplication de l'ADN et de certains composants du fuseau mitotique (S) et une phase de croissance et de préparation à la mitose, avec synthèse de protéines et mise en place des microtubules (non organisés de façon radiaire comme dans la mitose) (G_2). D'autre part, il existe des points de contrôle, ou "checkpoints", notamment à la fin de la phase G_1 et de la phase G_2 , permettant la vérification d'aspects fondamentaux comme l'état des molécules d'ADN avant, pendant et après leur réplication (DDCP = DNA Damage Checkpoint) et l'achèvement total de la réplication avant l'entrée en mitose (RCP = Replication Checkpoint).

La mitose, étape essentielle du cycle cellulaire, comprend classiquement cinq étapes : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase, avec, après désintégration de l'enveloppe nucléaire, division du chromosome en deux chromatides filles qui vont migrer à chacun des pôles de la cellule avant la cytokinèse (scission en deux cellules filles).

Lors de la prophase, l'ADN dupliqué est organisé en deux lots de chromosomes, les microtubules s'allongent à partir de deux centrosomes pour former le fuseau mitotique (formation de deux asters de microtubules). A la fin de la prophase, les deux centrosomes commencent à se séparer et à migrer aux deux extrémités de la cellule.

⁴ Cheeseman, I. M.; Desai, A. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2008**, 9, 33-46.

Pendant la prométaphase, l'enveloppe nucléaire se désintègre, les microtubules continuent à croître et s'attachent aux centromères des chromosomes.

La cellule entre alors en métaphase, les chromosomes se répartissent sur la plaque équatoriale, entre les deux centrosomes. À ce stade, il y a contrôle du bon positionnement de tous les chromosomes sur la plaque avant la séparation des chromatides-soeurs (MPC = Mitotic Checkpoint).

L'anaphase consiste en la migration synchrone des deux chromatides filles aux deux pôles de la cellule.

Enfin, la télophase est caractérisée par la formation de l'enveloppe nucléaire et l'étranglement de la membrane cytoplasmique aboutissant à la formation de deux cellules filles (Figure 3, chromosomes en bleu et microtubules en vert).

La régulation de la succession des quatre phases du cycle cellulaire est assurée essentiellement par des kinases cycline-dépendantes, les Cdk. Il en existe de plusieurs types, intervenant tout au long du cycle dans un ordre déterminé.

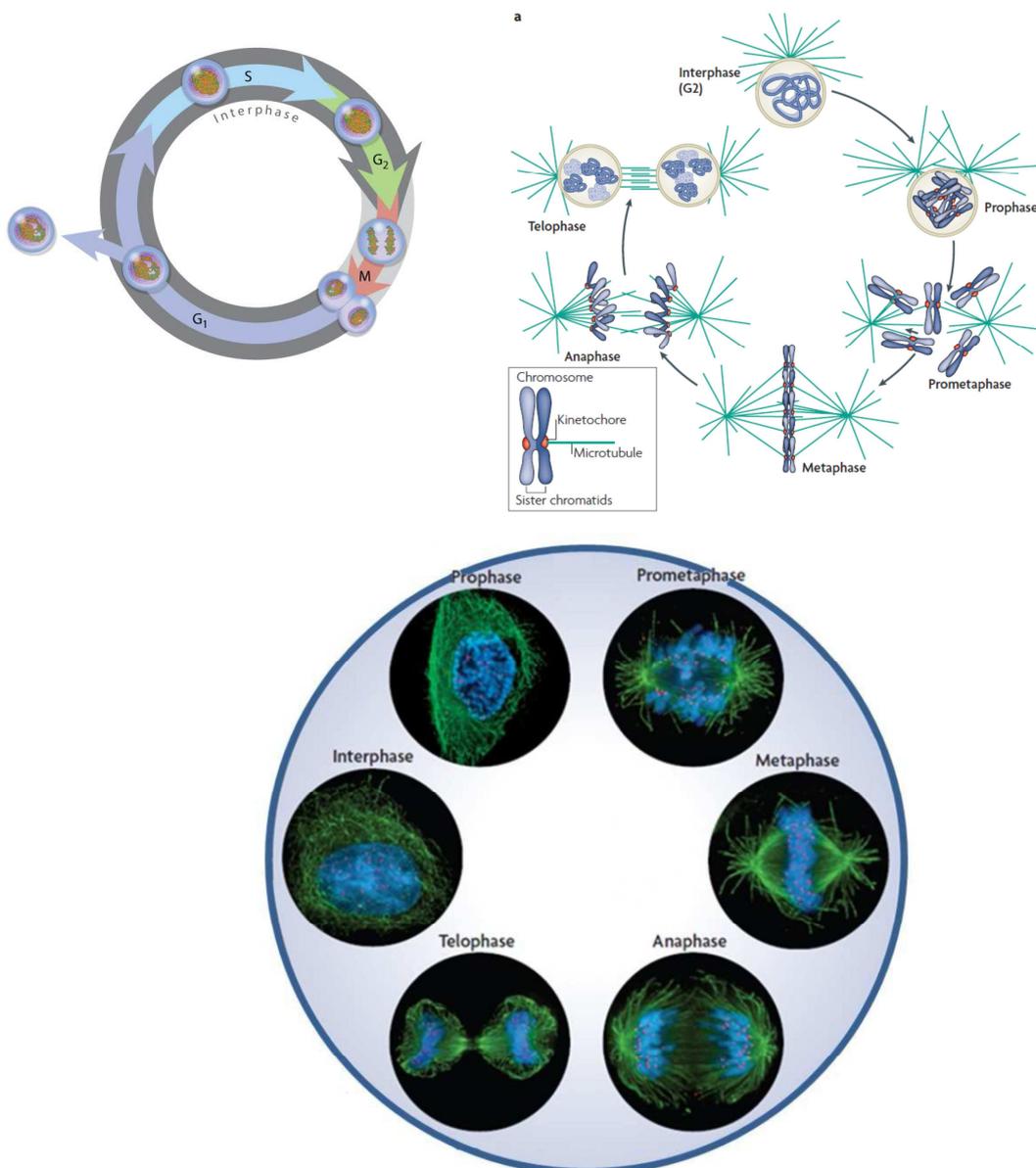


Figure 3

3.2. Le microtubule

Les microtubules jouent un rôle essentiel au cours de la division cellulaire, notamment en permettant le déplacement des chromosomes et donc la bonne répartition du matériel génétique entre les futures cellules filles.

Un microtubule est un tube creux provenant de l'assemblage d'hétérodimères de tubuline α et β .⁵ Quand elles sont liées au GTP, les sous-unités de tubuline établissent deux types de contact : des contacts longitudinaux entre des tubulines α et β , formant ainsi des protofilaments qui courent sur la longueur du microtubule et des contacts latéraux entre les protofilaments [généralement au niveau de tubulines de même type (α - α ou β - β)] déterminant ainsi la circonférence du microtubule. Chaque microtubule, caractérisé par une symétrie hélicoïdale, comprend treize protofilaments. Cette conformation leur confère une polarité intrinsèque, avec une extrémité négative coiffée par la tubuline α et une extrémité positive coiffée par la tubuline β . Lors de la mitose, l'extrémité négative, ancrée dans le centrosome est stabilisée. C'est au niveau de l'extrémité positive que vont être assurés la croissance ou le raccourcissement du microtubule par respectivement, une polymérisation des hétérodimères de tubuline, ou le phénomène inverse, une dépolymérisation (Figure 4).⁶

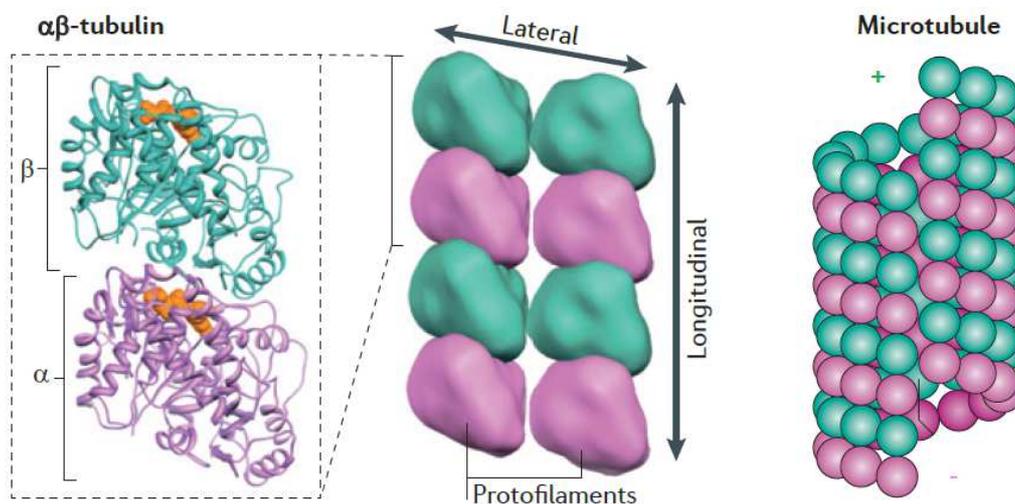


Figure 4

Dans la cellule eucaryote, l'initiation de la polymérisation pour former de nouveaux microtubules procède par le biais de sites de nucléation positionnés au niveau des MTOCs (microtubule-organizing centres) localisés à chaque extrémité de la cellule en division. Le principal MTOC est le centrosome, petite structure sphérique comprenant une paire centrale de centrioles entourée du matériel péricentriolaire (PCM) et servant de point d'ancrage central pour les microtubules dans la cellule (Figure 5).⁷

⁵ Kollman, J. M.; Merdes, A.; Mourey, L.; Agard, D. A. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2011**, *12*, 709-721.

⁶ Les tubulines sont des protéines globulaires présentes dans toutes les cellules d'eucaryotes. Il en existe cinq types distincts avec les tubulines α , β , γ , δ et ϵ . Les tubulines α et β sont les plus communes et existent principalement sous forme d'hétérodimères dans lesquels l'extrémité correspondant à la sous-unité α est chargée négativement et celle correspondant à l'extrémité β est chargée positivement.

⁷ Schatten, H.; Sun, Q.-Y. *Molecular Human Reproduction* **2009**, *15*, 531-538.

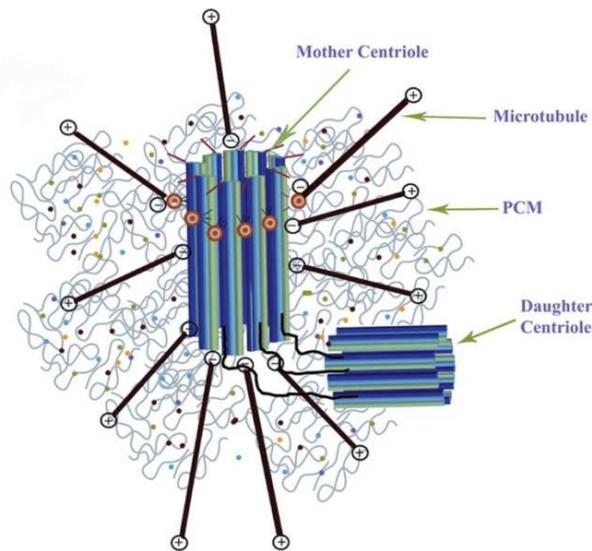


Figure 5

L'un des constituants fondamentaux du centrosome est la tubuline γ , de structure homologue aux tubulines α et β . Il a été montré que la tubuline γ humaine traduite *in vitro* a la capacité de se lier à l'extrémité négative des microtubules.

La tubuline γ est présente au sein d'un complexe protéique hétérotétramérique, le γ -TuSC (γ -tubulin small complex), composé de deux tubulines γ identiques et de deux unités GCP (γ -tubulin complex proteins, GCP2 et 3). Ces γ -TuSCs s'associent le plus souvent à d'autres GCP, formant ainsi un complexe plus grand appelé γ -TurC (γ -tubulin ring complex). Ce complexe, de même symétrie que le microtubule (de symétrie 13), constitue l'élément clé pour la nucléation des microtubules et donc leur initiation. Cependant, la façon dont il assure la nucléation des microtubules n'est pas parfaitement connue. Deux modèles ont été proposés : le modèle du moule (template model) et le modèle du protofilament (protofilament model). Jusqu'à récemment, il était admis que le γ -TurC servait de moule pour la nucléation des microtubules, l'anneau de tubulines γ établissant des contacts longitudinaux avec les tubulines α/β à l'extrémité négative des microtubules. Il a cependant été montré plus récemment que la nucléation des microtubules serait plutôt assurée par des contacts latéraux et non plus longitudinaux entre les tubulines γ et les tubulines α/β . En effet, la structure des γ -TurC est suffisamment flexible pour pouvoir se déployer en un protofilament de tubulines γ permettant ainsi, pour la nucléation, des contacts latéraux avec les tubulines α/β (protofilament model) (Figure 6).^{4,5,8,9}

⁸ Chez les humains, il existe deux principales isoformes de tubuline γ : TUBG1 et TUBG2. Bien que ces deux isoformes soient très proches, il a été montré que seule la forme TUBG1 serait impliquée dans la mitose et correspondrait réellement à la tubuline γ conventionnelle.

⁹ Kollman, J. M.; Polka, J. K.; Zelter, A.; Davis, T. N.; Agard, D. A. *Nature* **2010**, *466*, 879-883.

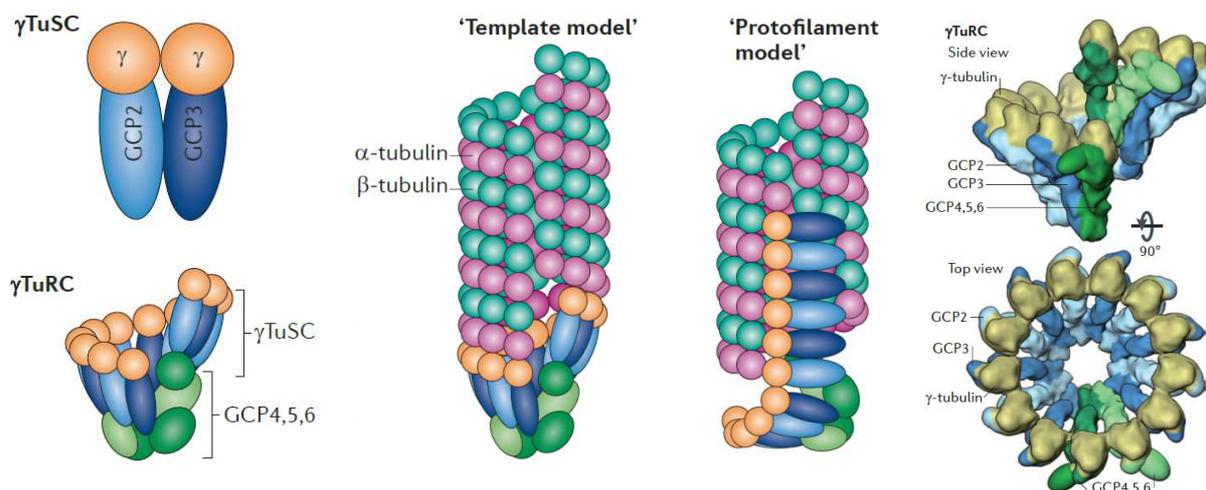


Figure 6

4. Le microtubule : une cible importante en chimiothérapie du cancer

Les microtubules constituent des cibles thérapeutiques fondamentales dans le traitement du cancer. Chez les mammifères, les microtubules sont présents à la fois dans les cellules en interphase et en division. Dans ces dernières, les microtubules (qui constituent le fuseau mitotique) ont une dynamique et un taux de nucléation particulièrement importants. Ceci explique la très grande efficacité des agents antimitotiques dans le traitement du cancer, avec notamment les composés agissant par modification de l'assemblage des microtubules (agents antitubulines).

Ce sont le plus souvent des produits naturels de structure relativement complexe ou des dérivés, avec les alcaloïdes de type *Vinca* et les taxoïdes identifiés il y a plusieurs décennies, la podophyllotoxine, les combrétastatines, les dolastatines, les épothilones, Ces composés agissent en stabilisant ou déstabilisant le processus de polymérisation des tubulines en microtubules, d'où induction ultime de la mort cellulaire. Ils se lient aux tubulines α et β au niveau de sites distincts pour exercer leurs effets. Il existe deux types d'agents antitubulines :¹⁰

- Les stabilisants des microtubules :
 - Stabilisants occupant le site de liaison du paclitaxel (luminal taxoid site)
 - Stabilisants occupant le site de liaison du laulimalide (LAU/PEL site)
 - Stabilisants occupant d'autres domaines de liaison
- Les déstabilisants des microtubules (ou inhibiteurs) :
 - Inhibiteurs occupant le site de liaison de la colchicine
 - Inhibiteurs occupant le site de liaison des alcaloïdes de *Vinca*

Ci-dessous, sont indiqués :

- l'ensemble des agents antitubulines actuellement sur le marché, faisant (ou ayant fait) l'objet d'essais cliniques (Tableau 1),
- la structure chimique des principaux représentants (Figure 7),
- les différents sites d'action de ces agents antitubulines (Tableau 2).

¹⁰ (a) Negi, A. S.; Gautam, Y.; Alam, S.; Chanda, D.; Luqman, S.; Sarkar, J.; Khan, F.; Konwar, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, *23*, 373-389. (b) Dumontet, C.; Jordan, M. A. *Nature Reviews Drug Discovery* **2010**, *9*, 790-803. (c) Barbier, P.; Tsvetkov, P. O.; Breuzard, G.; Devred, F. *Phytochemistry Reviews*. **2014**, *13*, 157-169.

Composé	Statut clinique	Commentaires
<u>Alcaloïdes de type Vinca</u> <u>(domaine de liaison des alcaloïdes Vinca)</u>		
Vincristine	Sur le marché	Produit naturel
Vinblastine	Sur le marché	Produit naturel
Vinorelbine	Sur le marché	Produit hémisynthétique
Vindésine	Sur le marché	Produit hémisynthétique
Vinflunine	Sur le marché	Produit hémisynthétique
Vincristine liposomiale	Essais cliniques	Formulation
<u>Dolastatines</u> <u>(domaine de liaison des alcaloïdes Vinca)</u>		
Soblidotin	Phase I - Arrêt des essais	Analogue de dolostatine
Romidepsin	Sur le marché	
Brentuximab vedotin	Phase III	Vectorisation
<u>Cryptophycines</u> <u>(domaine de liaison des alcaloïdes Vinca)</u>		
Cryptophycine 52	Phase II - Arrêt des essais	Neurotoxicité
<u>Halichondrine</u> <u>(domaine de liaison des alcaloïdes Vinca)</u>		
Eribuline	Sur le marché	Améliore significativement la survie
<u>Hémiasterline</u> <u>(domaine de liaison des alcaloïdes Vinca)</u>		
E-7974	Phase I	Toxicité hématologique
<u>Maytansinoïdes</u> <u>(domaine de liaison des alcaloïdes Vinca)</u>		
Immunoconjugués de Mertansine	Phases II et III	Accroît la concentration intratumorale
<u>Alcaloïdes Vinca vectorisé avec folates</u> <u>(domaine de liaison des alcaloïdes Vinca)</u>		
EC-145	Essais cliniques	
<u>Discodermolide</u> <u>(domaine de liaison des alcaloïdes Vinca)</u>		
Discodermolide	Phase I - Arrêt des essais	Toxicité pulmonaire
<u>Taxanes</u> <u>(domaine de liaison du Taxol)</u>		
Paclitaxel	Sur le marché	Réactions d'hypersensibilité
Docétaxel	Sur le marché	Réactions d'hypersensibilité
Carbazitaxel	Sur le marché	Sur le marché depuis 2010
Milataxel	Phase II	Actif quand résistance aux taxanes
Larotaxel	Phase III	Actif quand résistance aux taxanes
Ortataxel	Phase II	Actif quand expression glycoprotéine P
Tesetaxel	Phase II	Actif par voie orale
BMS-275183	Phase II	Actif par voie orale
TPI 283	Phase II	Actif tumeurs neurologiques
Nab-paclitaxel	Sur le marché	Pas de prémédication
NKTR-105	Phase I	Formulation du docétaxel
<u>Epothilones</u> <u>(domaine de liaison du Taxol)</u>		
Ixabepilone	Sur le marché	Pas substrat de glycoprotéine P
Patupilone (épothilone B)	Essais cliniques	Pénètre SNC - Pas substrat de glycoprotéine P
Sagopilone	Essais cliniques	Première épothilone synthétisée - Pénètre SNC
KOS 1584 (analogue épothilone D)	Phase II	
<u>Agents se liant au domaine de la colchicine</u>		
CI-980	Phase II - Arrêt des essais	
2-Méthoxyestradiol	Phase II	Pas d'affinité pour récepteurs à l'estradiol
1069C85	Phase I achevée	Actif par voie orale
ABT-751	Phase II atteinte - Pas d'essais actuellement	Actif par voie orale - Neurotoxicité
Indibuline	Phase I/II	
<u>Combrétastatines</u> <u>(domaine de liaison de la colchicine)</u>		
Fosbrétabuline	Phase II	Agent antivasculaire
Vérubuline	Phase II	Agent antivasculaire
Crinobuline	Phase I	Agent antivasculaire
Plinabuline	Phase I	Agent antivasculaire
Omrabuline	Phase III	Agent antivasculaire
<u>Autres</u>		
Noscapine	Phase II	Alcaloïde de l'opium - Actif par voie orale
Estramustine	Sur le marché	Liaison aux protéines associées aux microtubules

Tableau 1

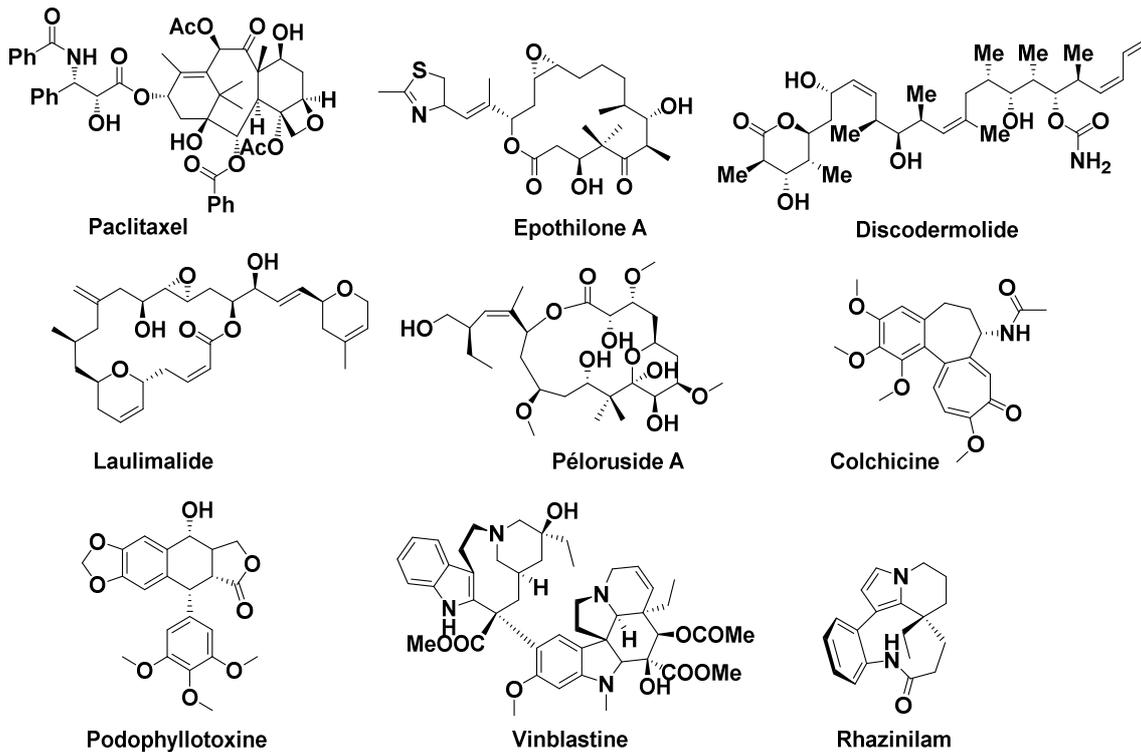


Figure 7

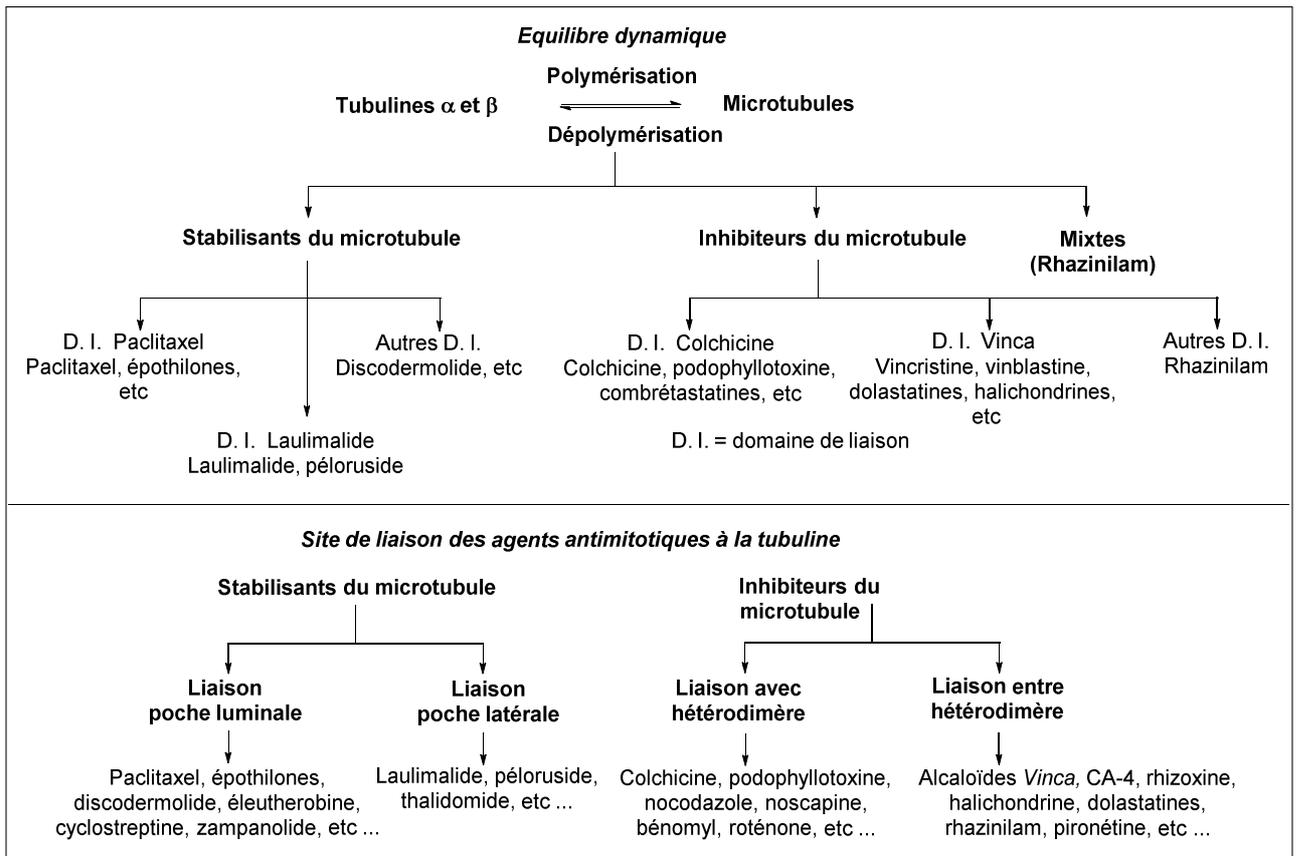


Tableau 2

4.1. Les stabilisants du fuseau

Les stabilisants du fuseau agissent en stimulant la polymérisation des tubulines en microtubule. À côté de divers sites de liaison, deux sites distincts ont été plus particulièrement identifiés : celui des taxanes et celui du laulimalide.

Il a été montré que le paclitaxel et les autres taxanes se liaient à un site spécifique au niveau de la tubuline β à la surface interne du lumen du microtubule et que, par contre, le laulimalide (ainsi que le péloruside) se liait à la tubuline α au niveau d'une poche latérale du microtubule (Figure 8).

Le discodermolide qui est un inhibiteur compétitif du taxotère, occuperait le même site de liaison que celui-ci. Son mécanisme d'action au niveau du microtubule est cependant sensiblement différent : il est donc suggéré deux sites de liaison proches mais distincts.

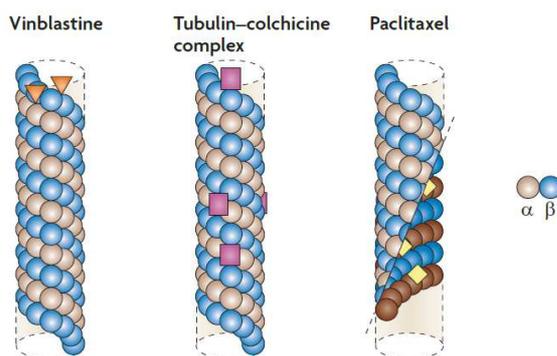


Figure 8

4.2. Les inhibiteurs du fuseau

Il est possible de distinguer dans cette catégorie d'agents antitubulines qui induisent une dépolymérisation du microtubule, deux classes de composés : ceux qui ont une affinité pour le domaine de liaison de la colchicine et ceux qui ont une affinité pour le domaine de liaison des alcaloïdes de type *Vinca*. Comme précédemment, d'autres domaines de liaison ont également été identifiés.

La colchicine est le premier inhibiteur connu du microtubule et la découverte de la tubuline elle-même est liée à l'identification de la cible de cette molécule (Figure 8). Deux sites de liaison de la colchicine ont été suggérés, localisés à l'interface de l'hétérodimère de tubuline α/β non encore polymérisé, à un endroit proche du site de liaison du GTP de la tubuline α . Il y a alors inhibition des contacts latéraux entre les protofilaments et induction de la dépolymérisation du microtubule. Plusieurs autres antimitotiques occupent ce site, comme la podophyllotoxine, les combrestatines, les curacines, le 2-méthoxyestradiol, ...

Les alcaloïdes de type *Vinca* se lient à la tubuline β à l'extrémité du microtubule. Ici encore, deux sites de liaison ont été identifiés (Figure 8).

Par contre, le site de liaison du rhazinilam est distinct de ceux de la colchicine et des alcaloïdes de type *Vinca*. Après liaison, il est constaté la formation de microtubules comprenant 12 ou 14 protofilaments au lieu de 13 comme observé normalement.

5. Les agents agissant sur la tubuline γ

Les agents décrits ci-dessus, en affectant la dynamique des microtubules, sont largement reconnus et très souvent utilisés en chimiothérapie du cancer. Les cibles de ces inhibiteurs concernent plus particulièrement les tubulines α et β .

Par contre, aucun agent visant la tubuline γ n'est actuellement développé, bien que cette tubuline soit essentielle à la formation du fuseau mitotique. Il est cependant possible de citer des travaux préliminaires récents visant la recherche d'inhibiteurs interagissant avec la tubuline γ , comme ceux des groupes de Tuszynski et de Czaplicki.¹¹

Le premier groupe a montré, par des études de simulations dynamiques moléculaires et de docking, que la colchicine et la combrétastatine A-4 se liaient également à la tubuline γ . Une étude de leur domaine de liaison a pu être entreprise (Figure 9).

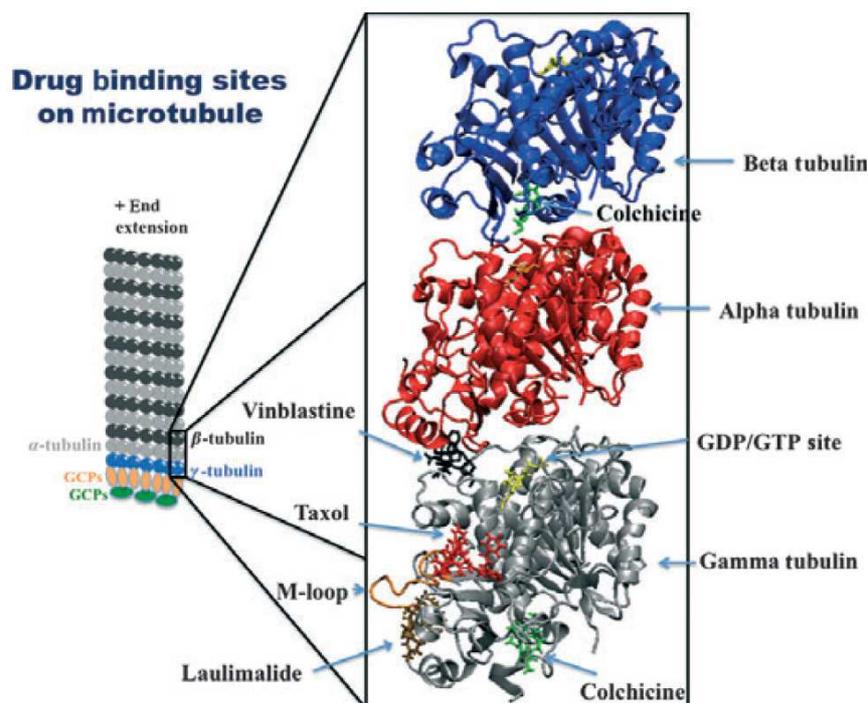


Figure 9

Le second groupe a plus particulièrement étudié l'interface entre la tubuline γ et la GCP4 au niveau du γ -TuRC. En combinant simulation dynamique moléculaire, analyse structurale 3D, screening virtuel et biophysique, l'existence d'interactions protéine-protéine constantes, responsables de la stabilité du complexe tubuline γ /GCP4 a pu être recherché, ainsi que la démonstration de la présence d'une poche de liaison à l'interface de ces deux protéines. De plus, plusieurs petites molécules se liant spécifiquement à cette poche ont été identifiées.

¹¹ (a) Friesen, D. E.; Barakat, K. H.; Semchenko, V.; Perez-Pineiro, R.; Fenske, B. W.; Mane, J.; Wishart, D. S.; Tuszynski, J. A. *Chem Biol Drug Des* **2012**, 79, 639-652. (b) Cala, O.; Remy, M.-H.; Guillet, V.; Merdes, A.; Mourey, L.; Milon, A.; Czaplicki, G. *Plos One* **2013**, 8, e63908.

6. L'hémicalide

6.1. Isolement et activité

Dans le cadre de la recherche de nouveaux cytotoxiques à partir de sources naturelles, et en particulier d'organismes marins, un nouveau polycétide complexe a été isolé de l'éponge marine *Hemimycale sp.* par l'équipe CNRS-Pierre Fabre Unité Mixte, en association avec l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD). L'éponge (*Hemimycale sp.*) a été recueillie dans des eaux profondes autour des îles Torres (Vanuatu) dans le Pacifique Sud.

Parmi les milliers d'extraits naturels testés par criblage à haut débit, il a été observé que l'extrait méthanolique de *Hemimycale sp.* induisait un arrêt mitotique sur des cellules A549 de lignées cellulaires cancéreuses de poumon humain (marquage MPM2). Les échantillons ont ensuite été soumis à un fractionnement biologique guidé jusqu'à l'isolement et l'élucidation de la structure de la molécule bioactive, l'hémicalide (moins de 1 mg isolé au cours de deux plongées). Il a ensuite été confirmé que ce nouveau produit était un inhibiteur mitotique puissant avec une valeur d'IC₅₀ de 0,1 nM mesurée sur des cellules A549. En fait, l'hémicalide présente une activité anti-proliférative très élevée contre un panel de lignées cellulaires cancéreuses humaines (valeurs d'IC₅₀ allant de 0,1 à 1 nM, Tableau 3).

	A549	BxPC3	LoVo	MCF7	Namalwa	SK-OV-3
Lignées cancéreuses	carcinome humain poumon	adénocarcinome humain pancréas	adénocarcinome humain colon	adénocarcinome humain sein	lymphome humain Burkitt	adénocarcinome humain ovaire
IC ₅₀ (nM)	8.2 10 ⁻¹	4.7 10 ⁻¹	8.1 10 ⁻¹	1.1	1.1	3.3

Tableau 3

Ces premiers résultats ont motivé l'exploration du mécanisme d'action. Des études immunocytochimiques réalisées sur des cellules HeLa (cancer du col de l'utérus humain) traitées *in vitro* pendant 24 heures avec l'hémicalide ont révélé des effets phénotypiques spécifiques. L'hémicalide agit en déstabilisant le réseau de microtubules α/β mais le mécanisme semble être différent de celui observé avec les agents antimitotiques antitubuline connus tels les taxanes et les alcaloïdes de type *Vinca*. À des concentrations faibles (5 nM à 1 nM), il est observé que des cellules HeLa en interphase perdent leur réseau de microtubules (marquage de la tubuline α). À des concentrations plus élevées (de 1 nM à 50 nM), les cellules restent bloquées en prométaphase sans réseau apparent de microtubules ou de foyers de nucléation de microtubules. Dans les deux cas, les centrosomes semblent bien séparés et sont marqués par la tubuline γ , mais pas par la tubuline α , comme normalement observé. Cependant, l'activité antitubuline de la molécule n'a pas été confirmée *in vitro*. L'hémicalide ne stabilise ni ne dépolymérise les microtubules. Le mécanisme exact de la perturbation du réseau tubuline α/β n'est pas clair. L'hémicalide perturberait les interactions entre la tubuline γ et la tubuline α/β au niveau du matériel péricentriolaire du centrosome, empêchant ainsi la nucléation des microtubules.

L'action de l'hémicalide semble donc être particulièrement originale. En effet, ce sont généralement les microtubules (tubuline α/β) qui constituent la cible de la majorité des produits antimitotiques présents sur le marché ou en développement, ceux-ci agissant soit en stabilisant soit en

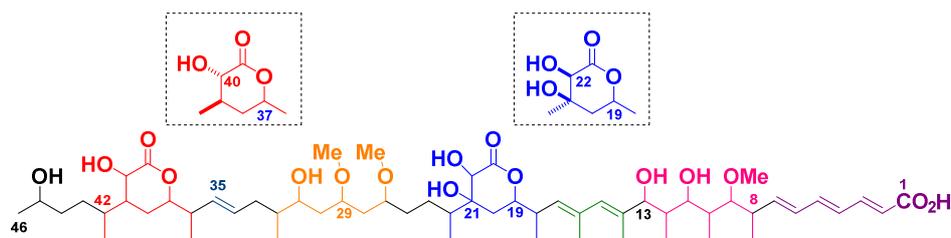
déstabilisant ces polymères. Une étude plus approfondie n'a pu être entreprise par manque de matière première.

Il faut noter que des tentatives de récolte de la matière première et de recherche de micro-organismes associés se sont révélées vaines. La seule alternative pour poursuivre les recherches consistait donc en la synthèse totale de cette molécule.

6.2. Structure

L'hémicalide est un polycétide comprenant un squelette carboné de 46 carbones, ponctué par 21 centres stéréogènes. Sa structure plane, déterminée par les laboratoires Pierre Fabre (par analyses RMN et spectrométrie de masse), comporte plusieurs éléments caractéristiques (Figure 10) :

- un enchaînement triénique (*E,E,E*) C1-C7,
- une stéréohexade C8-C13,
- un système diénique trisubstitué C14-C17,
- un motif δ -lactonique central C18-C24,
- un triol 1,3 bordé par un groupe méthyle C27-C32,
- une double liaison (*E*) C34-C35,
- un système δ -lactonique C36-C42.



hémicalide

Figure 10

D'autre part, la détermination de la configuration des trois centres stéréogéniques des deux δ -lactones avait pu être réalisée par expérience nOe et analyse conformationnelle par modélisation moléculaire. Cependant, pour les centres asymétriques restant, il n'avait pas été possible d'établir leur configuration, étant donné la faible quantité de produit naturel isolée, empêchant toute dérivatisation et analyse structurale complémentaire.

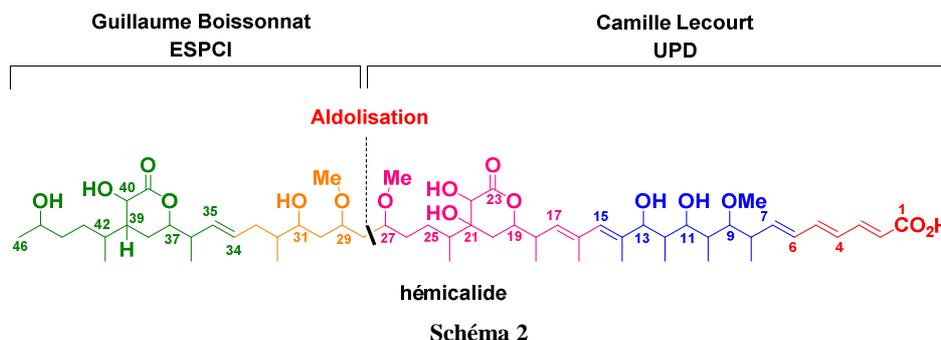
7. Objectifs de thèse

Ce travail de thèse vise la synthèse totale de l'hémicalide ou d'un stéréoisomère par mise en œuvre d'une stratégie à la fois convergente et flexible. Il s'appuie sur des études antérieures réalisées à la fois à l'ESPCI et dans notre laboratoire, concernant la détermination de configurations relatives et des approches synthétiques de différentes sous-unités de ce produit naturel. Ces premières avancées ont été réalisées, dans ces deux laboratoires, par les docteurs Etienne Fleury, Geoffroy Sorin et Simon Specklin, au cours respectivement de leur thèse et de leurs stages post-doctoraux.

En 2013, un financement ANR (ANR Amical 2013-2017) nous a permis de poursuivre les travaux antérieurs vers la synthèse totale de l'hémicalide, grâce, notamment, au financement de deux étudiants en thèse. Ce projet ANR comprend trois partenaires :

- Le partenaire 1 : à l'ESPCI Paris, UMR 8231, avec Guillaume Boissonnat (étudiant en thèse), le Dr. Christophe Meyer et le Pr. Janine Cossy.
- Le partenaire 2 : à l'UPD, UMR 8638, avec les Drs Geoffroy Sorin et Marie-Isabelle Lannou, le Pr. Janick Ardisson et moi-même.
- Le partenaire 3 : avec les laboratoires Pierre Fabre, USR 3388 (Dr. Georges Massiot et Dr. François Sautel).

De façon générale, la synthèse du fragment C28-C46 a été prise en charge par Guillaume Boissonnat (ESPCI) et celle du fragment C1-C27 par moi-même (UPD) (Schéma 2).



Le plan selon lequel ce manuscrit de thèse sera présenté, comprend, après cette introduction, quatre chapitres :

- Dans le chapitre 1 seront décrits les travaux antérieurs effectués dans notre laboratoire, concernant une première détermination des configurations relatives ainsi que la synthèse du fragment C1-C25. Un travail considérable a été réalisé, mais des points restant à valider et à optimiser ont été mis en évidence, en vue de la synthèse totale de l'hémicalide. Une révision de la stratégie était donc à prévoir.
- Le chapitre 2, de nature bibliographique, sera dédié à la réaction de fermeture de cycle par métathèse (RCM) d'oléfines encombrées, une des étapes clés de la nouvelle stratégie mise en œuvre.
- Les deux chapitres suivants 3 et 4 seront consacrés à mes travaux de thèse. La validation des configurations relatives du motif lactonique central et sa synthèse par réaction RCM fera plus précisément l'objet du chapitre 3. Dans le chapitre 4, seront exposées les différentes réactions de couplage réalisées aux deux extrémités du motif lactonique précédemment synthétisé, avec la synthèse des fragments C1-C27 et C16-C46.

Une conclusion clôturera ce manuscrit, en reprenant les différentes avancées vers la synthèse totale de l'hémicalide ou d'un stéréoisomère.

CHAPITRE 1 : TRAVAUX ANTERIEURS : ÉLUCIDATION STRUCTURALE ET SYNTHÈSE DU FRAGMENT C1-C25

De façon générale, le programme de recherche proposé dans le cadre de la collaboration avec l'ESPCI et les laboratoires Pierre Fabre consistait en la détermination des configurations des différents centres stéréogènes et en la synthèse totale de l'hémicalide.

Lors des travaux antérieurs, une première analyse rétrosynthétique de ce polycétide (Stratégie 1) avait été définie, basée sur quatre déconnexions en C6-C7, C15-C16, C25-C26 et C34-C35, avec la synthèse des cinq fragments **A** C1-C6, **B** C7-C15, **C** C16-C25, **D** C26-C34 et **E** C35-C46. Ces différents fragments pouvaient être ensuite reliés selon trois réactions d'oléfination (deux de type H-W-E et une autre de type Julia-Kocienski) et un couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura. L'élucidation structurale et la synthèse de la sous-unité C26-C46 ont été plus particulièrement étudiées par le laboratoire de l'ESPCI et celles de la sous-unité C1-C25 par notre laboratoire (Schéma 3).

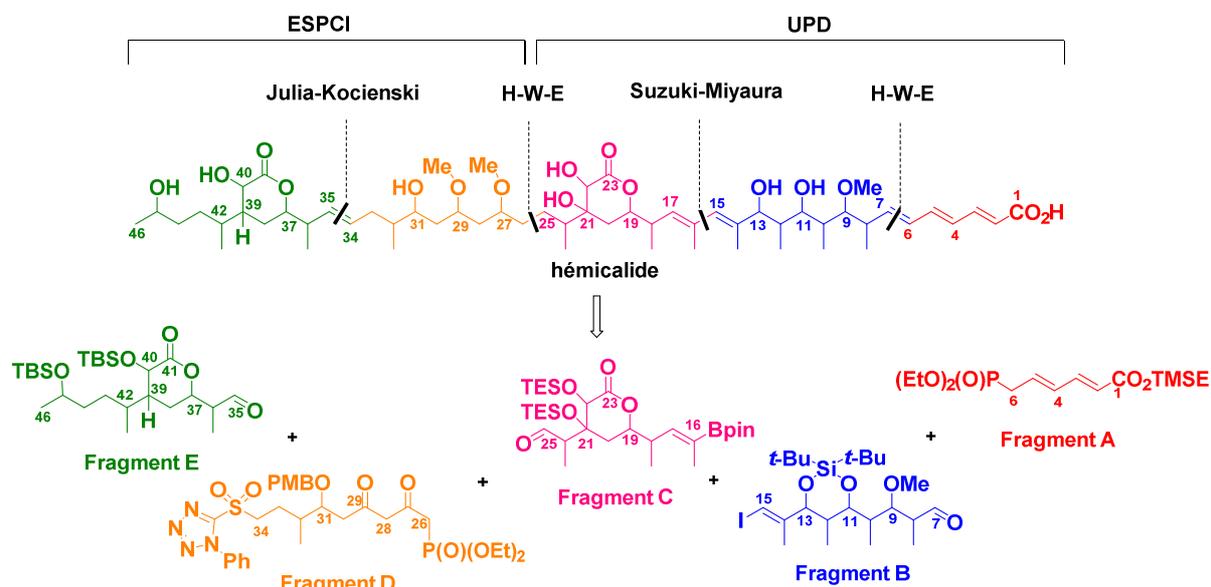


Schéma 3

Les travaux de thèse rapportés dans ce manuscrit prennent comme point de départ les études préalablement réalisées par les Drs. Etienne Fleury et Geoffroy Sorin, au cours respectivement, de leur thèse¹² et de leur stage postdoctoral,¹³ concernant la sous-unité C1-C25. Il a donc paru essentiel de les présenter, en précisant les acquis ainsi que les problèmes restant à résoudre en vue de la synthèse totale de l'hémicalide.

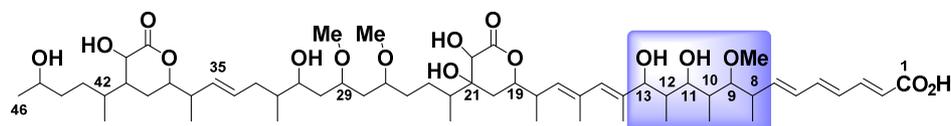
Ces études ont permis une première attribution de la configuration relative des onze centres stéréogènes de l'hexade C8-C13 et de la δ -lactone C17-C25 grâce à la synthèse de modèles appropriés, ainsi que la synthèse du fragment C1-C25.

¹² Fleury, E. *Thèse Université Paris-Descartes*, 2009.

¹³ (a) Fleury, E.; Sorin, G.; Prost, E.; Pancrazi, A.; Sautel, F.; Massiot, G.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 855-864. (b) Sorin, G.; Fleury, E.; Tran, C.; Prost, E.; Molinier, N.; Sautel, F.; Massiot, G.; Specklin, S.; Meyer, C.; Cossy, J.; Lannou, M.-I., Ardisson, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4734-4737.

1. Détermination de la structure de l'hexade C8-C13

La sous-unité C8-C13 de l'hémicalide est caractérisée par six centres stéréogènes hydroxyméthyle, d'où 32 diastéréoisomères possibles en configuration relative. Toutefois, la synthèse de ces 32 combinaisons relatives potentielles semblait un objectif peu réalisable (Figure 11). Plusieurs méthodes (analyse RMN du produit naturel et synthèse de modèles) ont été nécessaires pour établir ces configurations.



hémicalide

Figure 11

Au début de l'étude, étant donné les faibles quantités de produit naturel disponible, deux méthodes non destructives basées sur l'analyse RMN du produit naturel ont été envisagées :

- L'analyse conformationnelle des constantes de couplage.
- L'utilisation des bases de données universelles de Kishi.

1.1. Analyse conformationnelle des constantes de couplage

L'analyse conjointe des constantes de couplage hétéro- et homonucléaires avec les techniques nOe permet la détermination structurale de composés complexes comme démontré dès 1995 par le groupe de Murata.¹⁴

Cependant, dans le cas de l'hémicalide, les constantes de couplage homonucléaire $^3J_{H-H}$ n'étaient pas connues pour les protons H8, H10 et H12, et les constantes obtenues pour les protons H9, H11 et H13 n'étaient pas corrélées. Cette indétermination n'a pu être levée étant donné la très faible quantité de produit disponible.

De plus, le seuil de concentration permettant la détection des constantes de couplage hétéronucléaires longue distance $^{2,3}J_{C-H}$ est de l'ordre de 10 mM, soit environ cinq fois supérieur à la valeur qu'il était possible d'atteindre pour l'hémicalide.¹⁵

L'analyse conformationnelle des constantes de couplage s'est donc révélée compromise dans le cas de l'hexade C8-C13 de l'hémicalide.

1.2. Utilisation des bases de données universelles de Kishi

La méthode de Kishi, autre approche non destructive permettant de déterminer les configurations relatives d'un enchaînement chiral, est basée sur les mesures de déplacements chimiques de chaque carbone, valeurs plus facilement accessibles que les constantes de couplage, notamment pour une molécule complexe.

Basé sur ce constat, Kishi a mis au point une méthode très efficace de détermination stéréochimique de tétrade de type polypropionate reposant sur des bibliothèques de composés modèles appelées bases de données (BD) universelles.

¹⁴ Matsumori, N.; Murata, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12229-12238.

¹⁵ Les analyses ont été effectuées dans des tubes capillaires contenant 0.4 mg de produit naturel dans 160 μ L de méthanol- d_4 , ce qui correspond à une concentration de 2.3 mM.

Les déplacements chimiques étant connus avec précision, la méthode de Kishi semblait plus appropriée pour l'étude de l'hexade C8-C13 de l'hémicalide. Toutefois, il n'existait pas de base de données pour ce type de stéréocuster. Une telle base de données comporterait 32 diastéréomères et demanderait donc un lourd travail de synthèse.

Le laboratoire s'est donc intéressé à étendre la méthode de Kishi afin de l'adapter aux polypropionates de grande taille.¹⁶

Cependant, l'hexade C8-C13 de l'hémicalide a la particularité de posséder un éther méthylique en position C9 qui induit des effets stéréo-électroniques internes. Or, les effets conformationnels générés par cet éther n'ont pu être correctement représentés par la base de données utilisée.

C'est pourquoi, aucune configuration relative favorable n'a pu être déterminée par analyse RMN ¹³C.

1.3. Stéréochimie relative de l'hexade C8-C13 de l'hémicalide

Les méthodes précédentes avaient pour objectif de déterminer intégralement la stéréochimie relative d'un enchaînement donné. Malheureusement, elles se sont révélées inadaptées pour l'étude du motif polypropionate C8-C13.

Seule la comparaison RMN entre les différents diastéréomères possibles pour cette hexade et la molécule naturelle pouvait, à ce stade, permettre de déterminer la configuration relative des différents centres.

Afin de réduire le nombre de possibilités et déduire une stéréochimie relative partielle, des règles empiriques basées sur la RMN décrites dans la littérature ont été employées. En effet, bien qu'une libre rotation soit possible, les composés linéaires de type polycétide présentent souvent des conformations préférentielles. Ce phénomène a des conséquences en spectroscopie RMN et a permis la mise en évidence de certaines règles expérimentales très utiles pour les déterminations stéréochimiques.

Une des caractéristiques RMN de l'hexade C8-C13 de l'hémicalide consiste en un déplacement chimique ¹³C particulièrement bas (7.6 ppm dans le méthanol-*d*₄) du méthyle en position C12 (Figure 12). D'après les travaux de Hoffmann,¹⁷ la stéréotriade C11-C12-C13 présentait donc une stéréochimie relative de type *syn-syn*.

¹⁶ Fleury, E.; Lannou, M.-I.; Bistri, O.; Massiot, G.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4992-5001.

¹⁷ (a) Hoffmann, R. W.; Weidmann, U. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3980-3992. (b) Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2076-2078. (c) Kobayashi, Y.; Czechtizky, W.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 93-96.

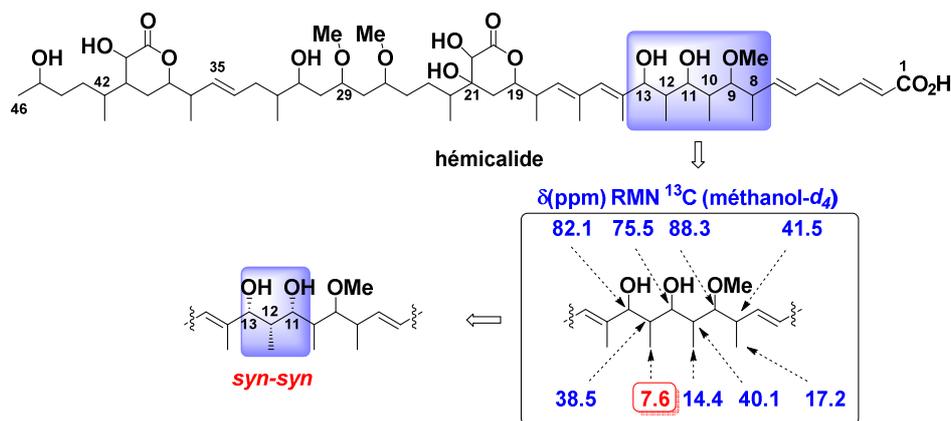


Figure 12

De plus, le méthyle en position C10 ayant un déplacement chimique de 14.4 ppm (dans le méthanol- d_4), la stéréotriade C9-C10-C11 n'était pas caractérisée par une relation *syn-syn*, mais *syn-anti*, *anti-anti* ou *anti-syn*.

Sur la base de cette hypothèse, seules six combinaisons relatives demeuraient plausibles pour l'hexade C8-C13 de l'hémicalide sur les 32 initialement envisagées (Figure 13).

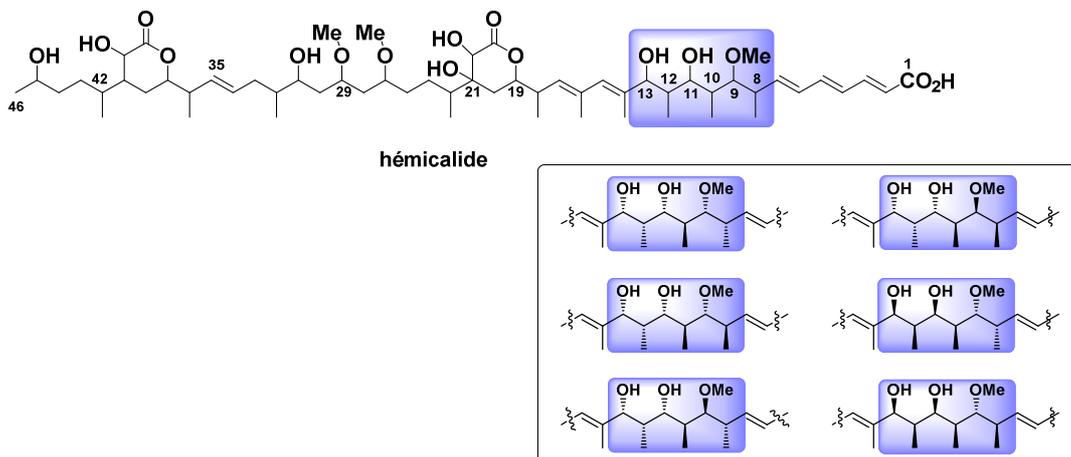


Figure 13

À ce stade, il a été décidé d'effectuer l'établissement de la configuration relative de l'hexade sur le modèle **1** C1-C15 dans lequel le segment C8-C13 était soumis à des effets stéréoelectroniques similaires à ceux de l'hémicalide, et dont la voie de synthèse était adaptable à la synthèse totale de l'hémicalide (Figure 14).¹⁸

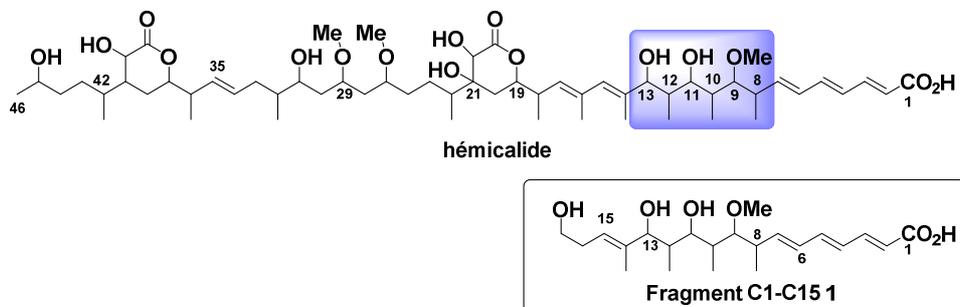


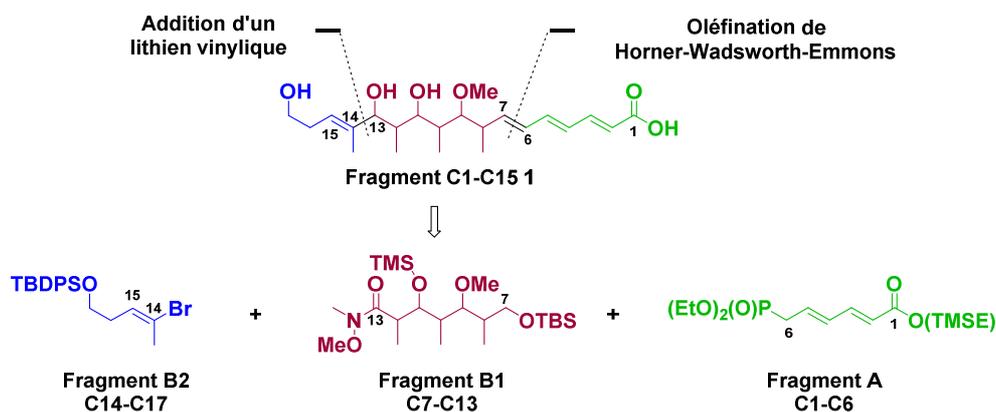
Figure 14

¹⁸ Il a été vérifié par synthèse que l'influence du diène C14-C17 sur l'hexade est comparable à celle du groupement vinylique trisubstitué du modèle **1**.

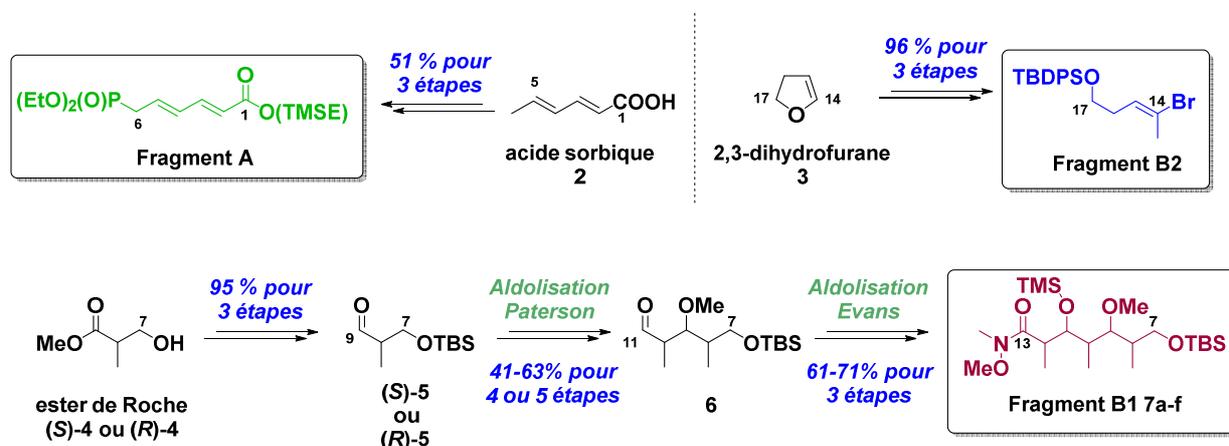
D'un point de vue structural, le fragment **1** C1-C15 comporte trois sous-unités distinctes : l'acide triénique C1-C7 terminal, l'hexade polypropionate C8-C13 méthoxy en position C9 et la double liaison trisubstituée C14-C15 (Schéma 4).

Une stratégie de synthèse basée sur une déconnexion en trois fragments **A**, **B1** et **B2** a donc été conçue, chacun d'eux étant caractéristique d'un motif structural (Schéma 4)

- le fragment **A** préfigurant l'acide polyinsaturé.
- le fragment **B1** comportant cinq des six centres stéréogènes de l'hexade C8-C13.
- le fragment **B2** présentant la double liaison trisubstituée C14-C15.



La synthèse des six diastéréomères **1a-f** a donc été entreprise. Les fragments **A** et **B2** ont été préparés tous deux en trois étapes à partir respectivement de l'acide sorbique **2** et du 2,3-dihydrofurane **3** (Schéma 5).



La synthèse des six fragments diastéréoisomères **B1 7a-f** a fait intervenir deux réactions d'aldolisation itératives permettant la mise en place des différents centres asymétriques de façon totalement stéréocontrôlée à partir des esters de Roche (**R**)-**4** ou (**S**)-**4** (Schéma 5) :

- Une réaction d'aldolisation selon Paterson pour mettre en place la diade C9-C10 à partir des aldéhydes **5** dérivés des esters de Roche (*R*) et (*S*) commerciaux **4**. L'accès à toutes les combinaisons relatives a été possible par cette approche.
- Une réaction d'aldolisation selon Evans pour mettre en place la diade C11-C12 *syn* à partir d'un aldéhyde optiquement actif complexe **6**.

Le couplage entre les fragments **A**, **B1** et **B2** a ensuite été effectué en deux étapes clés (Schéma 6) :

- Un couplage anionique pour former la sous-unité **B1B2**
- Une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (H-W-E) entre l'aldéhyde **8** et le phosphonate **A**, pour obtenir le fragment C1-C15 **1**.

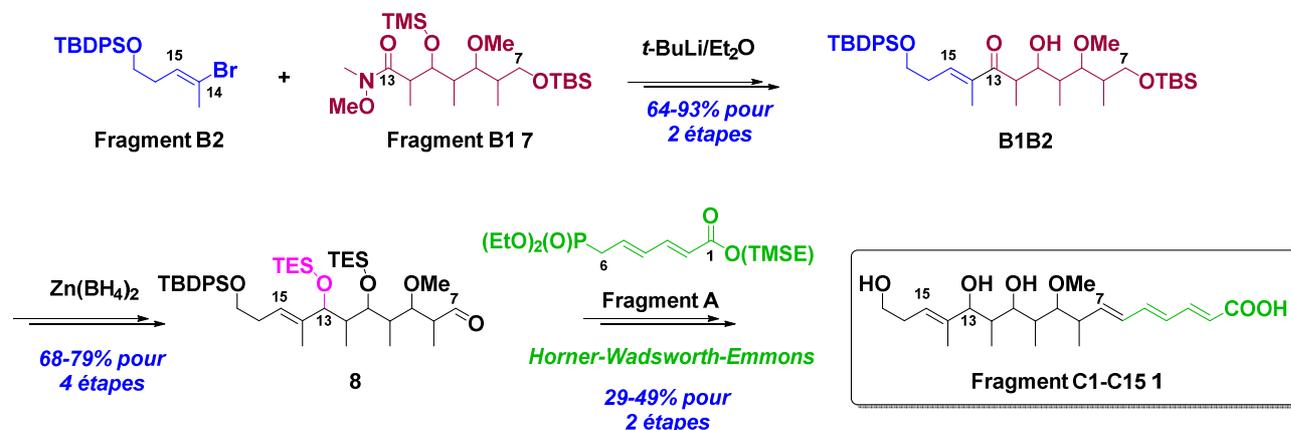


Schéma 6

Les six composés **1a-f** ont ainsi été obtenus en 18 ou 19 étapes avec des rendements globaux de 4,9% à 9,0% (Figure 15).

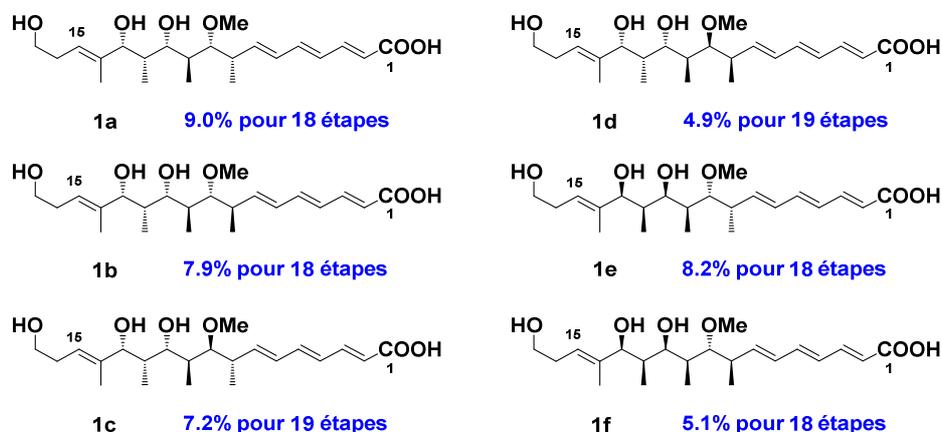


Figure 15

La comparaison RMN des six diastéréomères sous forme d'acide carboxylique avec la molécule naturelle a permis de noter un écart significatif au niveau du segment triénique C1-C7. En effet, le produit naturel ayant été isolé sous forme de carboxylate (sel), une variation des déplacements chimiques était à prévoir, notamment au niveau du proton H3 et des carbones C1-C7.

Au niveau de l'hexade, la comparaison RMN ^1H et ^{13}C a mis en évidence une forte similitude entre **1a** et l'hémicalide ($\Delta\delta_{\text{max}} = 0.08$ ppm en RMN ^1H et $\Delta\delta_{\text{max}} = 1.0$ ppm en RMN ^{13}C) ce qui a permis d'établir les configurations relatives de l'hexade C8-C13 comme étant *syn-syn-anti-anti-syn*

(Figure 16).¹⁹ Il est à noter que ces travaux sont en accord avec l'étude publiée par Goodman (méthode DP4f GIAO).²⁰

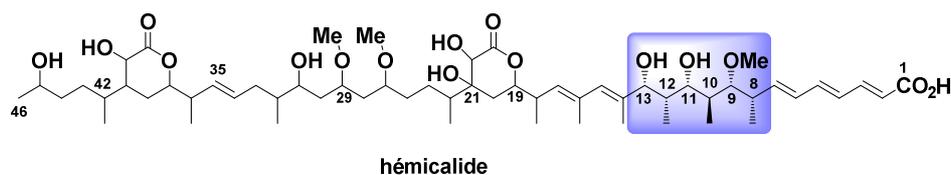


Figure 16

2. Détermination de structure et synthèse du fragment C17-C25

De façon analogue aux travaux réalisés pour le fragment C1-C17, l'élucidation structurale de la sous-unité C17-C25 a été réalisée par comparaison RMN de modèles avec le produit naturel (Figure 17).

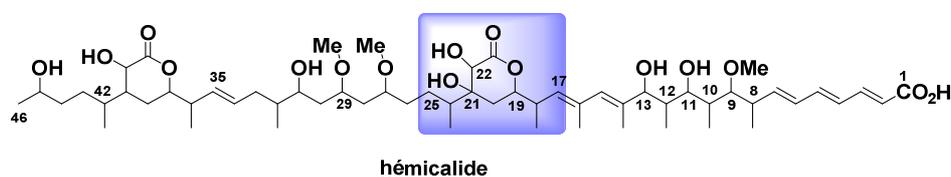


Figure 17

Le motif lactonique est bordé par deux centres asymétriques en position C18 et C24. Elle comporte donc cinq centres stéréogènes, d'où seize diastéréoisomères possibles en configuration relative.

Pour réduire le nombre de possibilités, une étude préliminaire basée sur l'analyse RMN du produit naturel a été réalisée. Des corrélations NOESY entre, d'une part le proton H22 et l'un des protons H20, et d'autre part le proton H24 et le méthyle en C24, ont pu être mises en évidence. Ces corrélations, associées à une valeur élevée de constante de couplage 3J entre H19 et H20, étaient cohérentes avec une interaction 1,3-diaxiale entre H20 et H22 tout en confirmant l'hypothèse d'une conformation de type chaise pour la δ -lactone. Ainsi, les fonctions hydroxyles en C21 et C22 étaient en relation *cis*, et la chaîne alkyle en C19 présentait une orientation *trans* par rapport aux deux hydroxyles. Des études de modélisation moléculaire QMD (Quenched Molecular Dynamics) à l'aide du logiciel « Sybyl software advance computation module version 8.03 » de TRIPOS Inc., effectuées à partir d'un composé modèle, ont par ailleurs permis de confirmer la conformation chaise du motif δ -lactonique (Figure 18).

¹⁹ Fleury, E.; Lannou, M.-I.; Bistri, O.; Sautel, F.; Massiot, G.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7034-7045.

²⁰ Smith, S. G.; Goodman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946-12959. Cette méthode DP4f GIAO sera développée à la fin du chapitre 4.

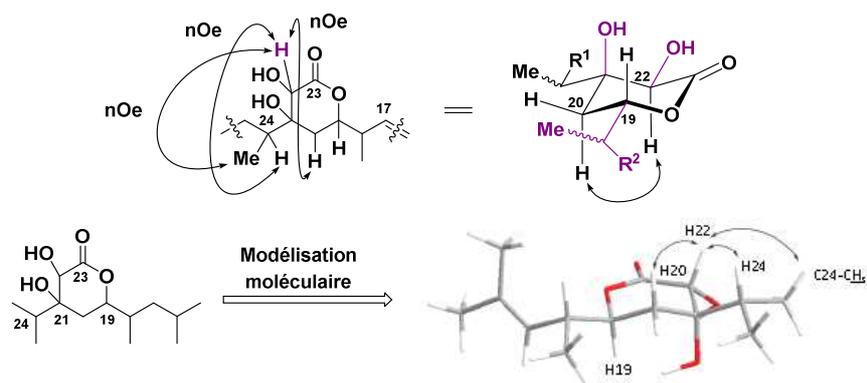


Figure 18

Ces études préliminaires ont permis de restreindre à seulement quatre le nombre de combinaisons relatives à prendre en considération sur les seize envisagées initialement (Figure 19).

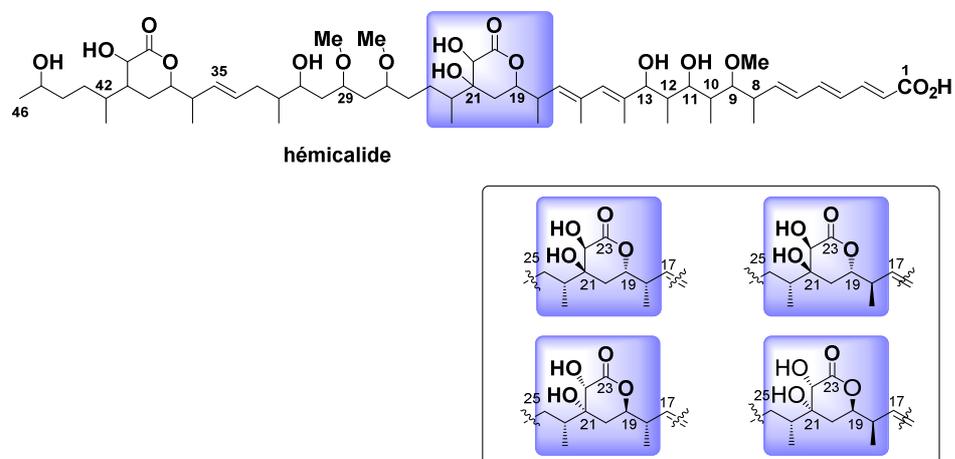


Figure 19

La détermination des configurations relatives de ce motif δ -lactonique C17-C25 a été effectuée sur le modèle **9** (Figure 20), dont l'élaboration, comme pour le fragment C1-C17, avait pour ambition d'être adaptable à la synthèse totale de l'hémicalide.

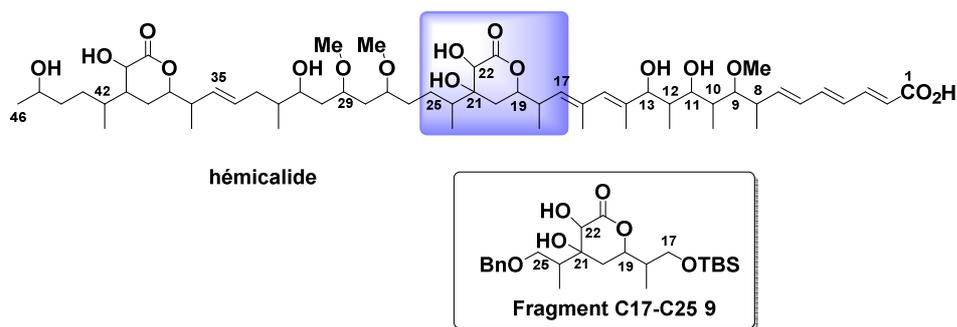


Figure 20

Pour les quatre isomères **9a-d**, une stratégie de synthèse en trois étapes principales (réaction d'allylation, formation de la δ -lactone et dihydroxylation) a été mise en place (Schéma 7).

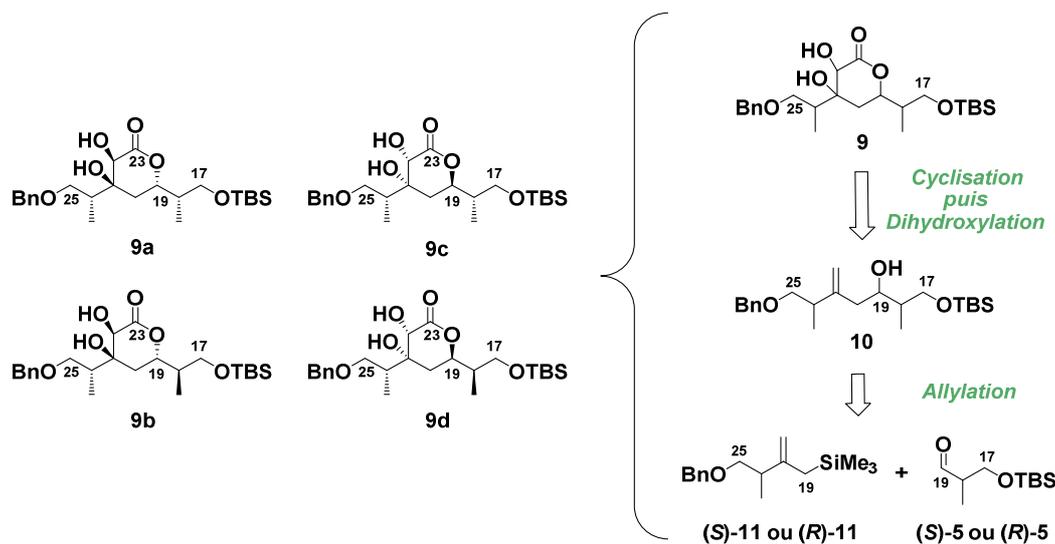


Schéma 7

Plus précisément, la voie de synthèse stéréosélective adoptée pour ces composés modèles **9a-d** reposait sur trois ou quatre étapes fondamentales en fonction des isomères (Schéma 8) :

- une réaction d'allylation d'Hosomi-Sakurai développée par Dias qui a permis de former les alcools homoallyliques **10a** et **10b** à partir des aldéhydes **5** et *ent*-**5** dérivés des esters de Roche (*R*) et (*S*) commerciaux (**R**)-**4** et (**S**)-**4**.²¹
- une inversion de configuration du centre en C19 selon Mitsunobu pour les isomères **10c** et **10d**, les adduits d'allylation de Dias présentant exclusivement une relation 1,4-*syn* entre les groupements en positions C19 et C24.
- la formation de la δ -lactone α,β -insaturée **13** par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons à partir du phosphonoacétate **12**.
- une dihydroxylation par l'osmate de potassium, pour installer le diol *cis* C21-C22 en position *trans* de la chaîne en C19 et ainsi finaliser la synthèse de **9**.

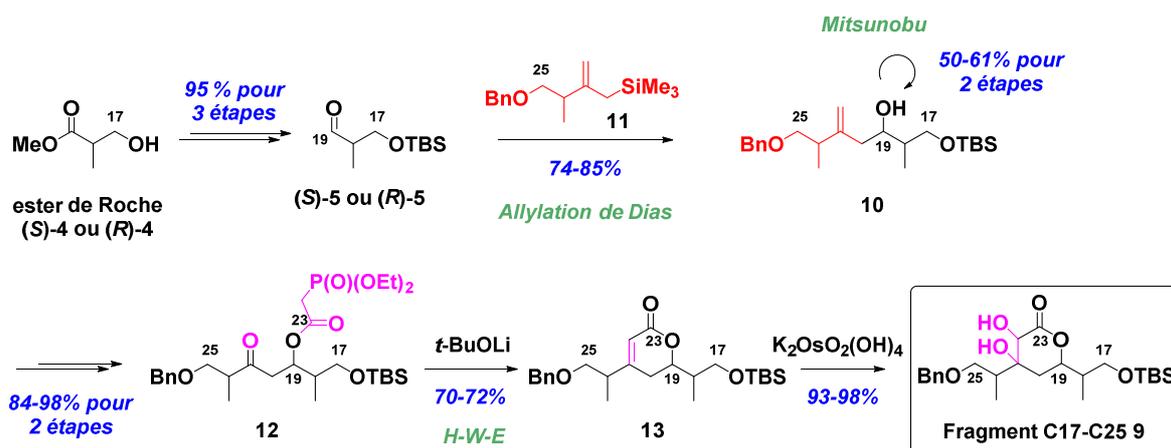


Schéma 8

Les quatre composés **9a-d** ont été synthétisés en 8 ou 10 étapes avec des rendements globaux de 23,6% à 55,8% à partir des esters de Roche (*R*) ou (*S*) (Figure 21).

²¹ (a) Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 357-369. (b) Dias, L. C.; Augusto, T.; Perez, C. C.; Steil L. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 802-812.

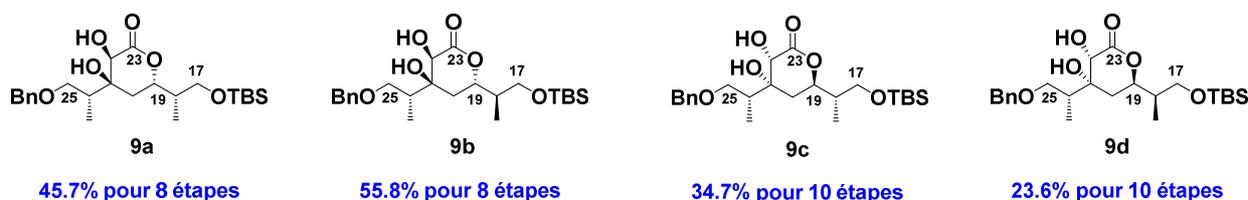


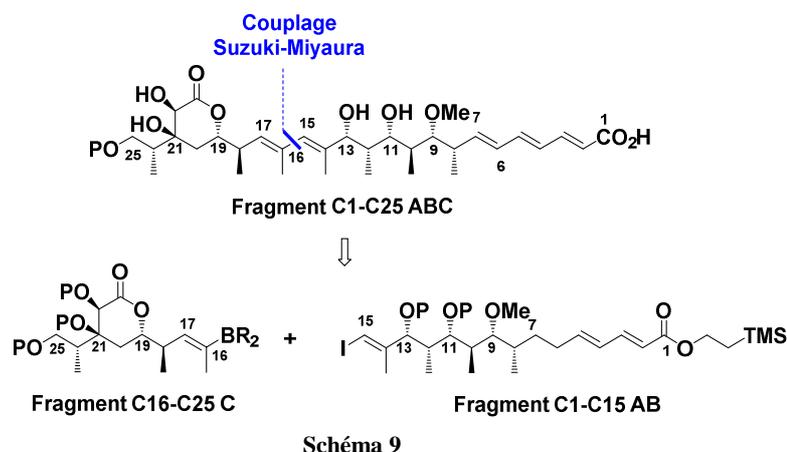
Figure 21

Comme pour l'étude de l'hexade C8-C13, une comparaison RMN entre ces quatre modèles et la molécule naturelle a été effectuée.

La comparaison RMN ^{13}C de ces quatre diastéréomères avec la molécule naturelle s'est révélée peu concluante, les quatre isomères présentant des profils de $\Delta\delta$ similaires. La comparaison RMN ^1H (examen des déplacements chimiques et des constantes de couplage) a permis d'écarter sans ambiguïté les lactones **9c** et **9d**. Des deux lactones restantes **9a** et **9b**, c'est l'isomère modèle **9b** qui présentait une plus grande similitude avec l'hémicalide, sans toutefois pouvoir être totalement catégorique. Ce sont donc les configurations relatives de cette lactone modèle **9b** qui ont été appliquées, en première intention, au fragment C16-C25 C, lors de sa synthèse.

3. Synthèse du Fragment C1-C25

L'étude des configurations relatives des deux sous-unités chirales du fragment C1-C25 accomplie, une stratégie de synthèse de cette entité a été réalisée, reposant sur un couplage de type Suzuki-Miyaura entre le boronate vinylique C16-C25 C et l'iodure vinylique C1-C15 AB (Schéma 9).²² L'utilisation d'un couplage pallado-catalysé entre deux carbones Csp^2 semblait être le plus judicieux pour la formation de cette liaison. En effet, en présence de substrats hautement fonctionnalisés, à haute valeur ajoutée et relativement sensibles (notamment le triène C1-C7), des conditions réactionnelles sélectives n'impliquant pas l'utilisation d'un large excès de l'un des partenaires de couplage, se sont avérées nécessaires.



²² Ce sont les fragments présentés sur ce schéma, dont les configurations absolues sont en accord avec les configurations relatives définies précédemment, qui ont été synthétisés.

La stratégie de synthèse adoptée pour ces deux fragments C1-C15 **AB** et C16-C25 **C** était basée sur les voies de synthèse des deux composés modèles **1** et **9** décrites précédemment. Néanmoins, certaines modifications ont dû être envisagées afin de former le diène trisubstitué C14-C17 avec installation des deux doubles liaisons trisubstitués C14-C15 et C16-C17.

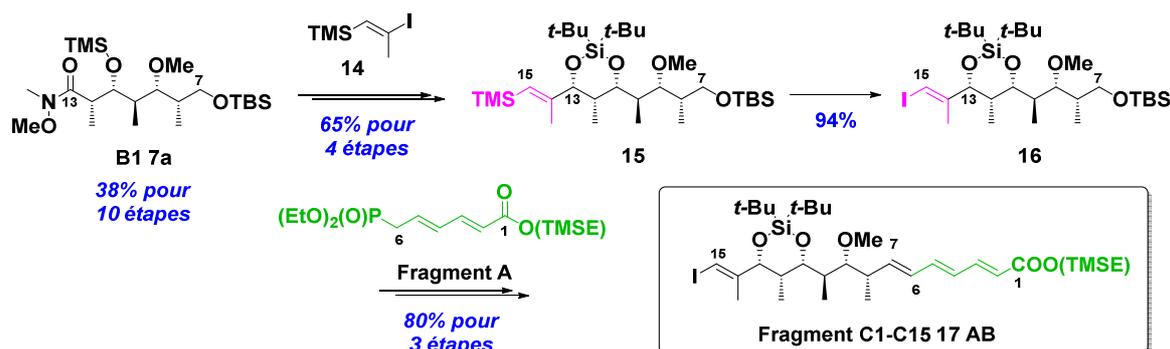
3.1. Synthèse du fragment C1-C15

Le fragment C1-C15 **AB** a été préparé à partir de la sous-unité C7-C13 **7a** élaborée lors de la synthèse d'hexades modèles. La mise en place de la double liaison trisubstituée en C14-C15 a résulté d'une séquence en deux étapes :

- une homologation de chaîne par l'addition nucléophile de l'iodure vinylique **14** au niveau de la fonction amide de Weinreb du composé **B1 7a**.
- une réaction d'iododésilylation de **15** pour aboutir à l'iodure vinylique **16**.

À ce stade, il a été remarqué que pour que la réaction d'iododésilylation soit efficace, il était indispensable de protéger le diol 1,3 en C11-C13 sous une forme cyclique. Une déprotection finale en milieu acide entraînant une dégradation de la molécule (notamment au niveau du diène trisubstitué), un cétal de silylène a donc été choisi, celui-ci étant clivable par des ions fluorures.²³

La formation de la sous-unité triénique a été réalisée, comme précédemment par une réaction de H-W-E (Schéma 10).



Le fragment C1-C15 **17 AB** a donc été obtenu avec un rendement de 14,8% pour 19 étapes à partir de l'ester de Roche (S)-**4** pour la séquence réactionnelle la plus longue.

3.2. Synthèse du fragment C16-C25

Les différentes séquences étudiées pour accéder au fragment C16-C25 **C** sont présentées ci-dessous.

3.2.1. Premières approches étudiées

La première approche de synthèse envisagée consistait à prendre comme matière première la lactone précédemment élaborée **9b**. Cependant, très rapidement, il a été mis en évidence qu'il n'était pas possible d'installer l'insaturation en C16-C17 (double ou triple liaison) à partir de l'aldéhyde correspondant **18b** (réaction de Corey-Fuchs, Ohira-Bestmann, Zhao, ...) (Voie 1).

²³ (a) Colobert, F.; Choppin, S.; Ferreiro-Mederos, L.; Obringer, M.; Luengo Arrata, S.; Urbano, A.; Carreno, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4451-4454. (b) Baker, T. M.; Edmonds, D. J.; Hamilton, D.; O'Brien, C. J.; Procter, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5631-5633.

Une nouvelle séquence réactionnelle a donc été étudiée, reposant sur la formation du motif δ -lactonique en toute fin de synthèse. Selon, cette approche, il a été possible de former l'alcyne intermédiaire **19b** à partir du fragment C17-C25 préalablement synthétisé, par réaction de Corey-Fuchs, puis transposition (Voie 2). Cependant, à ce stade de la synthèse, les premières tentatives de fonctionnalisation de la triple liaison (par hydrométallation, puis piégeage par l'iode), à partir de l'enchaînement **19b** n'ont pas abouti (Schéma 11).

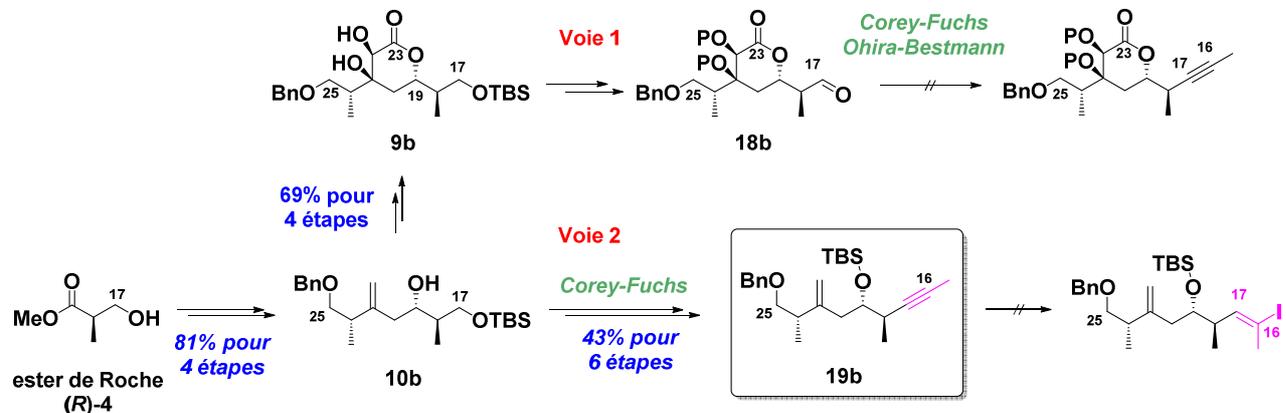


Schéma 11

C'est pourquoi, il a été décidé de construire le motif lactonique directement à partir de l'alcyne **19b** (Voie 3, Schéma 12). Selon cette séquence, la lactone **23b** attendue a certes pu être obtenue avec un rendement global de 23% pour cinq étapes, mais l'étape de cyclisation par réaction de H-W-E s'est révélée problématique. En effet, l'acidité des protons H20 de l'ester intermédiaire **20b** a conduit à la formation du produit d'élimination **22b**, en proportion équimoléculaire avec le produit cyclisé **21b**. Le rendement isolé en δ -lactone α,β -insaturée **21b** n'atteignait donc que 38%. Celle-ci a ensuite été soumise à une réaction de dihydroxylation puis diversement protégée pour donner le composé **23b**.

Cependant, comme précédemment, malgré différents essais de fonctionnalisation de la triple liaison de l'alcyne **23b**, l'iodure vinylique **24b** n'a pu être isolé.

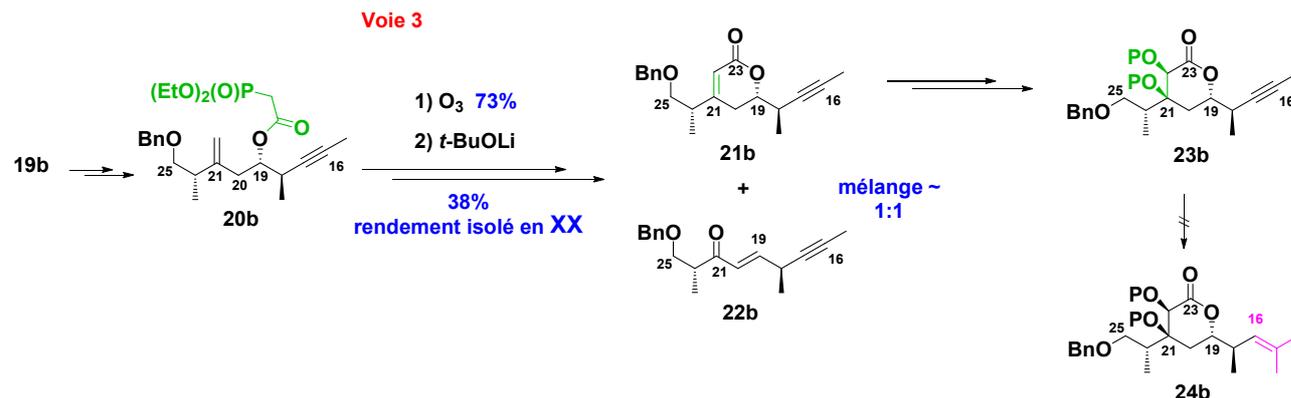


Schéma 12

Ces différentes voies s'étant révélées sans issue, une nouvelle séquence réactionnelle a été mise en place, avec incorporation de l'entité halogénure vinylique aux tous premiers stades de la synthèse.

3.2.2. Synthèse du fragment C16-C25

Dans cette nouvelle séquence, la réaction d'allylation de Dias a été réalisée entre l'allylsilane (S)-11 précédemment synthétisé et l'aldéhyde **25** comportant déjà le motif bromure vinylique trisubstitué.^{21, 24} Il est à noter qu'entre nos mains, cet aldéhyde **25** était sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (*E*)/(*Z*) 85:15 non séparable. L'alcool homoallylique C16-C25 **26b** attendu a ainsi été obtenu avec un rendement de 62% et une très bonne diastéréosélectivité. Etant donné les problèmes d'élimination observés lors de l'étape de cyclisation par réaction de H-W-E, c'est une réaction de Reformatsky intramoléculaire, en conditions neutres qui a été envisagée. Cependant, après acylation quantitative de **26b**, l'étape d'ozonolyse du méthylène *exo* en C21 (réaction devant être chimiosélective en raison de la présence de la double liaison trisubstituée terminale) n'a pu conduire à la cétone attendue **27b** qu'avec un rendement de 50%.

C'est donc une réaction d'aldolisation selon Urpí entre la méthylcétone **28** et le même aldéhyde **25** qui a été mise en œuvre, permettant ainsi d'accéder à l'aldol correspondant avec un rendement de 73% et une diastéréosélectivité satisfaisante. Une étape d'acylation quantitative a ensuite conduit à la cétone **27b**.²⁵

À ce stade, la lactone α,β -insaturée **29b** a pu être obtenue avec un excellent rendement par réaction de Reformatsky intramoléculaire induite par SmI_2 , suivie d'une déshydratation. Enfin, une réaction de dihydroxylation *syn*, chimio- et stéréosélective, suivie de la protection du diol ainsi formé (formation de **30b**), et la mise en place du boronate vinylique par catalyse par le palladium ont autorisé l'élaboration du fragment C16-C25 **31b C** (Schéma 13).

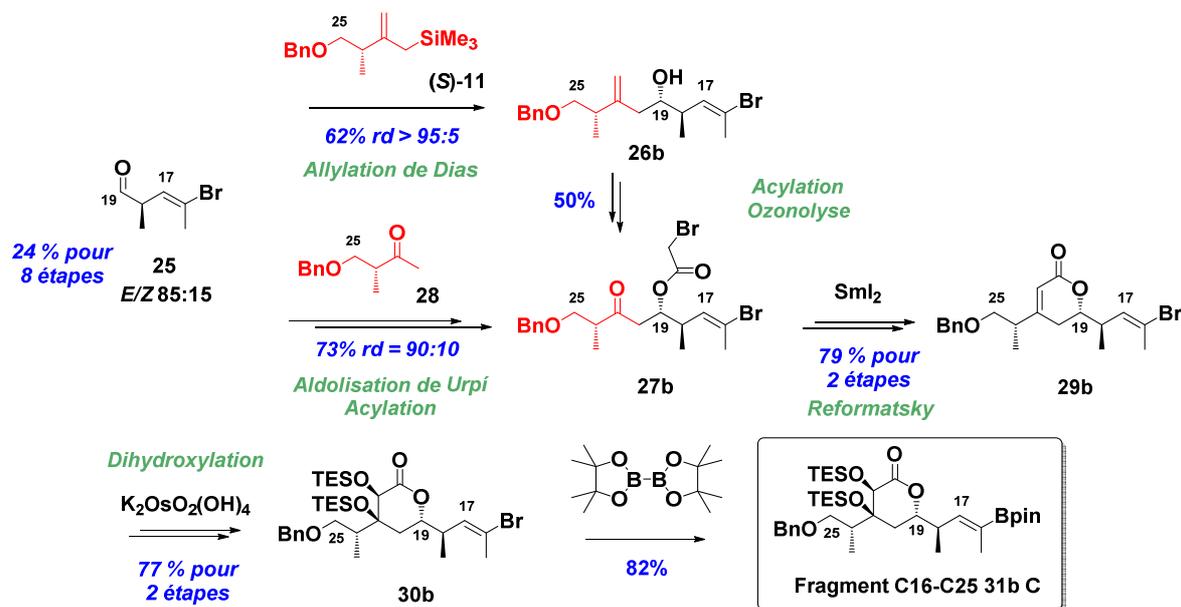


Schéma 13

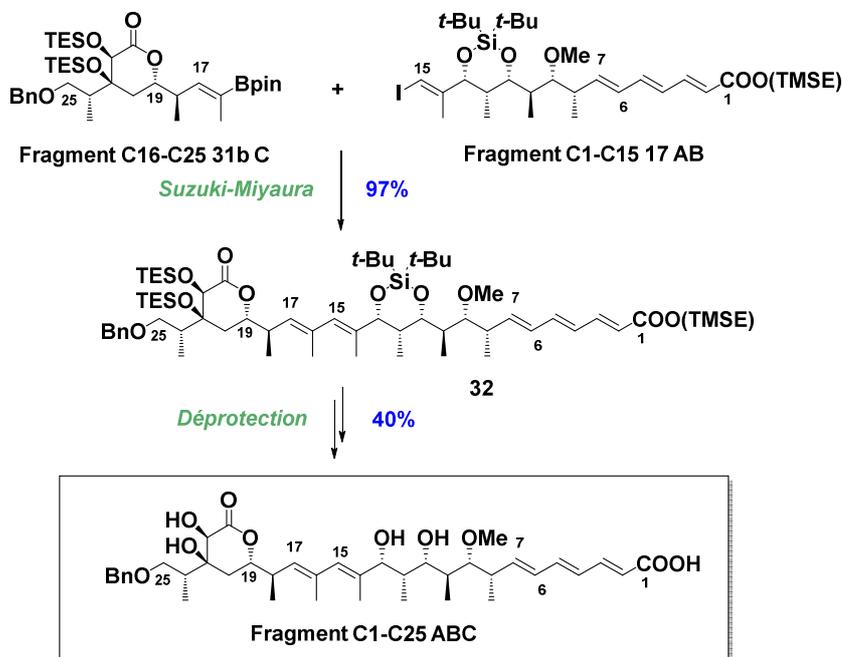
Le fragment C16-C25 31b C a été obtenu avec un rendement global de 8,7% en quinze étapes à partir de l'ester de Roche (S)-4 pour la séquence réactionnelle la plus longue.

²⁴ Cho, C.-G.; Kim W.-S.; Smith, III, A. B. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3569-3572.

²⁵ Zambrana, J.; Romea, P.; Urpí, F.; Luján, C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8575-8587.

3.3. Synthèse du fragment C1-C25 ABC par couplage de Suzuki-Miyaura

Une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura a permis de relier les deux fragments précédemment synthétisés **31b C** et **17 AB** et d'accéder au squelette C1-C25 de l'hémicalide avec un excellent rendement de 97% (Schéma 14).²⁶



Malgré une optimisation, l'étape finale de déprotection par désilylation (utilisation successive de difluorotriméthylsilicate de tris(diméthylamino)sulfonium (TASF) et de HF.Py) n'a pu être réalisée qu'avec un rendement de 40%.

Le diastéréoisomère C1-C25 ABC de l'hémicalide a été obtenu avec un rendement global de 5,7%, en 22 étapes à partir de l'ester de Roche (S)-4 pour la séquence réactionnelle la plus longue.

3.4. Etude du couplage en C25-C26 par réaction de H-W-E

En parallèle de ce travail, dans le cadre de la stratégie de synthèse totale de l'hémicalide présentée au début de ce chapitre (Schéma 3), des toutes premières études de couplage en C25-C26 par réaction de H-W-E ont été réalisées.

Il a tout d'abord été montré que la fonction éther benzylique en C25 des intermédiaires de synthèse **30b** et **33b** pouvait être clivée avec un rendement de 80% par action de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) dans le dichlorométhane à reflux.²⁷

Après oxydation des alcools **34b** et **35b** ainsi obtenus en aldéhydes **36b** et **37b**, un premier essai d'oléfination de H-W-E a été effectué par réaction de **37b** avec le diéthoxyphosphorylacétate d'éthyle

²⁶ (a) Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Eade, S. J.; Walter M. W.; Baldwin, J. E.; Moses, J. E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4500-4509. (b) Mori, Y.; Nakamura, M.; Wakabayashi, T.; Mori, K.; Kobayashi, S. *Synlett* **2002**, 601-603. (c) Moses, J. E.; Adlington, R. M.; Rodriguez, R.; Eade, S.; Baldwin, J. E. *Chem. Commun.* **2005**, 1687-1689. (d) Yokokawa, F.; Fujiwara, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1759-1775.

²⁷ Sherma, G. V. M.; Cherukupalli, G. R. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2006**, *17*, 1081-1088.

après déprotonation par NaH. Après quatre heures à température ambiante, l'alcène attendu **38b** a été isolé avec un rendement de 67% non optimisé (Schéma 15).

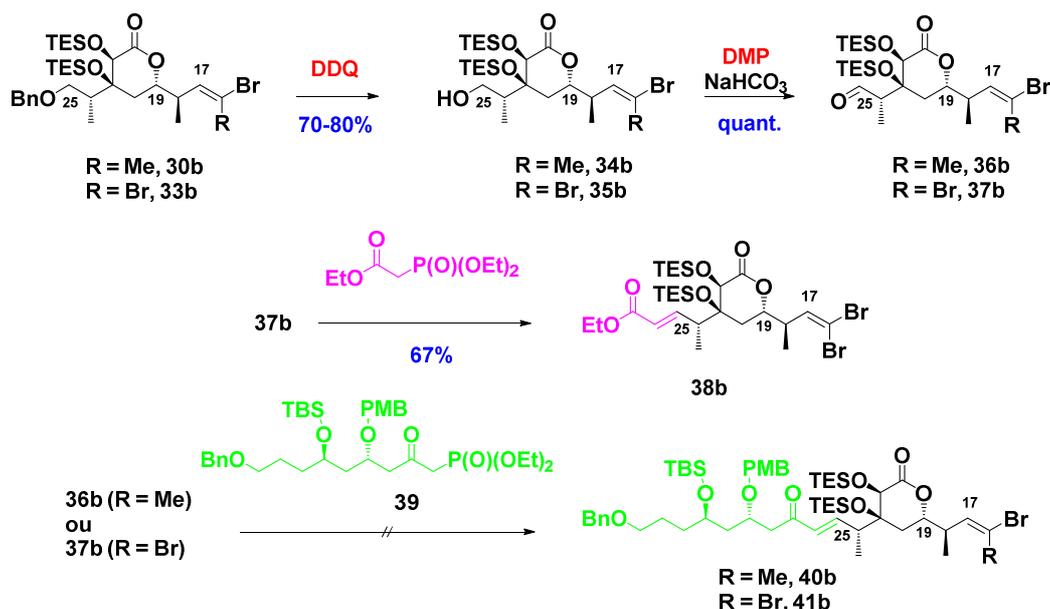


Schéma 15

Cette réaction a ensuite été étendue au phosphonate modèle **39** polyfonctionnalisé fourni par le Dr. Simon Specklin (ESPCI), et préfigurant le fragment **D** C26-C34. Dans les mêmes conditions, le produit attendu **41b** n'a pu être obtenu, seule une dégradation de l'aldéhyde dibromé **37b** a été observée par analyse RMN ^1H du brut réactionnel. Il en a été de même à partir de l'aldéhyde monobromé **36b**.

3.5. Comparaison des données RMN avec celles du produit naturel

La synthèse du fragment C1-C25 étant réalisée, une comparaison RMN de ce dernier avec l'hémicalide a été effectuée.

Comme indiqué précédemment, le produit naturel a été isolé sous forme de carboxylate, c'est pourquoi une variation des déplacements chimiques du diastéréoisomère **ABC** avec ceux de l'hémicalide a été remarquée, notamment au niveau du proton H3 et des carbones C1-C7.

Au niveau du segment C8-C24, les déplacements chimiques RMN ^1H et ^{13}C , semblaient dans l'ensemble en accord avec le produit naturel (respectivement $\Delta\delta \leq 0.12$ ppm et $\Delta\delta \leq 1.2$ ppm). Les faibles différences observées pour la portion C8-C17, ont été considérées comme non significatives. Toutefois, la présence de l'éther benzylique en C25, n'a pu autoriser, à ce stade, une conclusion avec certitude.

4. Conclusion

Un travail considérable, concernant la détermination de structure et la synthèse de la partie droite C1-C25 de l'hémicalide, a été réalisé au cours des travaux antérieurs.

Ainsi, les configurations relatives de l'hexade C8-C13 ont pu être déterminées avec certitude grâce à une comparaison en RMN de l'hémicalide et de différents modèles de type **1**.

D'autre part, toujours à l'issue de l'examen RMN du produit naturel et de modèles appropriés, ce travail a permis de sélectionner sans ambiguïté deux types de configuration relative pour le motif lactonique C16-C25 avec toutefois une préférence pour le diastéréoisomère **9b** (Figure 22).

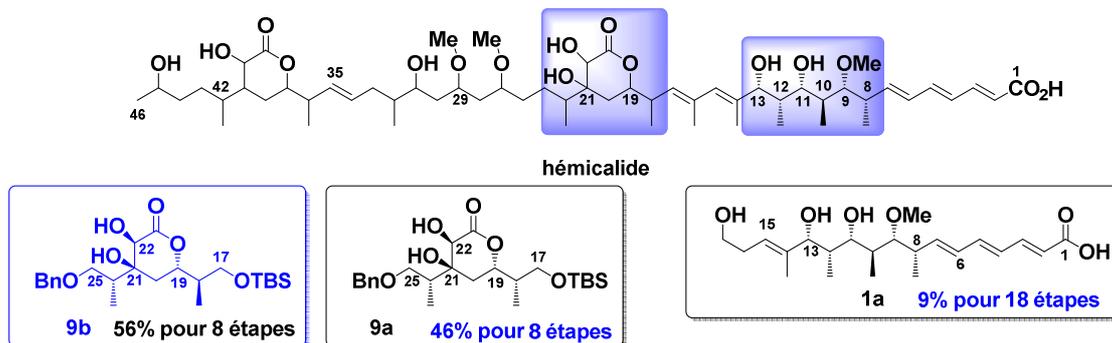


Figure 22

Enfin, une synthèse du fragment C1-C25 **ABC** a été établie avec notamment la mise en place du diène trisubstitué central C14-C17 par couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura des deux fragments hautement fonctionnalisés C1-C15 **17 AB** et C16-C25 **31b C**. L'installation du motif halogénure vinylique en C16-C17 a dû être réalisée dès les premières étapes de la synthèse du fragment C16-C25. En effet c'est un aldéhyde comportant déjà cette fonction qui a été engagé dans les réactions d'allylation selon Dias ou d'aldolisation selon Urpí, mises en œuvre en début de synthèse. De plus, il a été montré qu'il était nécessaire pour mettre en place l'iodure vinylique C14-C15 d'une part, et effectuer une déprotection finale optimale d'autre part, de protéger le diol 1,3 en C11-C13 sous forme de cétal de silylène (Schéma 16).

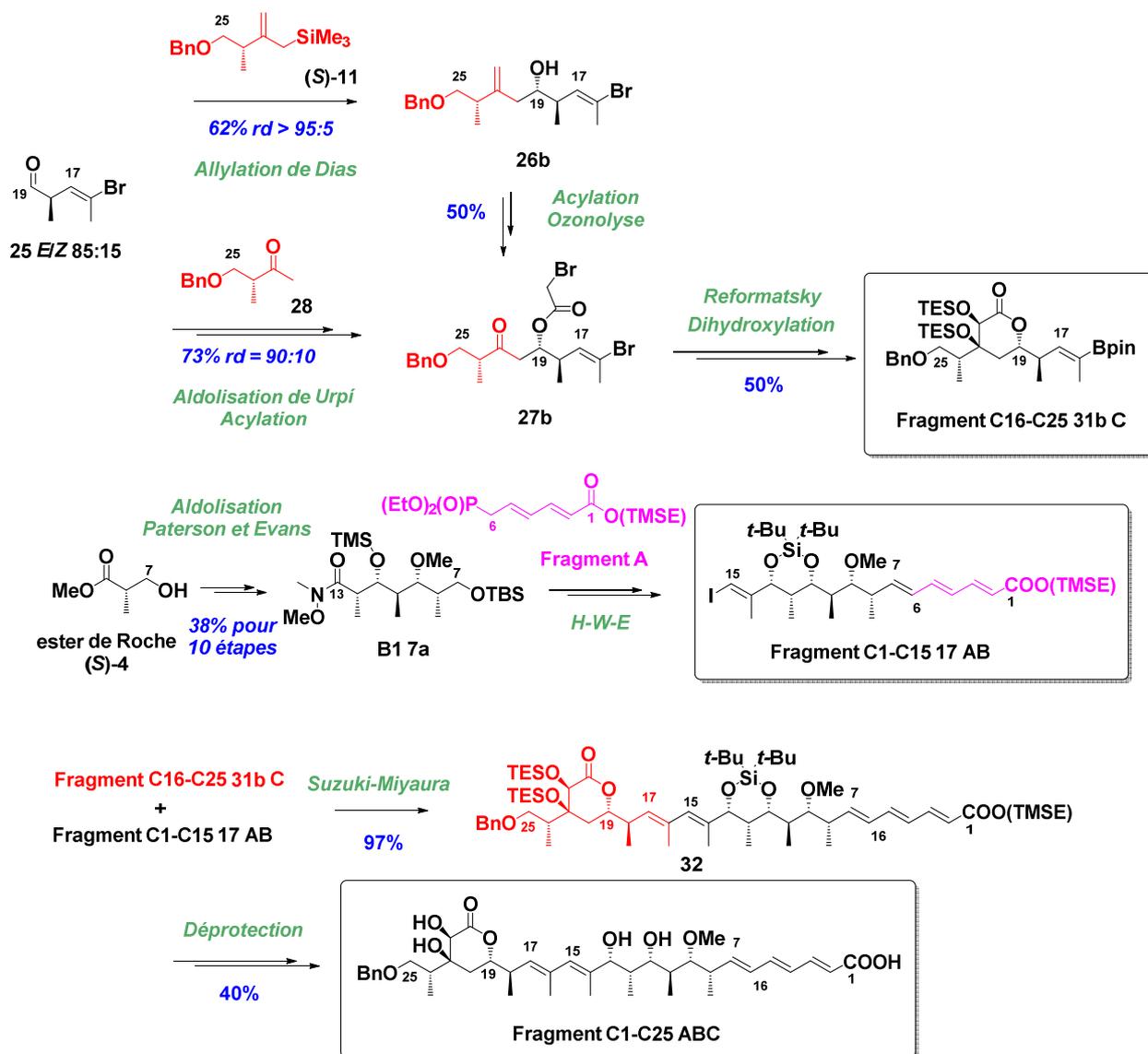


Schéma 16

Cependant certains points restent à être optimisés dans le cadre d'une synthèse totale de l'hémicalide :

- L'étape de déprotection finale n'a pu être réalisée qu'avec un rendement de 40%. Il est donc indispensable en vue de la synthèse totale de l'hémicalide, d'augmenter le rendement de cette réaction.
- L'aldéhyde **25** engagé dans les réactions d'allylation et d'aldolisation en début de synthèse est sous la forme d'un mélange non séparable de diastéréoisomère (*E*)/(*Z*) en proportion 85:15. Sa synthèse et la purification des précurseurs doivent être étudiées à nouveau.

D'autre part, il restait une ambiguïté quant à la détermination des configurations relatives du motif δ -lactonique C16-C25 (Figure 23).

- En effet, il était difficile d'établir avec certitude, laquelle des deux lactones modèles **9a** et **9b** corrélait le mieux à l'hémicalide et ce sont les configurations relatives de la

lactone **9b** qui avaient été appliquées, en première intention, au fragment C16-C25 C, lors de sa synthèse (avec formation intermédiaire de la lactone **42b**).

- Il semble cependant essentiel de disposer de la lactone **42a**, diastéréoisomère de la lactone **42b**, afin de pouvoir comparer ces deux lactones à l'hémicalide et valider ainsi définitivement les configurations relatives de ce fragment.

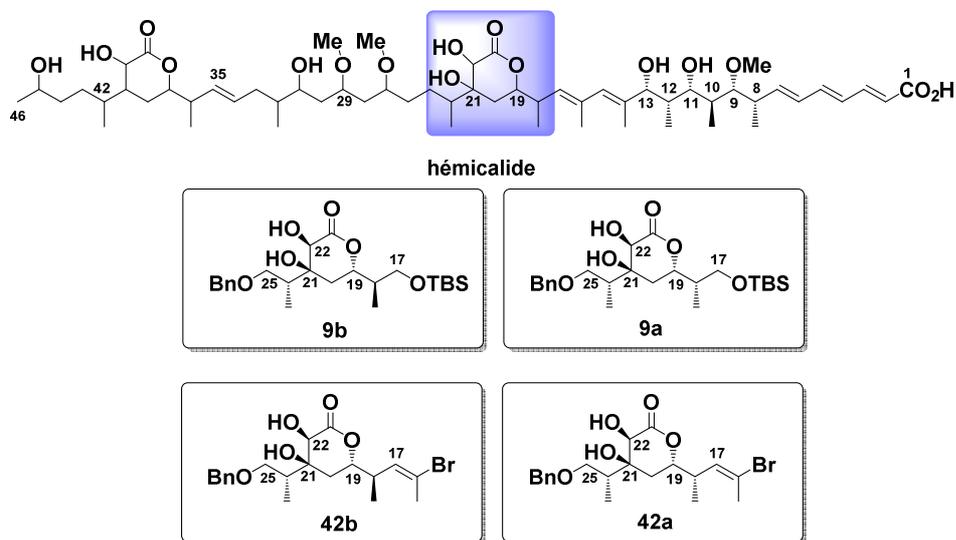


Figure 23

De plus, s'il a bien été montré qu'il était possible de cliver facilement et sélectivement l'éther benzylique en C25, les tous premiers essais de couplage en C25-C26 par réaction de H-W-E avec un phosphonate modèle proche du fragment **D** C26-C34 n'ont pas conduit à des résultats probants. Il sera donc nécessaire de réétudier cette réaction ou bien encore d'envisager une autre stratégie d'homologation en C25-C26.

CHAPITRE 2 : LA METATHESE DES OLEFINES

Ce chapitre, de nature bibliographique, sera consacré à la réaction de fermeture de cycle par métathèse (RCM) d'oléfines encombrées, qui sera mise en œuvre pour former, dans ce travail de thèse, le motif δ -lactonique central.

La formation de liaisons carbone-carbone est une réaction essentielle en chimie organique de synthèse et, à ce titre, a fait l'objet de recherches intenses. C'est ainsi que la réaction de métathèse des oléfines, *i. e.* l'échange de sous-unités alkylidène au niveau de doubles liaisons carbone-carbone, au départ considérée comme une curiosité de laboratoire, a complètement évolué en une méthode de synthèse clé pour la construction de doubles liaisons (Schéma 17).

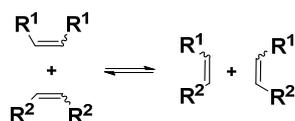


Schéma 17

L'attribution du Prix Nobel de Chimie en 2005, à Chauvin pour ses travaux sur le mécanisme de la réaction de métathèse des oléfines et à Schrock et Grubbs pour la mise à disposition de catalyseurs efficaces et faciles à manipuler, témoigne de l'impact considérable de cette réaction sur la communauté chimique académique et industrielle.

Ce chapitre, de nature bibliographique, comprend trois parties principales :

- une partie « Généralités » comportant une présentation du mécanisme réactionnel ainsi que des différents catalyseurs,
- une partie « Fermeture de cycle par métathèse et encombrement stérique » avec une présentation des différentes solutions décrites dans la littérature pour tenter de résoudre la problématique de la réaction RCM à partir de substrats encombrés stériquement,
- et enfin, une partie « Application à la synthèse de δ - et γ -lactones stériquement encombrées».

1. Généralités

1.1. Mécanisme de base et différents types de réaction

Le mécanisme de la réaction de métathèse, généralement accepté, procède par le biais d'intermédiaires de type métallacyclobutane (MCB), générés par la coordination de(s) l'oléfine(s) à un alkylidène métallique (métallacarbène) par une suite de cycloaddition [2 + 2] et de cycloréversion. Toutes les étapes étant réversibles, il est primordial que l'équilibre de la réaction soit déplacé dans une direction déterminée pour rendre la séquence productive et ne pas obtenir, au final, un mélange d'oléfines (Schéma 18).²⁸

²⁸ (a) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176. Revues récentes concernant la réaction MT : (b) Lozano-Vila, A. M.; Monsaert, S.; Bajek, A.; Verpoort, F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4865-4909. (c) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746-1787. (d) Nelson, D. J.; Manzini, S.; Urbina-Blanco, C. A.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10355-10375. (e) Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4763-4792.

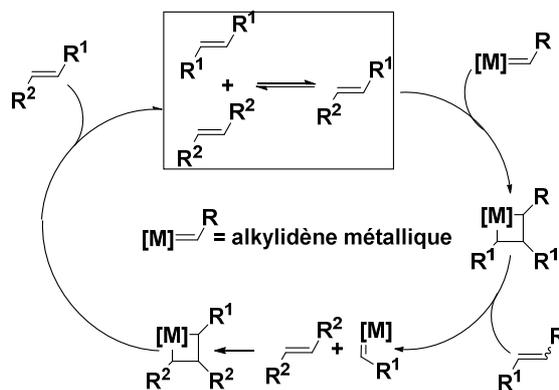
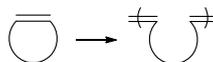


Schéma 18

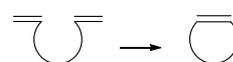
Cette suite d'étapes peut avoir de nombreuses applications selon la nature des oléfines et la force conductrice de la réaction. Les principaux types de métathèse d'oléfines consistent en (Schéma 19) :

- la polymérisation par ouverture de cycle par métathèse, **ROMP** ou « Ring-Opening Metathesis Polymerisation » dans laquelle un alcène cyclique avec une tension de cycle élevée est converti en polymère (la force conductrice consistant en un affranchissement de la tension de cycle) ;
- la fermeture de cycle par métathèse, **RCM** ou « Ring Closing Metathesis », permet de transformer une chaîne diénique en un cycloalcène de taille et de forme variées par contrôle entropique ;
- la métathèse croisée, **CM** ou « Cross-Metathesis », dans laquelle deux alcènes sont mis en jeu pour préparer deux nouveaux alcènes (réaction plus délicate à contrôler) ;
- la polymérisation par métathèse de diènes acycliques, **ADMET** ou « Acyclic Diene Metathesis », dans laquelle un substrat diénique est polymérisé pour former une chaîne polyinsaturée ;
- la métathèse croisée par ouverture de cycle, **ROCM** ou « Ring Opening Cross-Metathesis », permet de générer un diène acyclique à partir d'une oléfine cyclique, sous atmosphère d'éthylène ou en présence d'oléfine acyclique.

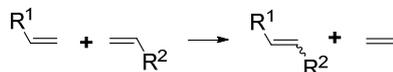
Ring-opening metathesis polymerisation (ROMP)



Ring-closing metathesis (RCM)



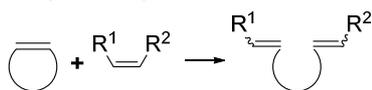
Cross-metathesis (CM)



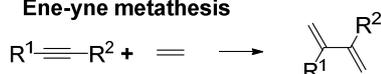
Acyclic diene metathesis (ADMET)



Ring-opening cross-metathesis (ROCM)



Ene-yne metathesis



Alkyne metathesis

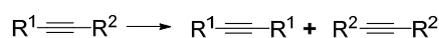


Schéma 19

La réaction de métathèse d'oléfines s'est révélée être une transposition clé pour le développement de procédés de synthèse d'impact élevé. En effet, cette réaction ne nécessitant ni base

ni acide, est souvent opérationnelle à température ambiante. De plus, elle a la capacité de combiner des alcènes et peut convertir des doubles liaisons carbone-carbone élémentaires en d'autres doubles liaisons normalement difficiles d'accès. En présence d'un catalyseur de métathèse, des oléfines inertes deviennent actives.

Enfin, la métathèse ène-yne et la métathèse d'alcynes peuvent apporter une dimension supplémentaire particulièrement intéressante.

1.2. Les catalyseurs

Dans ce chapitre, nous présenterons différents catalyseurs en indiquant l'influence de leurs ligands sur le déroulement de la réaction.

1.2.1. Cinétique simplifiée de la réaction de métathèse

Comme toutes les réactions chimiques catalysées en phase homogène, le cours de la réaction de métathèse est principalement contrôlé par trois étapes-clés : la conversion du précatalyseur (**Pcat**) en espèce active (**Acat**) avec une constante de vitesse k_{act} , la réaction catalytique par elle-même qui utilise **Acat** pour convertir le substrat en produit avec une vitesse k_{cat} et la conversion de **Acat** en espèce inactive **Dcat** avec une vitesse k_{dec} (Schéma 20).²⁹

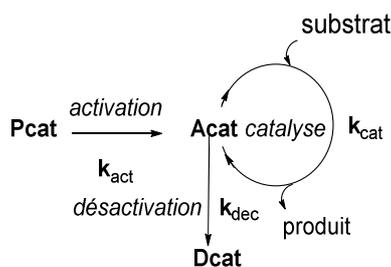


Schéma 20

1.2.2. Historique

Les premiers catalyseurs de métathèse ont consisté en des systèmes multicomposants formés *in situ* à partir d'halogénures de métaux de transition, de différents cocatalyseurs et éventuellement d'un activateur (comme par exemple le catalyseur $WCl_6/EtAlCl_2/EtOH$ décrit par Calderon).³⁰ Cependant ces catalyseurs nécessitaient, pour être opérationnels, des conditions opératoires drastiques et une période d'activation particulièrement longue ; en outre, l'espèce active pour la propagation de la réaction n'était formée ni quantitativement ni uniformément.

Dès le mécanisme de Chauvin accepté, les recherches ont été orientées vers la mise au point d'un catalyseur homogène et bien défini, hautement actif, et ceci parmi les alkylidènes ou métallacyclobutanes de métaux de transition stables. Les alkylidènes à haut degré d'oxydation de titane, tungstène, tantale et molybdène ont été les premiers complexes décrits. À ce titre, il est possible de citer le catalyseur de Schrock à base de molybdène (Figure 24).³¹ Ce catalyseur est certes caractérisé par une activité catalytique élevée mais aussi, par une faible tolérance chimique et une grande sensibilité à l'oxygène et l'humidité.

²⁹ Thiel, V.; Wannowius, K.-J.; Wolff, C.; Thiele, C. M.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16403-16414.

³⁰ (a) Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327-3329. (b) Calderon, N. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 127-132.

³¹ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; Oregan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.

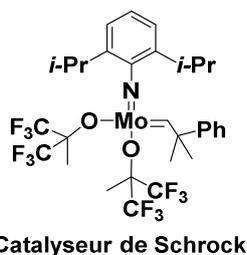


Figure 24

En fait, c'est le ruthénium, qui s'est révélé le plus affiné pour la double liaison carbone-carbone par rapport à la plupart des autres métaux; les catalyseurs de ruthénium sont particulièrement chimiosélectifs des oléfines par rapport aux alcools, amides, aldéhydes et acides carboxyliques.

Au milieu des années 1990, une étape particulièrement importante pour les chimistes de synthèse organique et de polymères a correspondu à la synthèse de catalyseurs de type benzylidène de ruthénium.³² À ce titre, la commercialisation du catalyseur de Grubbs de première génération (**G1**), comportant deux tricyclohexylphosphines et deux chlorures coordonnés à un benzylidène de ruthénium a suscité un grand intérêt (Figure 25).

Puis, le remplacement d'un des ligands phosphine du catalyseur **G1** par un ligand carbénique *N*-hétérocyclique (NHC), encombré et riche en électrons, a constitué, sans aucun doute, une avancée majeure, car il permettait une augmentation nette de l'activité catalytique ainsi que de la sélectivité, dans plusieurs réactions de métathèse des oléfines.³³ Plus particulièrement, le système incorporant un ligand imidazol(in)-2-ylidène est connu sous le nom de catalyseur de Grubbs de deuxième génération (**G2** et **G2***).^{34,35}

Il a été remarqué, par la suite, qu'il était possible d'adapter l'activité catalytique par un ajustement précis de la structure et des propriétés électroniques des ligands. Quelques premières modifications sont présentées ci-après.

Par exemple, l'échange de la deuxième phosphine au niveau de **G2** par un noyau pyridine a permis d'obtenir des catalyseurs avec des vitesses d'initiation plus élevées (**G2Py**).³⁶

³² Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J., Jr.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.

³³ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

³⁴ Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.

³⁵ Pour des premières revues à propos de la réaction de métathèse, voir : (a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452. (b) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2037-2056. (c) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450. (d) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388. (e) Ivin, K. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *133*, 1-16. (f) Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565-1604. (g) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043. (h) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923. (i) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633. (j) Donohoe, T. J.; Orr, A. J.; Bingham, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2664-2670. (k) Binder, J. B.; Raines, R. T. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2008**, *12*, 767-773.

³⁶ Trzaskowski, B.; Grela, K. *Organometallics* **2013**, *32*, 3625-3630.

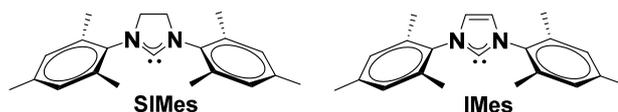
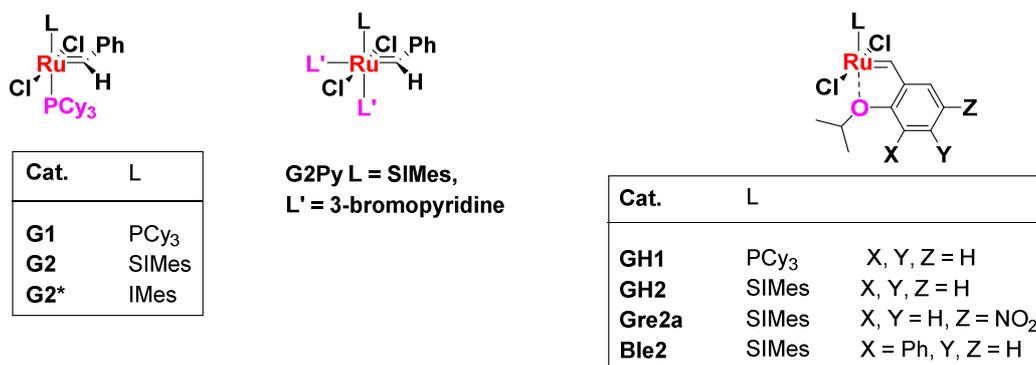


Figure 25

Mais surtout, l'incorporation d'un ligand carbénique chélatant par Hoveyda a résulté en une famille de complexes d'éther arylique chélaté très stables, avec une activité catalytique élevée et une sélectivité améliorée par rapport aux catalyseurs de Grubbs principalement pour les réactions de type CM et RCM (**GH1** et **GH2**).³⁷

La mise en place d'un groupement chélatant plus encombrant a conduit à des complexes avec des vitesses d'initiation très élevées, indiquant qu'une entité volumineuse à cet endroit force la décooordination du groupement partant, en engendrant un affaiblissement de la chélation (**Ble2**).³⁸

D'autre part, Grela a proposé de substituer le phényle du ligand aryl-éther par un groupe fortement électro-attracteur pour parvenir à une activité catalytique beaucoup plus élevée (**Gre2a**).³⁹

1.2.3. Différents précatalyseurs – Initiation – Etape de propagation - Décomposition du catalyseur

Actuellement, de très nombreux précatalyseurs sont connus, la majorité comportant un ligand carbénique *N*-hétérocyclique (NHC), avec, il est important de le spécifier, un même mécanisme de base dans chaque cas.

De façon générale, les précatalyseurs de métathèse comprennent divers ligands auxiliaires (ou ancillaires), ainsi que des alkylidènes et halogénures variés. Ils comportent fréquemment un ligand relargable, non présent dans le catalyseur actif, typiquement un groupe alkoxystyrène chélatant ou une phosphine, bien que d'autres groupes soient également employés pour cet effet (Figure 26).

³⁷ Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955.

³⁸ Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403-2405.

³⁹ Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325.

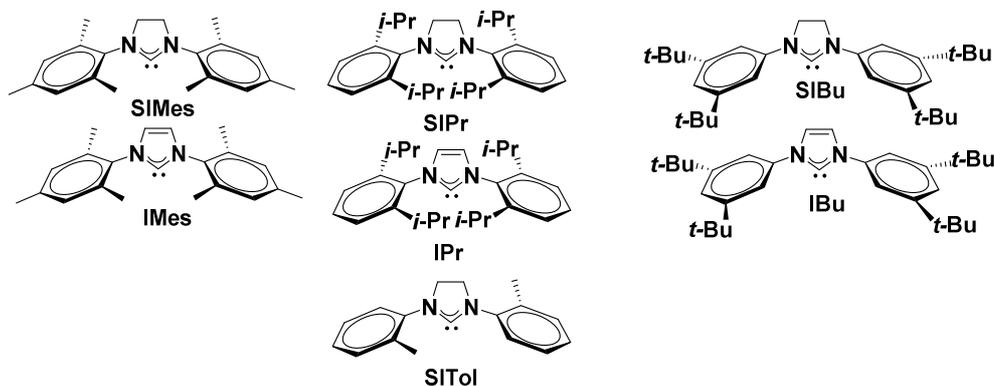
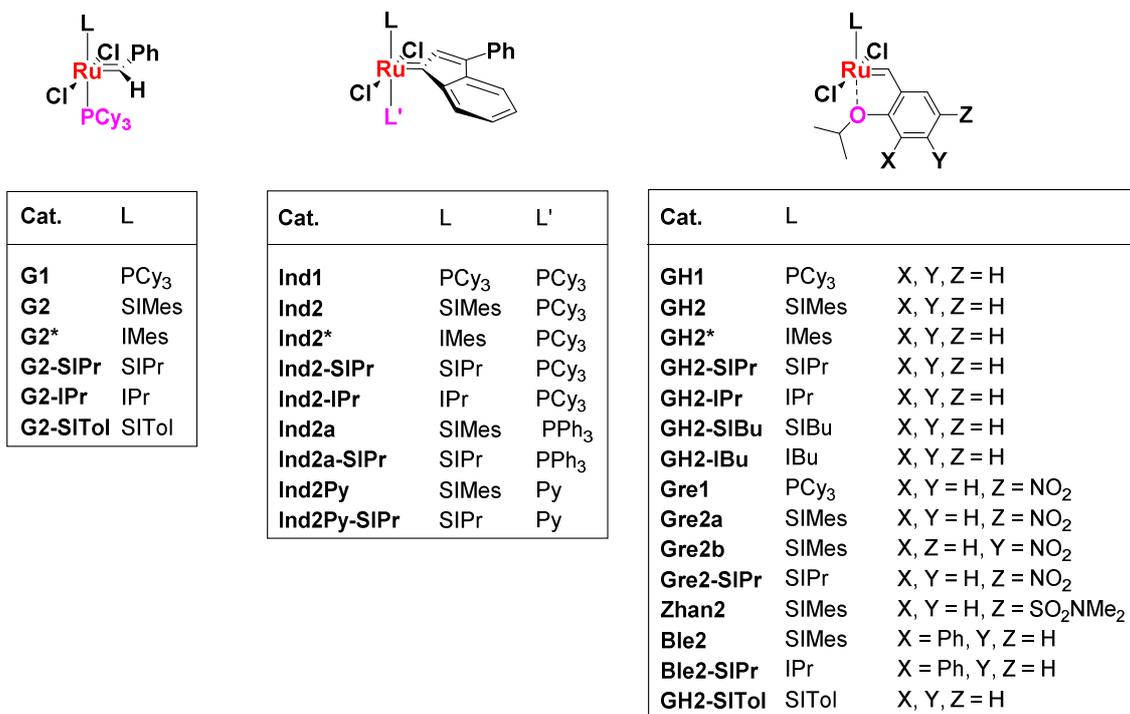


Figure 26

Le mécanisme de la réaction de métathèse par catalyse par le ruthénium présenté ci-dessous, plus détaillé que celui indiqué Schéma 20, sera pris en considération. Il comprend trois phases : une phase d'initiation avec formation de l'espèce active à 14 électrons, une phase de propagation (turn-over catalytique) et enfin une phase de terminaison (décomposition) (Schéma 21).⁴⁰

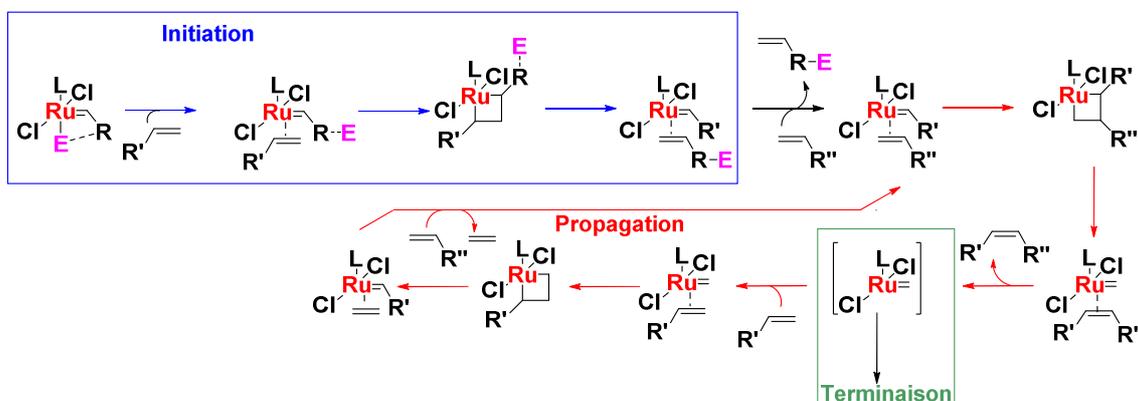
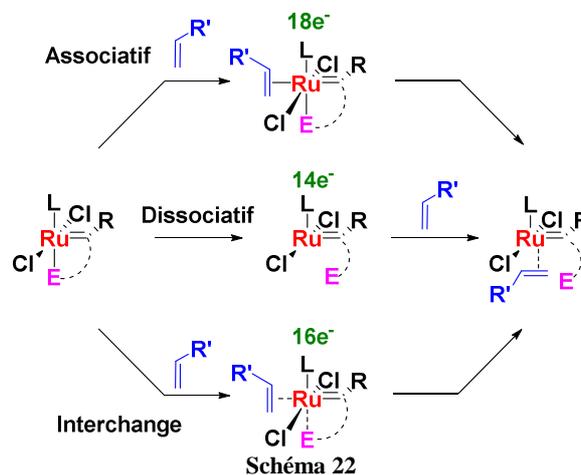


Schéma 21

⁴⁰ Nelson, D. J.; Manzini, S.; Urbina-Blanco, C. A.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10355-10375.

1.2.3.1. Initiation du pré-catalyseur

L'initiation du pré-catalyseur **Pcat** (typiquement le Ru(II) à 16 électrons) en une espèce active **Acat** à 14 électrons, avec perte d'un ligand, est déterminante pour l'ensemble de la réaction de métathèse. L'initiation peut se dérouler selon trois modes : associatif (l'alcène se lie au centre métallique pour générer un intermédiaire à 18 électrons avant de perdre un ligand), dissociatif (une espèce à 14 électrons est d'abord formée avant d'être liée à l'alcène) et interchange (la liaison de l'alcène et la perte du ligand sont simultanées) (Schéma 22).



Pour les catalyseurs contenant un ligand phosphine, de type Grubbs **G1** (L = PCy₃), le mécanisme est de type dissociatif.

De façon étonnante, **G2** (L = SIMes) est initié plus lentement que **G1**, en dépit du caractère σ -donneur important du ligand. En fait, il semble que le centre métallique de **G2** soit plus déficient en électrons que celui de **G1** en raison d'une rétrodonation des orbitales d vers les orbitales π^* pour **G2**. La plus grande activité des catalyseurs de seconde génération serait due à leur affinité plus élevée pour les alcènes (*cf.* étape de propagation).

La vitesse d'initiation des espèces indénylidènes (**Ind2a**, L = SIMes, L' = PPh₃ et **Ind2a-SIPr**, L = SIPr, L' = PPh₃) est moins importante que celle des espèces benzylidènes correspondantes. Il a été montré que **Ind2a** est initié selon un mécanisme interchange plutôt que dissociatif.⁴¹

Les complexes de type Hoveyda-Grubbs, caractérisés par un éther benzylidène chélatant, sont initiés selon un mécanisme interchange ou un mécanisme associatif. Cette substitution constitue l'étape cinétiquement limitante de la réaction (Figure 27).

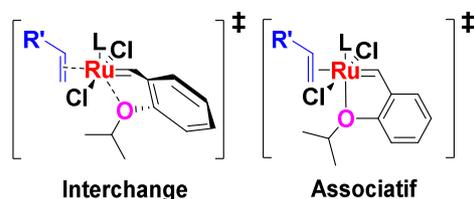


Figure 27

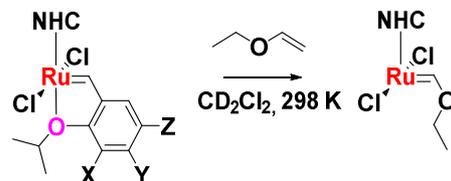
En comparaison de **G2**, **GH2** manifeste, il est vrai, une grande tolérance à l'oxygène et à l'humidité, mais sa vitesse d'initiation est moindre.

⁴¹ (a) Urbina-Blanco, C. A.; Poater, A.; Lebl, T.; Manzini, S.; Slawin, A. M. Z.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7073-7079. (b) Monsaert, S.; Drozdak, R.; Dragutan, V.; Dragutan, I.; Verpoort, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 432-440.

D'autre part, il a été montré que la vitesse d'initiation des complexes de type Hoveyda-Grubbs comportant un ligand SIPr diminuait significativement (au contraire de ce qui est observé pour les catalyseurs de Grubbs) : ainsi, **GH2-SIPr** est initié dix fois plus lentement que **GH2**.

De façon générale, les substituants électro-attracteurs et/ou encombrants au niveau du groupement chélatant (comme par exemple **Gre2a**, **Zhan2** et **Ble2**,) induisent une accélération de l'initiation, par rapport aux groupes électrodonneurs.

Le tableau ci-dessous (Tableau 4), présente des constantes de vitesse d'initiation de différents précatalyseurs de type Hoveyda-Grubbs, par réaction avec l'éthylvinyléther à 298 K.⁴²



Complexes	GH2	GH2-SIPr	Zhan2	Gre2a	Gre2-SIPr	Ble2	Ble2-SIPr
k_{init} (L mol ⁻¹ s ⁻¹)	0,026	0,003	0,132	0,317	0,037	3,402	0,668

Tableau 4

Les complexes vinylphosphonium (de type Piers) sont caractérisés par une vitesse d'initiation très élevée. Le mécanisme est de type cycloaddition [2+2] avec l'éthène, puis perte d'un vinylphosphonium (oléfine de type **IV**, non réactive) et génération rapide d'un méthylidène à 14 électrons (Schéma 23).

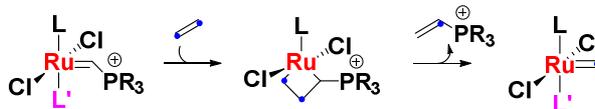


Schéma 23

Comme indiqué précédemment, la vitesse d'initiation des complexes comportant un noyau pyridine est élevée et, il a été montré récemment, que le mécanisme était généralement de type dissociatif.³⁶

1.2.3.2. L'étape de propagation

Si l'étape d'initiation est critique pour établir la vitesse de formation du complexe à 14 électrons, l'étape de propagation est également essentielle pour déterminer l'efficacité de la réaction.

Précatalyseurs de première vs seconde génération

Depuis l'introduction des premiers complexes portant un groupe carbène *N*-hétérocyclique (NHC), des différences significatives sont apparues entre ces complexes de seconde génération et les précatalyseurs de première génération bis(phosphine). Au contraire des complexes bis(NHC) de faible performance, les complexes hétéroleptiques NHC-phosphine et NHC-éther chélatant sont caractérisés par une très bonne réactivité (bien que, comme indiqué ci-dessus, la vitesse d'initiation soit moindre).

Grubbs a montré que le catalyseur **G1** est 10³ fois plus sélectif d'une phosphine que d'un alcène alors que **G2** présente une même affinité pour ces deux fonctions (Schéma 24).⁴³ En

⁴² Nelson, D. J.; Queval, P.; Rouen, M.; Magrez, M.; Toupet, L.; Caijo, F.; Borré, E.; Laurent, I.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Mauduit, M.; Percy, J. M. *ACS Catal.* **2013**, 3, 259-264.

conséquence, le catalyseur **G1** est initié plus rapidement mais est moins enclin à établir une réaction de métathèse productive puisqu'il peut être rapidement piégé par la phosphine : ainsi, la vitesse d'initiation seule ne permet pas de déterminer l'efficacité de la réaction, il faut considérer à la fois l'activité et la sélectivité du complexe à 14 électrons (Schéma 24).

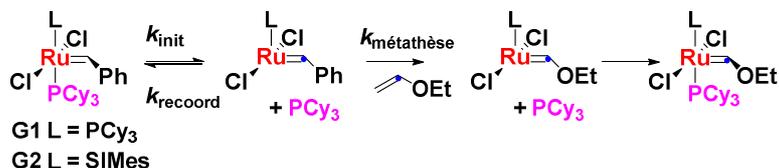


Schéma 24

A côté de cette différence fondamentale concernant l'affinité alcène/phosphine, les deux générations de catalyseurs vont également réagir différemment selon la nature des substrats. C'est pourquoi, Grubbs a développé un système de classification des alcènes, principalement utilisé pour rationaliser le déroulement des réactions de métathèse croisée CM.⁴⁴ Le tableau ci-dessous (Tableau 5) précise la classification des alcènes en présence de **G2**.

Réactivité ↑	<p>Type I - Homodimérisation facile (les homodimères sont réactifs)</p> <p>Type II - Homodimérisation plus difficile (les homodimères sont modérément réactifs)</p> <p>Type III - Pas d'homodimérisation</p> <p>Type IV - Substrats spectateurs, pas de métathèse croisée</p>
Grubbs II	
<p>Type I</p> <p>Oléfines terminales</p> <p>Alcools et esters allyliques I</p> <p>Boronates allyliques ; halogénures allyliques</p> <p>Styrènes (sans substituant encombrant en ortho)</p> <p>Phosphonates allyliques ; silanes allyliques</p> <p>Oxydes de phosphine allyliques ; sulfures allyliques</p> <p>Amines allyliques protégées</p>	<p>Type II</p> <p>Styrènes (avec substituants encombrants en ortho)</p> <p>Acrylates ; acrylamides ; acide acrylique ; acroléine</p> <p>Cétones vinyliques ; alcools allyliques III non protégés</p> <p>Epoxydes vinyliques ; alcools allyliques II</p> <p>Oléfines avec alcanes perfluorés</p>
<p>Type III</p> <p>Oléfines 1,1-disubstituées</p> <p>Oléfines trisubstituées non-encombrées</p> <p>Phosphonates vinyliques ; phénylvinylsulfone</p> <p>Hydrocarbures allyliques IV</p> <p>Alcools allyliques III protégés</p>	<p>Type IV</p> <p>Oléfines avec groupe nitro vinylique</p> <p>Alcools allyliques trisubstitués protégés</p>

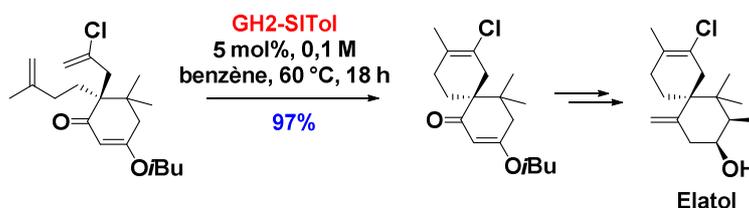
Tableau 5

Chaque motif alcénique peut être classé de **I** à **IV**. Les alcènes de type **I** réagissent (et dimérisent) rapidement ; de plus, les dimères sont réactifs. Les alcènes de type **II** réagissent (et dimérisent) plus lentement et les dimères sont moins réactifs. Les alcènes de type **III** sont encore réactifs en CM mais ne dimérisent pas. Les alcènes de type **IV** ne réagissent pas (d'où leur appellation d'alcènes spectateurs). Cependant, il est important de remarquer que, selon la nature du précatalyseur (complexes de Mo, complexes de Ru première ou seconde génération, nature du ligand dissociant ou du NHC), une réaction de métathèse même délicate pourra avoir une issue favorable. A ce titre, il est possible de citer le catalyseur **GH2-SITol** utilisé par Stoltz, comportant des ligands NHC peu encombrés, permettant de préparer un cyclohexène tétrasubstitué par réaction de RCM avec un excellent rendement, dans le cadre de la synthèse de l'Elatol (Schéma 25).⁴⁵

⁴³ (a) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750. (b) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554.

⁴⁴ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.

⁴⁵ White, D. E.; Stewart, I. C.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810-811.



Diverses études théoriques détaillées ont été effectuées pour tenter d'expliquer la différence de réactivité entre les catalyseurs de première et de seconde génération. En particulier, il a été montré qu'une formation plus favorable des métallacyclobutanes (MCBs) conduit à une amélioration des performances. Par exemple, la formation des MCBs à partir des catalyseurs **G2*** et **G2** demandent moins d'énergie et les MCBs formés sont plus bas en énergie par rapport à ceux issus de **G1**.

D'autre part, étant donné la flexibilité du motif NHC, de nombreux complexes ont pu être préparés avec chacun des réactivités différentes. Si les phosphines monodentes n'influencent stériquement le centre métallique que modérément (concept de l'angle de cône θ), les NHCs, de structures très variées, peuvent influencer sur l'environnement stérique du métal de diverses façons. Cet effet peut être quantifié par le pourcentage de volume caché (« buried volume »), $\%V_{bur}$, correspondant, en pourcentage, au volume occupé par le ligand, pour une sphère de 3,5 Å de rayon.⁴⁶

Réactions intra- et inter-moléculaires

Les réactions RCM de diènes peuvent notamment entrer en compétition avec celles de métathèse croisée MC pour conduire à des dimères et polymères. Une compréhension des paramètres cinétiques et thermodynamiques de ces réactions devrait aider à diminuer l'impact de ces réactions délétères.

En fait, la proportion RCM/CM est fonction de la structure du précatalyseur et du substrat. Différentes études ont été menées mais il reste encore beaucoup à faire pour une meilleure compréhension de l'ensemble des facteurs intervenant dans ces réactions et leur utilisation dans la conception de nouveaux précatalyseurs et dans les réactions de synthèse.⁴⁷

Processus et intermédiaires clés

La compréhension des processus et intermédiaires clés de la réaction de métathèse est fondamentale. Les premières études ont été réalisées avec des systèmes de première génération caractérisés par une dissociation immédiate de la phosphine permettant donc une génération rapide d'espèces carbéniques intéressantes. Chen a été l'un des pionniers dans ce domaine en utilisant des techniques ESI-MS pour générer en phase gazeuse des espèces à 14 électrons de type **Chen1b** (encore jamais observées en solution malgré des techniques avancées de RMN à basse température) à partir de précatalyseurs de ruthénium comme **Chen1a** comportant des phosphines ionisées. Différentes réactions ont pu être ainsi testées avec des résultats en accord avec les calculs DFT (Figure 28).⁴⁸

Cat Stewart Grubbs: Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrödi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.

⁴⁶ **Phosphines :** Tolman, C. A. *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 313-348. **NHC :** Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841-861.

⁴⁷ (a) Conrad, J. C.; Eelman, M. D.; Silva, J. A. D.; Monfette, S.; Parnas, H. H.; Snelgrove, J. L.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1024-1025. (b) Nelson, D. J.; Ashworth, I. W.; Hillier, I. H.; Kyne, S. H.; Pandian, S.; Parkinson, J. A.; Percy, J. M.; Rinaudo, G.; Vincent, M. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13087-13094.

⁴⁸ Hinderling, C.; Adlhart, C.; Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2685-2689.

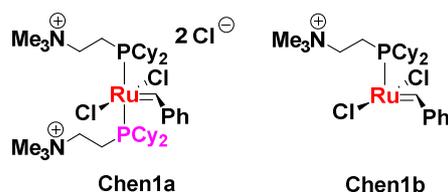
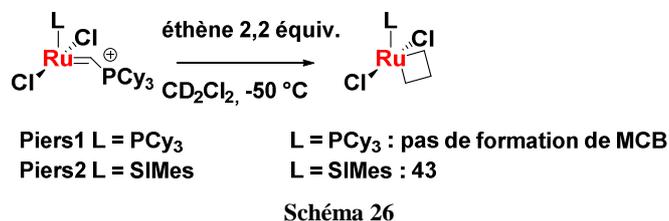


Figure 28

Concernant les complexes de deuxième génération, une avancée importante a été réalisée par Piers qui a synthétisé les précatalyseurs **Piers1** et **Piers2** susceptibles d'être initiés rapidement pour générer de façon rapide et irréversible de grandes quantités de complexes carbéniques de ruthénium à 14 électrons (ce qui est intéressant pour l'étude de mécanismes réactionnels avec l'éthène, mais non idéal pour des métathèses plus longues car la décomposition du catalyseur peut affecter les performances). Cette classe de composés a permis l'étude de différentes espèces de MCB en utilisant des techniques spectroscopiques de RMN à basse température. Par exemple, il a été montré la formation du MCB **43** par réaction de **Piers2** avec de l'éthène (Schéma 26).⁴⁹



1.2.3.3. La décomposition du catalyseur

La conception et l'utilisation de ligands susceptibles de réduire le phénomène de désactivation du catalyseur est un des challenges majeurs en chimie organométallique. Cependant, pour développer des catalyseurs plus efficaces, la compréhension des processus de désactivation est importante.

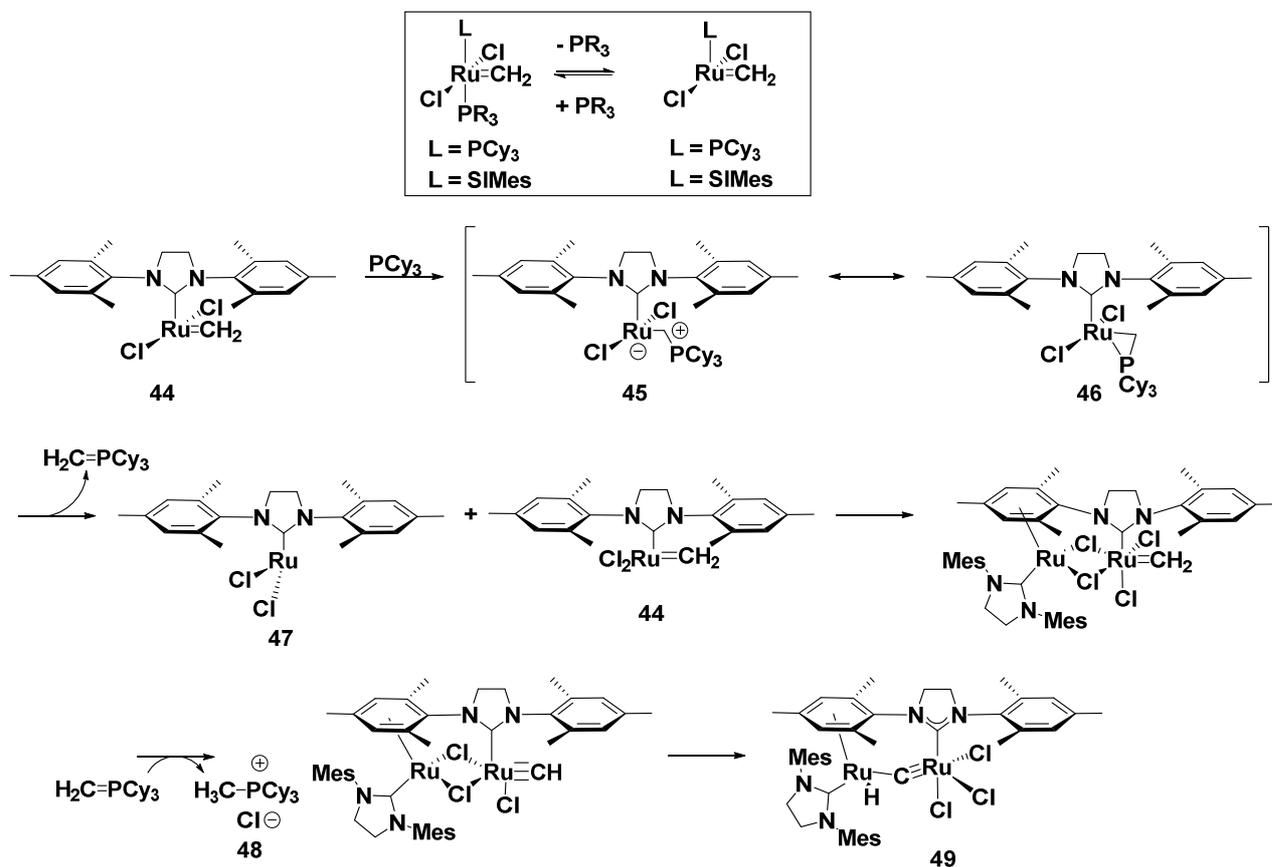
Les complexes méthylidènes

Les complexes méthylidènes de ruthénium, formés après un turnover catalytique avec des oléfines terminales, sont souvent perçus comme les entités les plus fragiles en réaction de métathèse ; ils se décomposent selon différents mécanismes.

Il a été montré que la phosphine dissociée peut prendre part à la décomposition par attaque nucléophile sur le complexe méthylidène **44** pour former les complexes correspondants **45** et **46**. Ces complexes sont susceptibles de se décomposer très rapidement pour conduire au complexe à 12 électrons **47**. Finalement, celui-ci par réaction avec le complexe méthylidène **44** génère le chlorure de phosphonium **48** et le complexe d'hydruure de ruthénium dinucléaire **49** (Schéma 27).⁵⁰

⁴⁹ (a) Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6161-6165. (b) Dubberley, S. R.; Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R.; Parvez, M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2658-2664. (c) Leitao, E. M.; van der Eide, E. F.; Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2784-2794.

⁵⁰ (a) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415. (b) Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961-7968.



Grubbs a démontré que la stabilité des espèces méthylidènes est fortement dépendante de la structure des ligands (Tableau 6).

Entrée	L	X	$t_{1/2}$ (min)	$k_{\text{décomp}}$ (s^{-1})	Produits
1	Cy ₃ P	Cl	40	0,016	[Cy ₃ PMe][Cl]
2	Cy ₃ P	Br	35	0,018	[Cy ₃ PMe][Br]
3	SIMes	Cl	340	0,0021	[Cy ₃ PMe][Cl]
4	SIMes	Br	315	0,0024	[Cy ₃ PMe][Br]
5	SIPr	Cl	1 h	0,011	[Cy ₃ PMe][Cl], IPr.HCl



Tableau 6

Par ailleurs, pour les complexes de type Hoveyda, sans phosphine, beaucoup plus stables en raison de la chélation du ligand isopropoxy, la décomposition/désactivation entraîne la génération d'hydrures de ruthénium ainsi que d'autres espèces non identifiées, par réaction avec l'éthène.⁵¹

La conception de la phosphine ou du ligand NHC a donc une influence significative sur la stabilité et la réactivité de l'espèce active.

Les complexes méthylidènes ne sont pas les seuls vecteurs de la décomposition. Les réactions avec certains substrats (comme les cyclopropényles, certains alcènes riches en électrons, les π -acides, ...), l'alcoolyse peuvent conduire à des réactions secondaires indésirables du catalyseur.

⁵¹ Thiel, V.; Wannowius, K.-J.; Wolff, C.; Thiele, C. M.; Plenio H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16403-16414.

1.3. Conclusion

La compréhension du mécanisme de la réaction de métathèse a été largement améliorée ces quinze dernières années. Les différentes études ont permis sans aucun doute une meilleure perception des trois étapes-clés de la métathèse :

- l'initiation du précatalyseur, avec l'influence de la structure des ligands sur la vitesse de cette étape et donc sur la vitesse de production de la forme active du catalyseur,
- la propagation de la métathèse avec la formation et la rupture des MCBs dépendant de la nature du catalyseur et du substrat,
- et enfin la décomposition du catalyseur avec la caractérisation des produits correspondants.

Il est maintenant accepté qu'il n'existe pas de catalyseur universel et, que pour une réaction donnée, il est important de bien choisir le catalyseur en distinguant vitesse d'initiation et stabilité.

Dans ce chapitre de généralités, concernant la métathèse des oléfines, le contrôle de la géométrie E/Z de la double liaison créée, ainsi que la version asymétrique de cette réaction, ne seront pas traités, bien que de nombreuses études très intéressantes aient été reportées récemment dans la littérature.

2. Fermeture de cycle par métathèse et encombrement stérique

La métathèse des oléfines est devenue une des réactions de formation de liaisons carbone-carbone les plus puissantes. Cependant, la conception de catalyseurs efficaces, d'obtention aisée, faciles à manipuler et hautement sélectifs continue d'être cruciale. Plus particulièrement, diverses applications, telles les transformations à partir de substrats stériquement encombrés, pourraient être améliorées par identification de catalyseurs parfaitement adaptés.

En 2008, un premier guide à caractère général, a été publié par Grela, pouvant servir de base dans le choix délicat du catalyseur de ruthénium le plus adapté en métathèse des oléfines. Ont notamment été comparés des catalyseurs classiques tels **G1**, **G2**, **GH1**, **GH2**, **Ind1**, **Ind2**, **Ind2***, **Ble2**, **Gre2a** et **Zhan2**, envers des réactions RCM à partir de divers substrats encombrés.⁵²

Sont présentées ici différentes solutions (propositions de catalyseurs, solvants, ...) pour former des doubles liaisons tétrasubstituées notamment par RCM du diméthylallylmalonate de diéthyle **50** (qui sera considérée comme « réaction test ») ou d'un substrat proche.⁵³

- *Premiers essais (exemples) : Grela, Fürstner et Yao*
- *Complexes de ruthénium de type indénylidène : Nolan, Grela et Cazin*
- *Réduction de l'encombrement stérique du ligand NHC : Grubbs et Schrödi*
- *Substitution du squelette du ligand NHC : Grubbs et Grisi*
- *Complexes de Ru comportant deux groupes NHCs, l'un riche en électrons et l'autre appauvri en électrons et encombré (NHCewg) : Plenio*
- *Utilisation de solvants aromatiques fluorés : Grela, Blechert, Nolan et Dorta.*
- *Utilisation de l'irradiation micro-ondes : Mauduit et Grela*
- *Divers*

⁵² Bieniek, M.; Michrowska, A.; Usanov, D. L.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806-818.

⁵³ Les différents catalyseurs exposés dans ce chapitre ne sont pas classés par ordre chronologique.

2.1. Premiers essais (exemples) : Grela, Fürstner et Yao

Les substrats encombrés ont posé et posent encore de nombreux problèmes en RCM, et des températures, des taux catalytiques et des temps de réaction élevés sont souvent requis. Malgré ces différentes conditions, le taux de conversion, notamment en RCM du diméthylallylmalonate de diéthyle **50** (« réaction test »), ou d'un substrat proche (de type **52**), restait souvent modéré, voire très faible, lors des premiers essais pour accéder aux oléfines correspondantes **51** et **53**. Pour illustrer ce propos, dans la figure ci-dessous, sont présentées des études préliminaires réalisées par Grela, Yao et Fürstner, avec différents types de catalyseurs (Schéma 28).⁵⁴

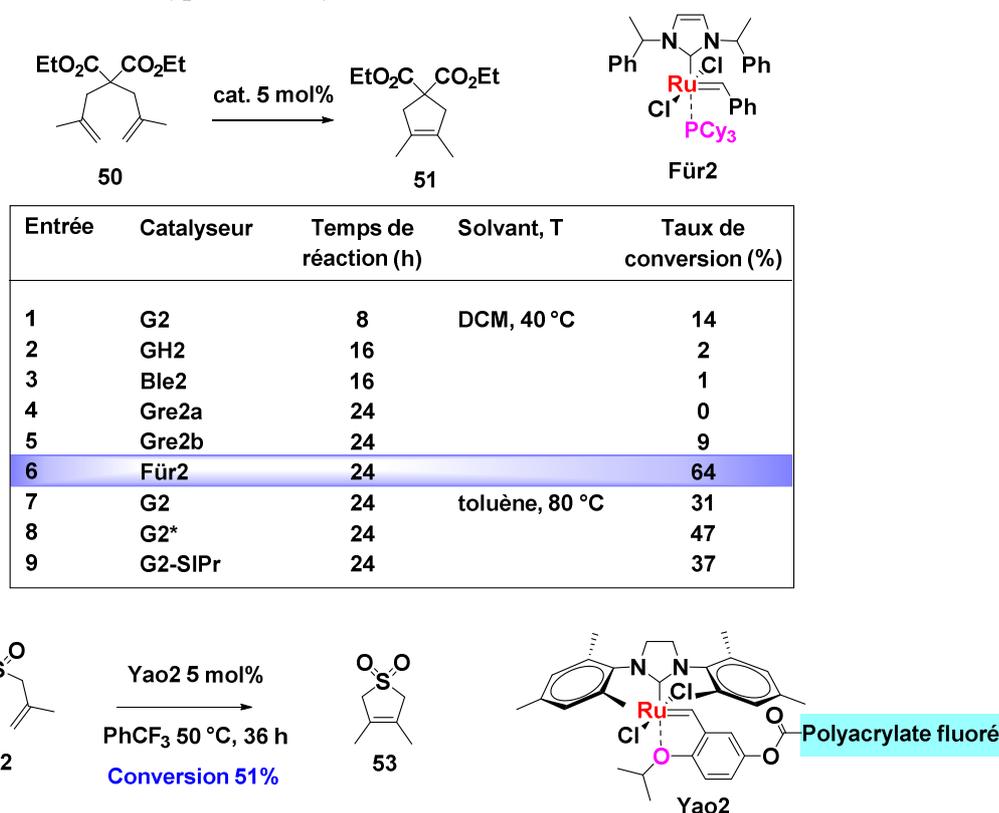


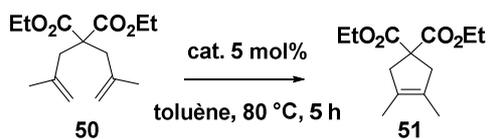
Schéma 28

2.2. Complexes de ruthénium de type indénylidène : Nolan, Grela et Cazin

Nolan a décrit des complexes de ruthénium de type indénylidène, réputés très tolérants aux fortes températures ainsi qu'aux groupements fonctionnels (Schéma 29). Il est intéressant de remarquer que le catalyseur indénylidène **Ind2** (5 mol%), commercial, a permis une réaction RCM du diméthylallylmalonate de diéthyle **50** avec un très bon rendement (85%), par chauffage à 80 °C dans le toluène pendant 5 h (Entrée 6).⁵⁵ Ce rendement est significativement supérieur à celui observé pour les catalyseurs **G1**, **G2**, **G2***, **Ind1** et **Ind2***.

⁵⁴ (a) Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325. (b) Yao, Q.; Zhang Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 74-75. (c) Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253. (d) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl F.; J. Herrmann, W. A. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 4787-4790.

⁵⁵ Clavier, H.; Nolan S. P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8029-8036.



Entrée	Catalyseur	Rendement (%)
1	G1	<2
2	G2	57
3	G2*	47
4	Ind1	<2
5	Ind2*	67
6	Ind2	85

Schéma 29

Prenant comme point de départ les complexes indénylidènes de type **Ind2** (série Mes) et **Ind2-SIPr** (série *i*-Pr), réputés particulièrement stables, Grela a récemment conçu des catalyseurs indénylidènes avec un ligand NHC *o*-tolyle (de type **Ind2-SITol-syn**), pour pouvoir combiner de façon satisfaisante stabilité et activité (Figure 29). Il est intéressant de remarquer que, pour ce catalyseur **Ind2-SITol-syn**, les deux substituants *o*-tolyles du NHC sont en conformation *syn* et que le groupe phényle de l'indénylidène est à l'opposé des deux méthyles des substituants *o*-tolyles. Il y a donc un encombrement stérique moindre d'un côté du centre métallique par rapport à l'autre, par opposition aux catalyseurs **Ind2** et **Ind2-SIPr**.⁵⁶

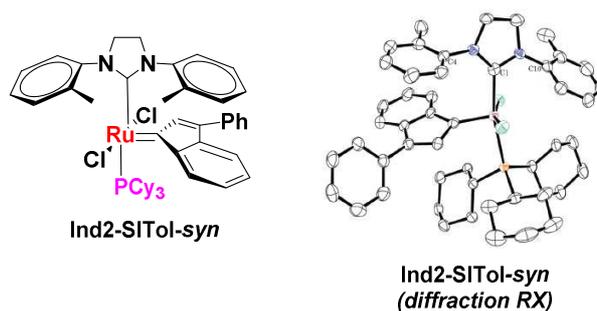
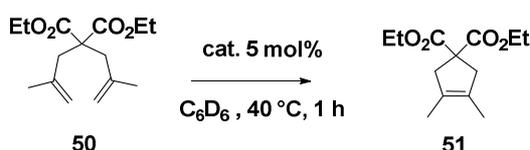


Figure 29

Le catalyseur **Ind2-SITol-syn**, très stable, montre un taux de conversion en RCM du diméthylallylmalonate de diéthyle **50**, à 40 °C dans le benzène, nettement supérieur (75%, Entrée 3) à celui engendré par les catalyseurs **Ind2** (5%, Entrée 1), **Ind2-SIPr** (45%, Entrée 2) ainsi que par le catalyseur de Hoveyda **GH2-SITol**, réputé l'un des plus actifs pour cette réaction (65%, Entrée 4) (Schéma 30).

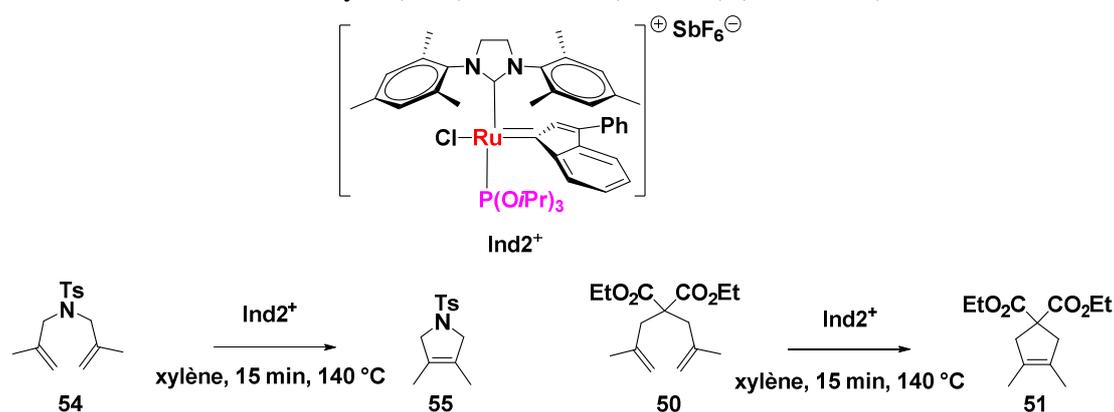
⁵⁶ Torborg, C.; Szczepaniak, G.; Zielin'ski, A.; Malin'ska, M.; Woz'niak, K.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3188-3190.



Entrée	Catalyseur	Taux de conversion %
1	Ind2	5
2	Ind2-SIPr	45
3	Ind2-SITol-syn	75
4	GH2-SITol	65

Schéma 30

Cazin a récemment synthétisé et étudié la réactivité de complexes indénylidènes de ruthénium cationique de type **Ind2⁺**. Ces complexes comportent un système mixte de ligands NHC/phosphites P(OR)₃ ce qui leur confère en plus de la stabilité, de très bonnes performances catalytiques. Le catalyseur cationique **Ind2⁺** est initié par traitement thermique de deux minutes à 140 °C et des rendements pratiquement quantitatifs sont normalement observés en 15 min à 140 °C avec un taux catalytique de 0,1 à 0,2 mol% (comme par exemple pour la cyclisation de la diméthylallyllytosylamine **54** en **55**, Entrée 1). Cependant, dans ces mêmes conditions, la fermeture de cycle du malonate tétrasubstitué **51** à partir de **50** reste encore à améliorer ; même en présence de 2 mol% de catalyseur **Ind2⁺**, un taux de conversion moyen (51%), est obtenu (Entrée 2) (Schéma 31).⁵⁷



Entrée	Substrat	Catalyseur	Taux de conversion %
1	54	Ind2 ⁺ 0,1 mol%	90
2	50	Ind2 ⁺ 2 mol%	51

Schéma 31

2.3. Réduction de l'encombrement stérique du ligand NHC :

Grubbs et Schrödi

Réduire l'encombrement stérique du ligand NHC avait en fait déjà été proposé par certains groupes dès 2007, à propos de complexes de type **G2** et **GH2**, notamment en position *ortho* des cycles aromatiques liés à l'azote.

Dans cet objectif, en 2007, Grubbs a synthétisé différents catalyseurs (**GH2a** et **GH2-SIBu**), très performants dans la réaction RCM test pour la formation de doubles liaisons tétrasubstituées, mais

⁵⁷ Songis, O.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1266-1268.

avec un temps d'initiation prolongé, d'où des températures et des temps de réaction élevés (Entrées 2 et 3). Il est possible de remarquer que l'analogue du complexe **GH2-SIBu**, dont le ligand NHC est insaturé (**GH2-IBu**), montre une vitesse d'initiation nettement plus élevée tout en conservant un taux de conversion similaire (Entrée 4) (Schéma 32).⁵⁸

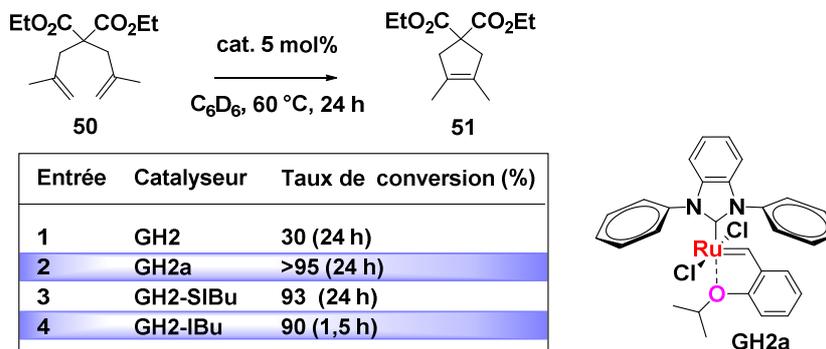


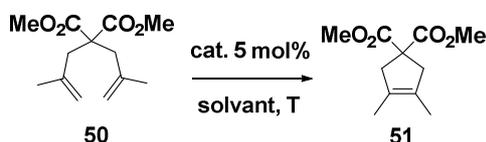
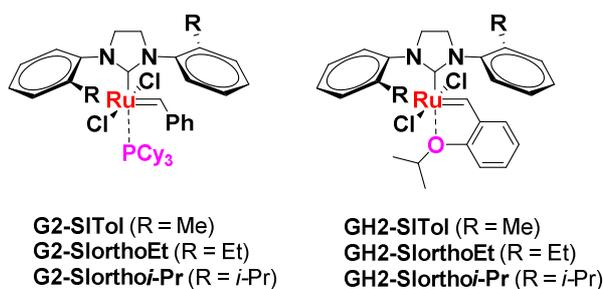
Schéma 32

Cependant, ces catalyseurs, dont les deux substituants en position *ortho* des cycles aryliques reliés à l'azote du NHC ont été remplacés par des hydrogènes, sont difficiles à synthétiser, surtout à grande échelle, et relativement instables.

C'est pourquoi, Grubbs et Schrödi ont conçu des catalyseurs avec des ligands NHC substitués en une seule position *ortho* au niveau des cycles aromatiques et comportant une phosphine (**G2-SITol**, **G2-SIorthoEt** et **G2-SIortho-Pr**) ou un éther benzyldène chélatant (**GH2-SITol**, **GH2-SIorthoEt** et **GH2-SIortho-Pr**). Leur activité a été évaluée dans la réaction test ; les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous. Dans le dichlorométhane à 40 °C, les meilleurs résultats sont obtenus avec le catalyseur **G2-SITol** (conversion de 81% en quinze minutes, Entrée 5) ; cependant, pour ce catalyseur, si l'initiation est rapide, la décomposition l'est également, puisque la conversion est à peine améliorée (86%) après une heure de réaction. L'initiation est plus lente avec le catalyseur **GH2-SITol** de type aryl-éther mais il semble plus stable. Ainsi, à 60 °C, ce catalyseur **GH2-SITol** permet de former quantitativement le produit tétrasubstitué **51** en trente minutes (Entrée 12). Ainsi, une modification plutôt simple, la suppression d'un des substituants en *ortho* du cycle aromatique lié à l'azote du ligand NHC a résulté en un complexe qui catalyse de façon efficace la formation de doubles liaisons tétrasubstituées par RCM. La synthèse de ces complexes peut être réalisée à grande échelle et les réactions de métathèse ne nécessitent pas de précautions particulières. (Schéma 33).⁵⁹

⁵⁸ Berlin, J. M.; Campbell, K.; Ritter, T.; Funk, T. W.; Chlenov, A.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1339-1342.

⁵⁹ Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrödi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.



Entrée	Catalyseur	Solvant, T	Temps de réaction (h)	Taux de conversion (%)	Temps de réaction (h)	Taux de conversion (%)
1	G2	DCM, 40 °C	1	4	24	50
2	G2*		1	9	24	40
3	GH2		1	0	24	0
4	GH2-SIBu		1	0	20	24
5	G2-SITol		0,25	81	1	86
6	G2-SlorthoEt		0,25	62	1	71
7	G2-Slortho-i-Pr		0,25	72	1	74
8	GH2-SITol		1	45	24	70
9	GH2-SlorthoEt		1	22	24	59
10	GH2-Slortho-i-Pr		1	16	24	33
11	GH2	C ₆ D ₆ , 60 °C	24	30		
12	GH2-SITol		0,5	> 95		

Schéma 33

2.4. Substitution du squelette du ligand NHC : Grubbs et Grisi

La réduction de la taille des substituants en position *ortho* des cycles aromatiques reliés à l'azote des NHCs s'est révélée bénéfique pour la formation d'oléfines stériquement encombrées. Cependant, ces complexes perdent en stabilité car la rotation facilitée autour de la liaison N-C_{aryle} ouvre la voie à la décomposition du catalyseur. Ainsi, par chauffage, le catalyseur **G2a**, comportant des groupes phényles non substitués sur les deux azotes du ligand NHC (série *N*-phényle), est susceptible de générer le complexe **56** et même **57** par activation C-H. Le benzylidène s'insère dans une liaison C-H *ortho* du groupe phényle du ligand NHC avec coordination concomitante de type η^6 de l'atome de ruthénium et perte du ligand PCy₃. Le complexe ainsi formé **56**, peut ensuite s'insérer dans la liaison C-H *ortho* de l'autre phényle relié à l'azote du NHC pour donner une nouvelle liaison Ru-C et former un métallacycle à cinq sommets **57** (Schéma 34).

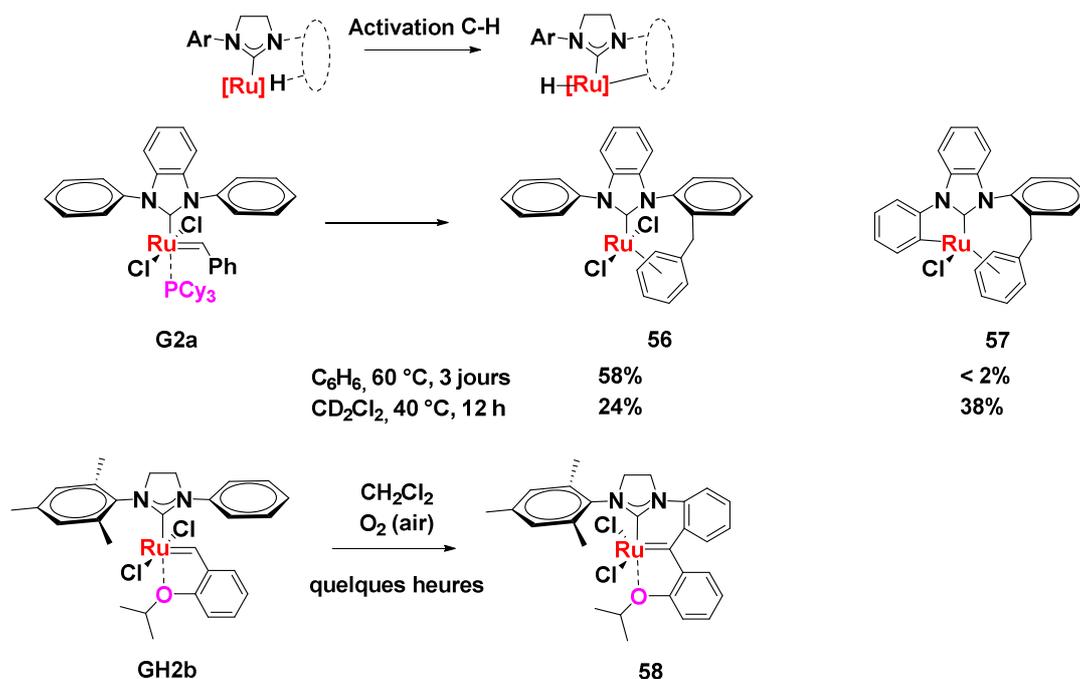


Schéma 34

Il a également été reporté la formation du produit d'insertion C-H **58** à partir du catalyseur **GH2b** et comprenant un reste phényle non substitué sur un des deux azotes du ligand NHC.^{50b, 60}

Les complexes comprenant un groupe *N*-phényle non substitué sur le NHC sont donc plus enclins à la décomposition que ceux comportant un substituant ortho-substitué. Ces décompositions sont facilitées par la rotation aisée des groupes *N*-phényles qui peut permettre à une liaison C-H arylique d'être proche du centre ruthénium. Il a donc été conçu des ligands NHC avec une rotation fortement diminuée pour éviter la décomposition du catalyseur par C-H activation.

Grubbs et Grisi ont montré que la stabilité de tels complexes pouvait être augmentée par substitution du squelette imidazol-2-ylidène du NHC. De plus, cette substitution possède une influence potentiellement plus importante que la substitution des groupes *N*-aryles, sur le caractère donneur du ligand NHC et peut donc rendre ces catalyseurs plus efficaces (Schéma 35).^{60a, 61}

⁶⁰ (a) **RCM**: Chung, C. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2693-2696. **C-H activation**: (b) Hong, S. H.; Chlenov, A.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5148-5151. (c) Vehlow, K.; Gessler, S.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8082-8085.

⁶¹ Kuhn, K. M.; Bourg, J.-B.; Chung, C. K.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5313-5320.

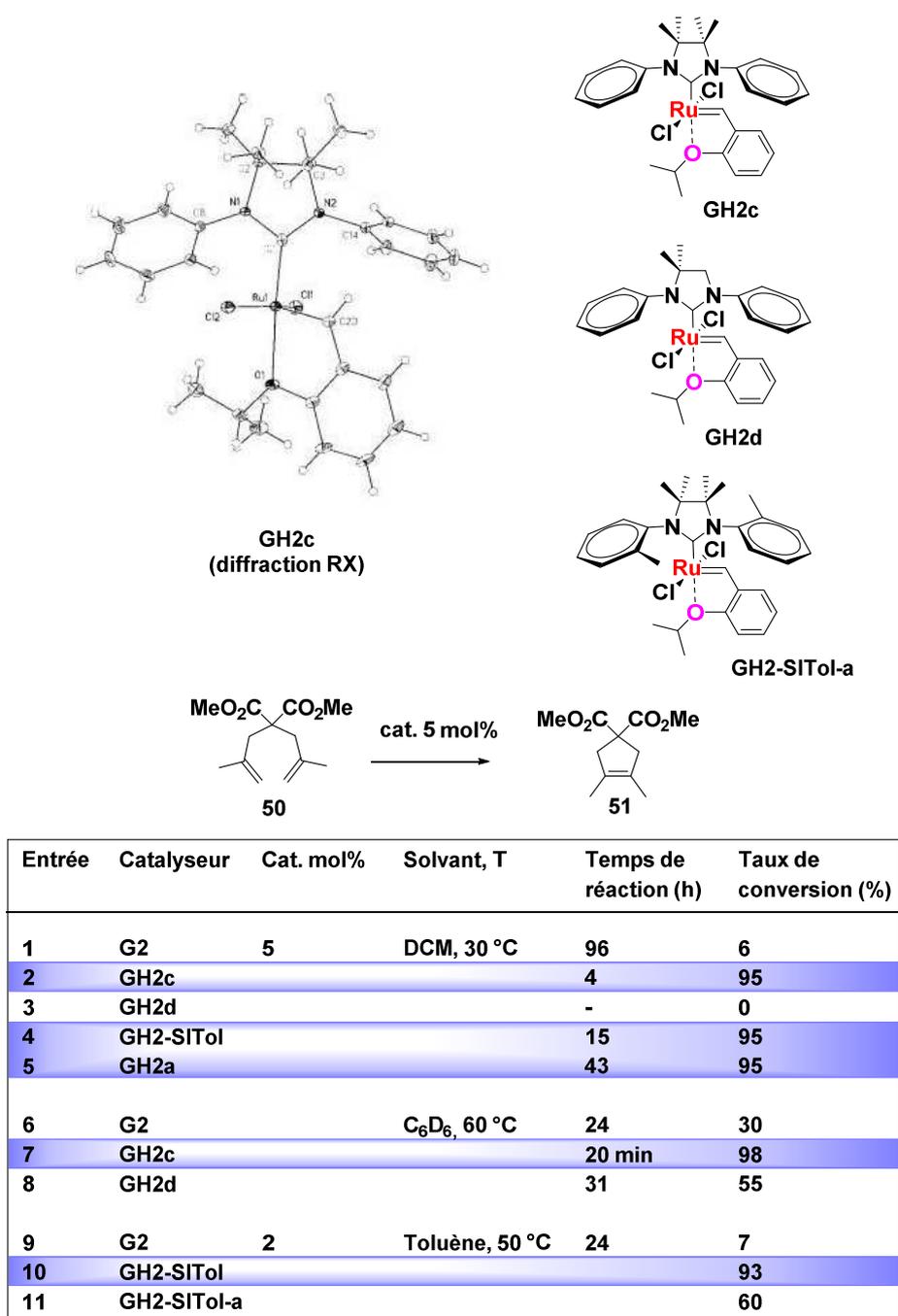


Schéma 35

Grubbs a substitué le squelette du NHC par des groupes méthyles. Le catalyseur tétraméthylé **GH2c** en série *N*-phényle (5 mol%) est remarquablement efficace dans la réaction de fermeture de cycle de **50** pour générer une double liaison tétrasubstituée en quatre heures à 30 °C (Entrée 2). Dans ces mêmes conditions, les catalyseurs **GH2-SITol** (série *N*-tolyle, cf. Schéma 32) et **GH2a** sont également actifs mais avec un temps de réaction plus long (Entrées 4 et 5). Par contre, le catalyseur non symétrique **GH2d** nécessite une température plus élevée pour atteindre un taux de conversion de 55% (Entrées 3 et 8). Il est intéressant de remarquer que même à 2 mol%, le catalyseur **GH2-SITol** (série *N*-tolyle), par chauffage à 50 °C dans le toluène reste particulièrement actif (Entrée 10), alors que son analogue tétraméthylé **GH2-SITol-a** (série *N*-tolyle) conduit à de moins bons résultats (Entrée 11).

Grisi a cherché à comprendre l'influence de la substitution du squelette NHC sur le plan de l'activité, de la stabilité et de la sélectivité des catalyseurs, notamment au niveau de la réaction RCM d'oléfines encombrées. Il a donc préparé plusieurs complexes de ruthénium de type **G2** ou **GH2** comportant un ligand NHC avec des groupes méthyles ou phényles *syn* ou *anti* sur le squelette du NHC et des substituants *o*-tolyles ou *o*-*iso*-propylphényles au niveau des azotes. Ces catalyseurs sont dans l'ensemble particulièrement stables et peuvent être purifiés par chromatographie (Figure 30).⁶²

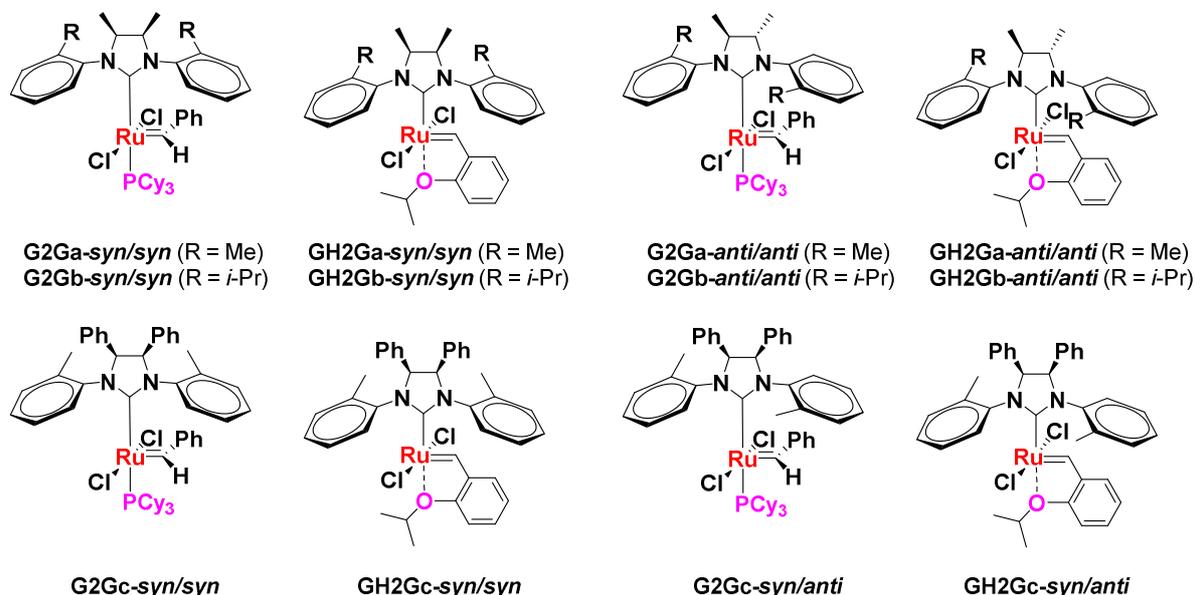


Figure 30

La réactivité de ces complexes a été examinée dans différentes réactions RCM et notamment la fermeture de cycle (RCM) du diméthylallylmalonate de diéthyle avec formation d'une double liaison tétrasubstituée.

Il a été montré que les complexes comportant des groupements méthyles *syn* l'un par rapport à l'autre sur le squelette du ligand NHC (**G2Ga-*syn/syn*** et **GH2Ga-*syn/syn***) sont beaucoup plus performants (Entrées 2 et 9) que leurs analogues *anti* (**G2Ga-*anti/anti*** et **GH2Ga-*anti/anti***) (Entrées 3 et 10). Plus significativement, les complexes **G2Ga-*syn/syn*** et **GH2Ga-*syn/syn*** avec un encombrement réduit sur les atomes d'azote (substituants *o*-tolyles) conduisent à de meilleurs résultats (Entrées 2 et 9) que leurs homologues *o*-isopropylphényles **G2Gb-*syn/syn*** et **GH2Gb-*syn/syn*** (Entrées 4 et 11).

Cette augmentation de l'activité pour les catalyseurs *syn* peut-être attribuée à une orientation préférentielle des cycles *N*-tolyles imposée par la disposition *syn* des groupes méthyles sur le squelette NHC. Cette conformation du NHC entraîne une face d'accès stériquement préférentielle du catalyseur, ce qui facilite l'approche de substrats encombrés (Schéma 36).

⁶² (a) Grisi, F.; Mariconda, A.; Costabile, C.; Bertolasi, V.; Longo, P. *Organometallics* **2009**, *28*, 4988-4995. (b) Costabile, C.; Mariconda, A.; Cavallo, L.; Longo, P.; Bertolasi, V.; Ragone, F.; Grisi, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8618-8629. (c) Perfetto, A.; Costabile, C.; Longo, P.; Grisi, F. *Organometallics* **2014**, *33*, 2747-2759.

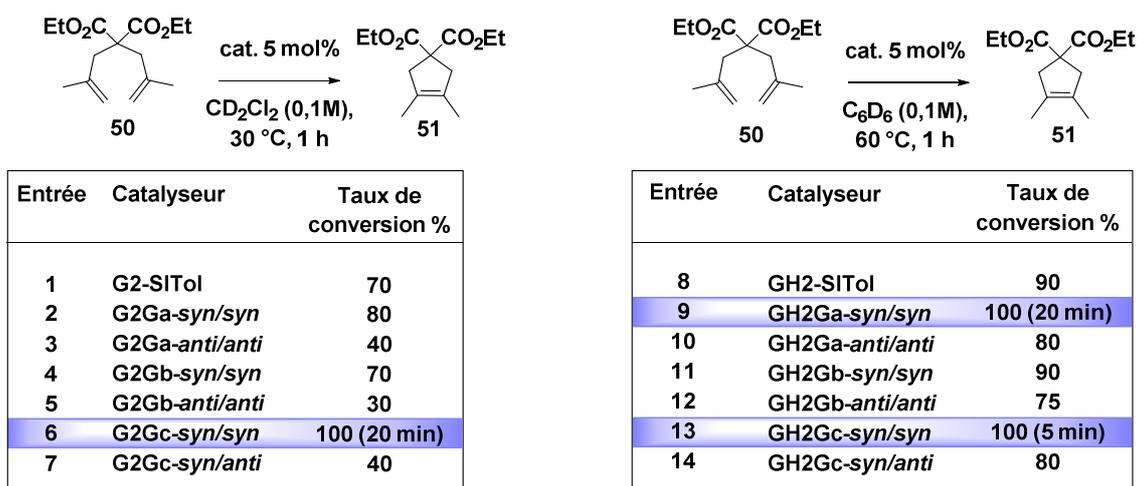


Schéma 36

Dans le cas de catalyseurs dans lesquels le squelette du NHC est substitué par des groupes phényles *syn* l'un par rapport à l'autre, il a été possible d'identifier clairement et d'isoler les complexes correspondants avec une conformation figée au niveau du ligand NHC, *i.e.* avec les substituants sur l'azote orientés en *syn* ou *trans* l'un par rapport à l'autre (**G2Gc-*syn/syn***, **GH2Gc-*syn/syn***, et **G2Gc-*syn/anti***, **GH2Gc-*syn/anti***) (Figure 31).

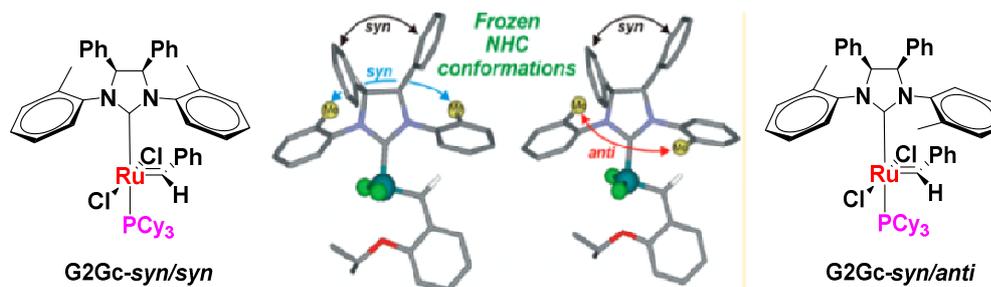


Figure 31

Les complexes **G2Gc-*syn/syn***, **GH2Gc-*syn/syn*** apparaissent comme étant les catalyseurs les plus performants dans les réactions de RCM de substrats encombrés (meilleurs taux de conversion mais aussi vitesses de réaction plus élevées) (Entrées 6 et 13). Ces résultats montrent que l'orientation spatiale correcte des cycles *N*-tolyles est une nécessité pour réaliser avec succès des transformations de métathèse complexes. La conformation figée *syn* conduit à un espace stériquement plus ouvert autour du ruthénium. D'autre part, une synthèse simple et sans purification sur colonne a été mise au point pour une utilisation facile donc attractive à grande échelle de ces catalyseurs de métathèse.

2.5. Complexes de Ru comportant deux groupes NHCs, l'un riche en électrons et l'autre appauvri en électrons et encombré (NHCewg) : Plenio

En 2009, Plenio a cherché à développer des catalyseurs originaux, efficaces pour la RCM d'oléfines présentant un encombrement stérique : du point de vue structural, ce sont des complexes de ruthénium comprenant deux groupes NHCs, l'un riche en électrons et l'autre relativement pauvre en

électrons et encombré (NHC_{ewg}). C'est ce dernier ligand NHC_{ewg} , qui, en tant que très bon groupement partant, se dissocie du complexe métallique pour générer l'espèce catalytique.⁶³

Il a été montré que les catalyseurs comprenant deux ligands NHCs identiques de type **Ple2a** ne sont pas réactifs en réaction RCM, ce qui n'est guère surprenant sachant que les NHCs sont liés plus fortement au centre métallique que les phosphines. Pour rappel, dans le cas des catalyseurs de seconde génération de type **G2**, l'étape d'initiation de la réaction de métathèse procède par dissociation de PCy_3 et un mécanisme similaire doit avoir lieu pour les complexes avec deux NHCs. Par conséquent, il est à prévoir que la présence d'un second ligand NHC (tel le complexe **Ple2a**) diminue la vitesse de la réaction. De tels catalyseurs, n'étaient donc pas très attractifs (Figure 32).

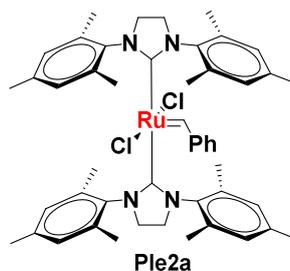


Figure 32

Plenio s'est basé sur le fait que les N,N' -diarylimidazolin-2-ylidènes possédant des substituants électroattracteurs comme des groupes aryliques 4-toluènesulfonyles, étaient caractérisés par des propriétés électroniques comparables à celles des phosphines PCy_3 . La synthèse de complexes dérivés de **G2** avec un ligand NHC déficient en électrons en lieu et place de PCy_3 , apparaissait être un objectif intéressant, ces ligands NHCs pouvant être d'aussi bons groupements partants que PCy_3 . De plus, l'absence de phosphine dans le complexe de ruthénium devait accroître la stabilité vis-à-vis de l'oxydation et éviter certains processus de dégradation.

Le catalyseur **Ple2b** avec un ligand NHC substitué par quatre groupements nitro, d'accès relativement aisé, a été testé dans différentes réactions de RCM. A 80°C dans le toluène, un taux catalytique de 0,1 mol% est suffisant pour effectuer en trois heures, avec une conversion totale (99%) la réaction RCM du méthylallylmalonate de diéthyle **59** (avec formation de l'oléfine trisubstituée **60**) (Entrée 1). Par contre, pour le diméthylallylmalonate de diéthyle **50** (formation de l'oléfine tétrasubstituée **51**), il est nécessaire d'augmenter le taux catalytique à 1 mol% pour atteindre un taux de conversion de 78% (Entrée 4). Ces résultats sont cependant nettement supérieurs à ceux engendrés par les catalyseurs **G2** et **GH2**. Il est à remarquer que dans le cas de substrats similaires comportant un hétéroatome (N, O), les taux de conversion sont généralement très élevés également (**54** → **55**, Entrée 7) (Schéma 37).

⁶³ Vorfalt, T.; Leuthöfer, S.; Plenio H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5191-5194.

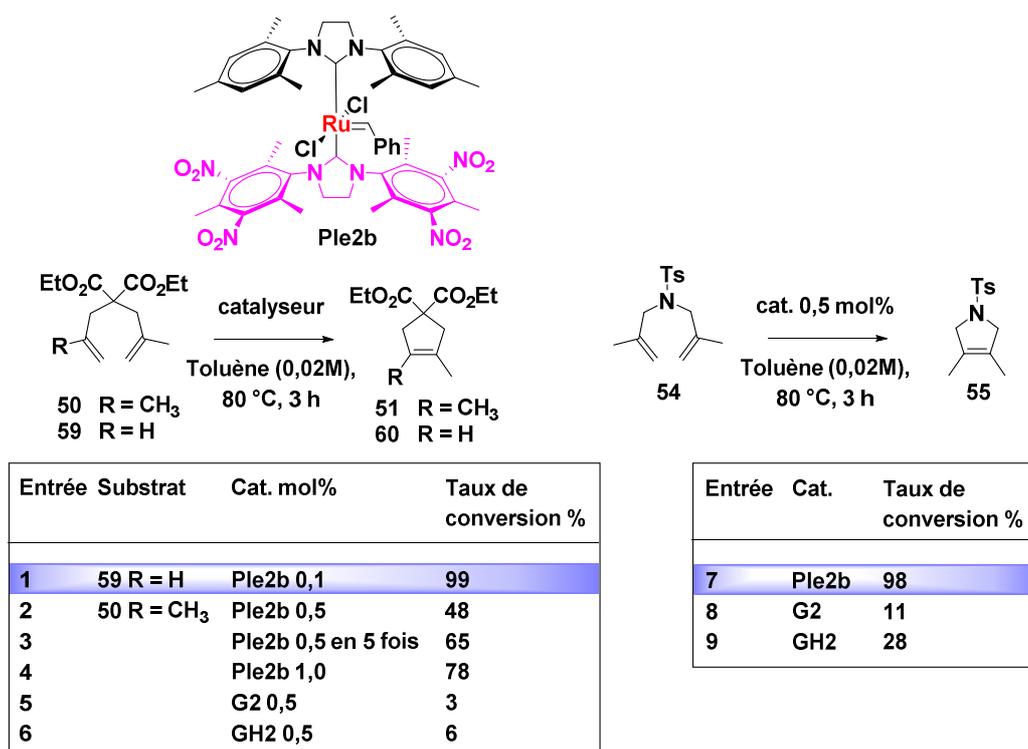
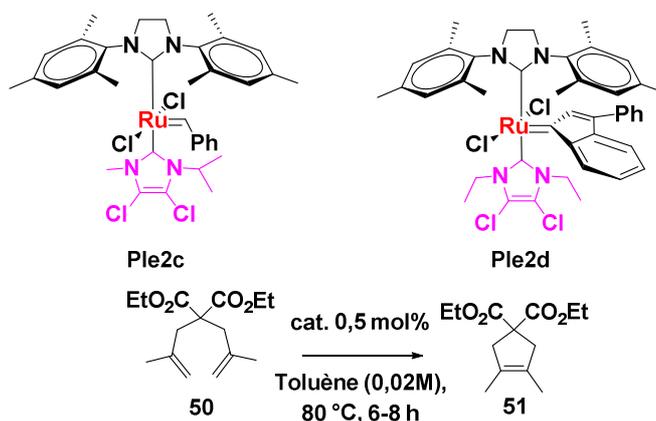


Schéma 37

En 2010, pour mieux comprendre l'influence du ligand NHC_{ewg} , différents catalyseurs diversement substitués ont été préparés et leurs activités ont été évaluées dans la réaction RCM test. Le catalyseur **Ple2c**, comportant un NHC SIMes et un NHC insaturé avec des groupe méthyle et isopropyle sur les azotes et substitué au niveau des carbones par deux chlores, a conduit à de très bons résultats (conversion de 84%, pour un taux catalytique de 0,5 mol%, par chauffage dans le toluène à 80 °C pendant 6 à 8 h, Entrée 10). Ceci peut être expliqué par la grande stabilité du catalyseur, reliée à la génération relativement lente de l'espèce active (*rappelons que l'espèce active est la même pour les catalyseurs de type G2 et GH2*). Plenio a également préparé des complexes de ruthénium de type indénylidène ; dans cette série, le complexe **Ple2d**, également substitué au niveau des carbones du second NHC par deux chlores, a permis d'obtenir le produit **51** avec un taux de conversion de 77% Entrée 12) (Schéma 38).⁶⁴

⁶⁴ (a) Sashuk, V.; Peeck, L. H.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3983-3993. (b) Peeck, L. H.; Plenio, H. *Organometallics* **2010**, *29*, 2761-2766.



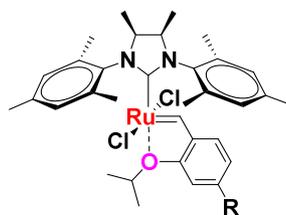
Entrée	Cat.	Température	Taux de conversion %
10	Ple2c	80 °C	84
11	Ple2b	80 °C	48
12	Ple2d	100 °C	77

Schéma 38

Récemment, à la suite de différents calculs basés sur des données corrélant la conversion et le temps de réaction, Plenio a émis différents principes particulièrement intéressants concernant la réaction RCM.⁶⁵

- Les précatalyseurs caractérisés par une initiation lente conduisent à une conversion du substrat en produit plus efficace que ceux d'initiation rapide. Cependant, des temps de réaction plus élevés sont très souvent nécessaires.
- La RCM est une réaction particulièrement rapide. Les constantes de vitesse pour les conversions catalytiques sont indépendantes de la nature du précatalyseur, ce qui démontre que tous les précatalyseurs génèrent la même espèce active catalytique par activation.
- Le plus fréquemment, la désactivation de l'espèce active est plus rapide que celle de sa formation par activation. Les constantes de vitesse d'initiation pour des précatalyseurs déficients en électrons sont plus élevées que celles pour les précatalyseurs riches en électrons. Ainsi, les précatalyseurs d'activation rapide (de type **GH2e**, NO_2) produisent de hautes concentrations en espèces actives, qui se décomposent rapidement. Par contre, les précatalyseurs d'activation lente (**GH2f**, NEt_2) agissent comme des réservoirs et maintiennent une très faible concentration en espèce active pendant une longue période (Figure 33).
- Les différentes énergies d'activation des réactions de désactivation et du processus catalytique conduisent à des taux de conversion plus élevés à hautes températures. Il s'ensuit que les transformations les plus efficaces se feront à la plus haute température possible avec des précatalyseurs d'initiation lente.

⁶⁵ Thiel, V.; Wannowius, K.-J.; Wolff, C.; Thiele, C. M.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16403- 16414.



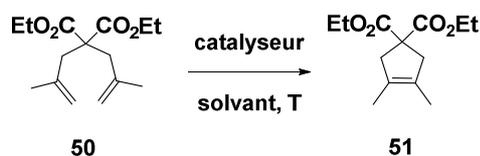
GH2e (R = NO₂)
GH2f (R = NEt₂)

Figure 33

2.6. Utilisation de solvants aromatiques fluorés : Grela, Blechert, Nolan et Dorta.

Grela, Blechert, Nolan et Dorta ont remarqué que l'utilisation d'hydrocarbures aromatiques fluorés (FAH : fluorinated aromatic hydrocarbons) comme solvants, avec une constante diélectrique faible, permettait d'améliorer nettement les performances de la réaction de RCM dans le cas de la formation de doubles liaisons tétrasubstituées.

Grela a examiné l'influence de l'hexafluorobenzène et de l'octafluorotoluène en comparant les taux de conversion obtenus avec ces solvants (Entrées 3-5, 8-9, 12-13, 16-17) et les solvants classiquement utilisés en RCM (Entrées 1-2, 6-7, 10-11, 14-15) pour différents catalyseurs commerciaux **G2**, **G2***, **Ind2**, **Ind2*** et **GH2** (Schéma 39, Figure 34).



Entrée	Cat.	Solvant	Température	Durée (h)	Taux de conversion %
1	G2 2 mol%	C ₂ H ₄ Cl ₂ (0,02 M)	70 °C	3	21
2		C ₆ H ₅ CH ₃ (0,02 M)	70 °C	3	20
3		C ₆ F ₆ (0,02 M)	70 °C	3	61
4		C ₆ F ₅ CF ₃ (0,02 M)	70 °C	3	72
5	G2* 2 mol%	C ₆ F ₆ (0,02 M)	70 °C	3	77
6	Ind2 2 mol%	C ₂ H ₄ Cl ₂ (0,02 M)	70 °C	3	28
7		C ₆ H ₅ CH ₃ (0,02 M)	70 °C	3	27
8		C ₆ F ₆ (0,02 M)	70 °C	3	91
9		C ₆ F ₅ CF ₃ (0,02 M)	70 °C	3	94
10	Ind2* 2 mol%	C ₂ H ₄ Cl ₂ (0,02 M)	70 °C	3	38
11		C ₆ H ₅ CH ₃ (0,02 M)	70 °C	3	56
12		C ₆ F ₆ (0,02 M)	70 °C	3	74
13		C ₆ F ₅ CF ₃ (0,02 M)	70 °C	3	85
14	GH2 2 mol%	C ₂ H ₄ Cl ₂ (0,02 M)	70 °C	3	4
15		C ₆ H ₅ CH ₃ (0,02 M)	70 °C	3	33
16		C ₆ F ₆ (0,02 M)	70 °C	3	58
17		C ₆ F ₅ CF ₃ (0,02 M)	70 °C	3	72
18	G2b 5 mol%	C ₆ F ₆	70 °C, sonication	4	97
19	G2c 5 mol%	C ₆ F ₆	70 °C, sonication	4	81
20	G2d 5 mol%	C ₆ F ₆ (0,1 M)	80 °C	1	>99

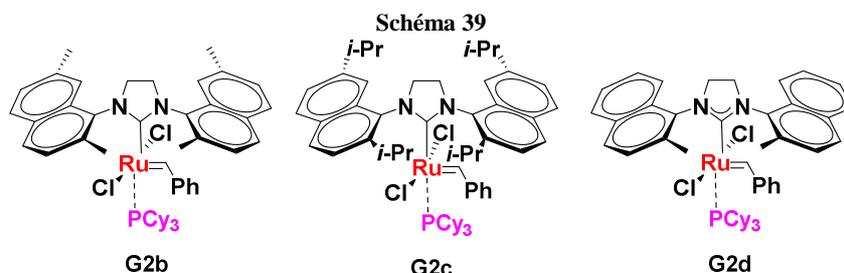


Figure 34

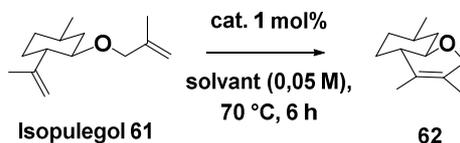
Simultanément, Blechert, Nolan et Dorta, ont quant à eux,⁶⁶ étudié cette réaction test dans l'hexafluorobenzène, en présence des catalyseurs **G2b**, **G2c** et **G2d** mis au point dans leurs laboratoires. Ces catalyseurs sont caractérisés par la présence de groupes naphtyles substitués sur les azotes du ligand NHC à la place des cycles aromatiques simples, afin d'éviter leur dégradation par activation C-H et donc de les rendre plus stables que les catalyseurs de Grubbs correspondants (notamment **G2** et **G2-SITol**). A la vue des très bons résultats obtenus (Entrées 18-20), il est possible

⁶⁶ (a) Rost, D.; Porta, M.; Gessler, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 5968-5971. (b) Samoj\$owicz, C.; Bieniek, M.; Zarecki, A.; Kadyrovb, R.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2008**, 6282-6284. (c) Vieille-Petit, L.; Luan, X.; Gatti, M.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Clavier, H.; Nolan, S. P.; Dorta, R. *Chem. Commun.* **2009**, 3783-3785.

de noter que l'encombrement stérique généré par les substituants des groupes naphyles est également un facteur important.

Cette augmentation de l'activité catalytique serait due, d'après les auteurs, à la formation de complexes π - π entre les groupes *N*-aryles du ligand NHC et les molécules de solvant FAH.

De plus, une application à la synthèse du bicyclic 62 par RCM de l'isopulegol 61 en prenant comme solvant l'octafluorotoluène a confirmé la supériorité des solvants fluorés (Entrées 21 et 22) (Schéma 40).



Entrée	Cat.	Solvant	Rendement isolé %
21	Ind2*	C ₂ H ₄ Cl ₂	32
22		C ₆ F ₅ CF ₃	>99

Schéma 40

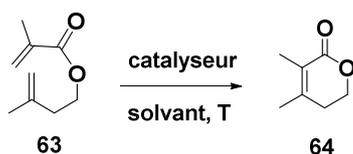
2.7. Utilisation de l'irradiation micro-ondes : Mauduit et Grela.

La mise en œuvre de l'irradiation micro-ondes est une pratique largement reconnue en chimie organique moderne, afin d'optimiser l'activation thermique. En général, leur utilisation conduit à une forte réduction du temps de réaction.

Dans ce contexte, Mauduit et Grela ont examiné l'effet synergique qu'il était possible d'obtenir, dans le cas de réactions de métathèse d'oléfines difficiles, par utilisation de catalyseurs commerciaux dans des solvants fluorés et sous irradiation micro-ondes.⁶⁷ Seront plus particulièrement présentées les études conduites à partir des diènes 63 et 50 pour former respectivement la δ -lactone 64 et l'oléfine cyclique 51 (« réaction test »).

Dans le cas de la formation de la δ -lactone 64, des conditions thermiques classiques menées avec les catalyseurs **GH2-SITol**, **GH2-SIBu** et **Ind2** sont totalement improductives (Entrées 1-3). Puis, il est observé que l'utilisation de solvants fluorés de type C₆F₆ et C₆F₅CF₃, permet d'obtenir le produit 64 attendu cependant avec de faibles taux de conversion (Entrées 4 et 6). Par contre, la combinaison octafluorotoluène et irradiation micro-ondes conduit à une conversion de 57% (Entrée 7). Ce taux de conversion peut même atteindre 81% en conditions optimisées (Entrée 8) (Schéma 41).

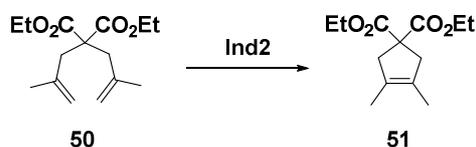
⁶⁷ Samojłowicz, C.; Borr, E.; Mauduit, M.; Grela, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1993-2002.



Entrée	Solvant	Cat. (mol%)	Conditions	Taux de conversion %
1	C ₆ D ₆ (0,1 M)	GH2-SITol (5)	60 °C, 24 h	0
2	C ₆ D ₆ (0,1 M)	GH2-SIBu (5)	60 °C, 24 h	0
3	C ₆ D ₆ (0,2 M)	Ind2 (2)	100 °C, 24 h	0
4	C ₆ F ₆ (0,2 M)	Ind2 (2)	100 °C, 15 min	15
5	C ₆ F ₆ (0,2 M)	Ind2 (2)	100 °C, 15 min, MW (200 W)	31
6	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,2 M)	Ind2 (2)	120 °C, 15 min	33
7	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,2 M)	Ind2 (2)	120 °C, 15 min, MW (200 W)	57
8	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,2 M)	Ind2 (2x2)	120 °C, 2x15 min, MW (200 W)	81

Schéma 41

Cependant, l'effet bénéfique de cette combinaison solvants fluorés et irradiation micro-ondes n'est pas forcément retrouvé pour tous les substrats. Dans le cas du diméthylallylmalonate **50**, l'utilisation de C₆F₆ comme solvant, sans irradiation micro-onde, en présence de deux fois 2 mol% d'**Ind2**, à 100 °C pendant deux fois 5 min, permet déjà d'atteindre un taux de conversion de 100% (Entrées 11-12). Pour ce substrat en présence d'un solvant fluoré, l'irradiation micro-ondes n'est pas nécessaire (Schéma 42).



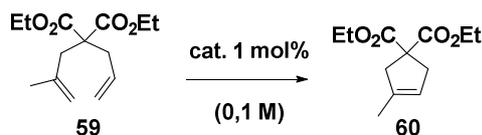
Entrée	Solvant	Cat. (mol%)	Conditions	Taux de conversion %
9	C ₆ D ₆	Ind2 (2)	100 °C, 5 min	23
10	C ₆ D ₆	Ind2 (2)	100 °C, 5 min, MW (200 W)	29
11	C ₆ F ₆	Ind2 (2x2)	100 °C, 2x5 min	100
12	C ₆ F ₆	Ind2 (2x2)	100 °C, 2x5 min, MW (200 W)	100

Schéma 42

2.8. Divers

En 2008, Clavier, Nolan et Mauduit ont étudié différents catalyseurs (comme par exemple **GH2g** et **GH2-SIPr-a**) de type Hoveyda-Grubbs dont le groupe phényle du fragment éther styrénique est substitué par une fonction trifluoroacétamide. Cette fonction, électroattractrice, joue un rôle particulièrement bénéfique par rapport au catalyseur correspondant **GH2-SIPr**, au niveau de la réaction de fermeture de cycle RCM de l'allylméthylmalonate de diéthyle **59** (avec formation de l'oléfine trisubstituée **60**) (Entrées 1 à 4 vs 6 et 7). Il est à noter qu'à 60 °C, la différence d'activité s'annihile entre les catalyseurs **GH2-SIPr-a** et **GH2-SIPr** (Entrées 5 et 8). Par contre, ces auteurs

n'ont pas, à notre connaissance, décrit ce même type de réaction à partir du diméthylallylmalonate de diéthyle **50** (Schéma 43).⁶⁸



Entrée	Cat.	Température °C	Solvant	Taux de conversion %
1	GH2g	30	CD ₂ Cl ₂	95 (60 min)
2		45	[D ₈] toluène	50 (30 min)
3	GH2-SIPr-a	30	CD ₂ Cl ₂	99 (60 min)
4		45	[D ₈] toluène	99 (30 min)
5	GH2-SIPr	60		99 (30 min)
6		30	CD ₂ Cl ₂	10 (60 min)
7		45	[D ₈] toluène	10 (30 min)
8		60		95 (30 min)

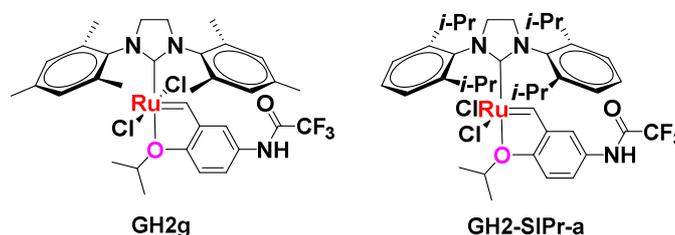


Schéma 43

2.9. Conclusion

En conclusion, de nombreuses possibilités concernant les réactions de fermeture de cycle à partir de substrats stériquement encombrés ont été rapportées dans la littérature. Cependant, même si des taux de conversion élevés ont finalement pu être obtenus, c'est au prix d'un travail d'investigation long et minutieux mené par de nombreux groupes de recherche, puisqu'il a été nécessaire d'optimiser la structure des catalyseurs. Les températures et temps de réaction restent souvent élevés ce qui peut être problématique dans le cas de substrats fragiles. De plus, les catalyseurs décrits, quand ils ne sont pas commerciaux, nécessitent plusieurs étapes pour leur préparation.

3. Application à la synthèse de δ - et γ -lactones encombrées stériquement

Dans ce chapitre, seront présentés plusieurs exemples d'accès à des δ - et γ -lactones α,β -éthyléniques encombrées stériquement, incluses dans des produits naturels ou intermédiaires de synthèse de produits naturels. Ces lactones sont élaborées par fermeture de cycle par métathèse avec formation d'une double liaison tri- ou tétrasubstituée.

⁶⁸ (a) Rix, D.; Caijo, F.; Laurent, I.; Boeda, F.; Clavier, H.; Nolan, S. P.; Mauduit, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4225-4228. (b) Clavier, H.; Caijo, F.; Borré, E.; Rix, D.; Boeda, F.; Nolan, S. P.; Mauduit, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4254-4265.

3.1. Catalyseurs de Grubbs et d'Hoveyda-Grubbs G2 et GH2

Le catalyseur de Grubbs deuxième génération **G2** a souvent été utilisé dans le dichlorométhane, le dichloroéthane ou le toluène, chauffé à reflux. Les temps de réaction sont relativement longs et le catalyseur **G2** est classiquement rajouté en plusieurs fois au milieu réactionnel.

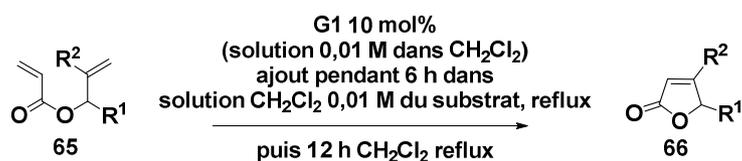
D'autre part, le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs **GH2**, plus stable, permet également d'accéder aux lactones cibles avec de bons rendements.

En 2005 et 2007, D'Annibale a examiné la formation de lactones à cinq et six sommets par réaction RCM d'acrylates diversement substitués.⁶⁹ Il a montré que la formation de γ -lactones 4,5 disubstituées **66** était possible à partir d'acrylates de type **65**, en présence du catalyseur **G1** (10 mol%) dans le dichlorométhane à reflux, avec des rendements moyens à bons selon l'encombrement stérique ; il est cependant impératif d'ajouter très lentement le catalyseur (au moyen d'un pousse-seringue) et de travailler sous haute dilution (Entrées 1 à 3).

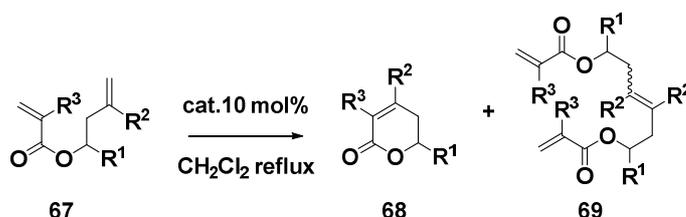
Ces conditions ont ensuite été étendues à la synthèse de δ -lactones **68**. De façon générale, par réaction des acrylates **67** avec le catalyseur **G1**, les rendements sont très faibles à modérés (Entrées 4 et 5). De plus, en présence d'un groupe méthyle en position géminale sur la double liaison conjuguée [substituant R^3 différent de H, ($R^3 = \text{Me}$)], c'est-à-dire quand la double liaison de l'acrylate est à la fois appauvrie en électrons et stériquement encombrée, il y a formation unique du dimère **69** (Entrée 6). Il a été montré que ce dimère **69** était susceptible de réagir à nouveau avec le catalyseur **G2** (10 mol%) dans le dichlorométhane à reflux pendant 15 h pour conduire à la lactone attendue **68** avec un rendement de 46%. Des catalyseurs de deuxième génération ont également été testés (**G2** et **GH2**), et des résultats sensiblement meilleurs (bien qu'encore modestes) ont été obtenus avec le catalyseur **G2** (Entrées 8, 10, 11 et 12). Enfin, il est intéressant de noter que la présence d'un groupe alkyle sur l'atome de carbone homoallylique permet une augmentation significative du rendement, suggérant ainsi que la conformation de la chaîne imposée par le groupe alkyle peut assister la réaction (effet Thorpe-Ingold) (Entrées 5, 10 et 12).

Ces conditions ont été appliquées à la synthèse de la lactone **71**, un des composants de l'arôme de tabac largement utilisé dans la manufacture de cigarettes. À partir de **70**, celle-ci a pu être isolée avec un rendement de 53% en présence du catalyseur **G2** (Schéma 44).

⁶⁹ (a) D'Annibale, A.; Ciaralli, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6067-6074. (b) Bassetti, M.; D'Annibale, A.; Fanfoni, A.; Minissi, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1805-1808.



Entrée	R ¹	R ²	Rendement %
1	<i>n</i> -Bu	Me	85
2	<i>i</i> -Pr	Me	47
3	<i>n</i> -Bu	CH ₂ OTIPS	57



Entrée	R ¹	R ²	R ³	Catalyseur	Temps h	Rendement 68 (%)	Rendement 69 (%)
4	H	Me	H	G1	18	20	non isolé
5	<i>n</i> -Bu	Me	H	G1	18	55	non isolé
6	H	H	Me	G1	20	non isolée	25
7	H	H	Me	GH1	20	non isolée	34
8	H	H	Me	G2	20	24	48
9	H	H	Me	GH2	20	16	25
10	Bn	H	Me	G2	20	49	non isolé
11	H	Me	Me	G2 (2x10 mol%)	48	40	
12	<i>n</i> -C ₄ H ₉	Me	Me	G2	24	64	

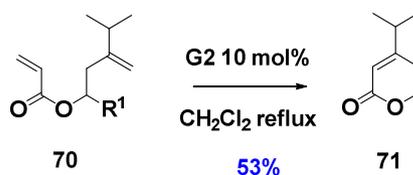
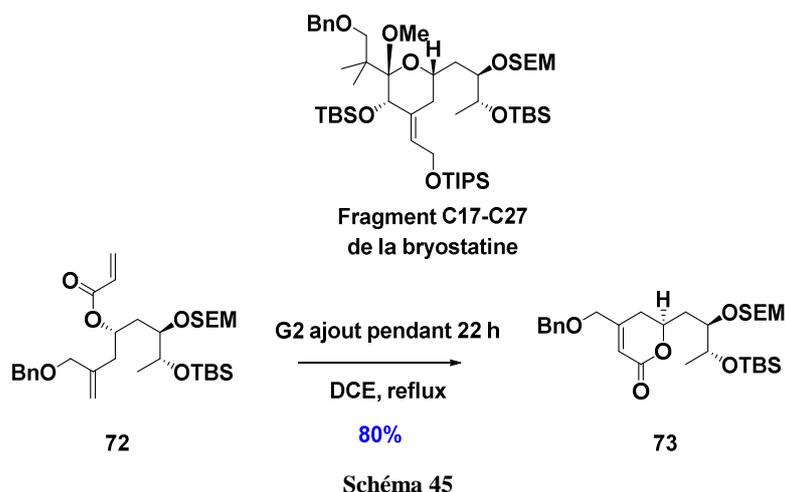


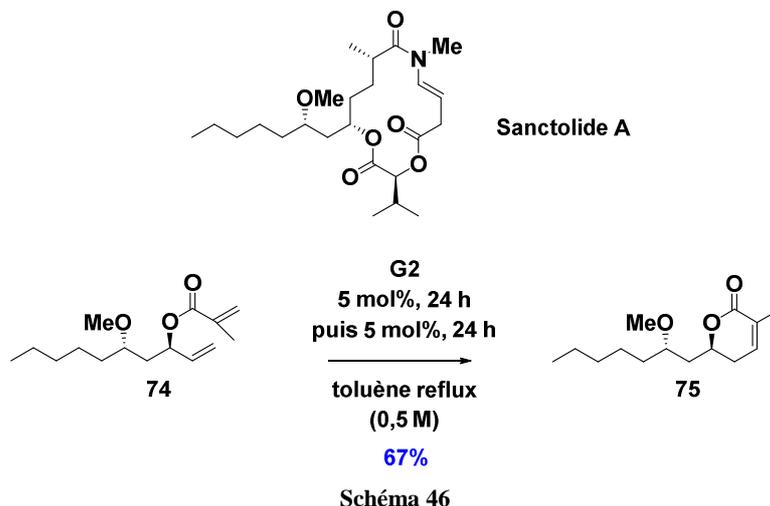
Schéma 44

Afin de synthétiser le fragment C17-C27 de la bryostatine, Thomas a réalisé une réaction RCM pour former la δ -lactone **73**. L'ajout pendant 22 heures du catalyseur **G2** dans le dichloroéthane à reflux a permis d'obtenir le produit attendu **73** à partir de **72**, avec un rendement de 80% (Schéma 45).⁷⁰

⁷⁰ Green, A. P.; Hardy, S.; Thomas, E. J. *Synlett* **2008**, 2103-2106.



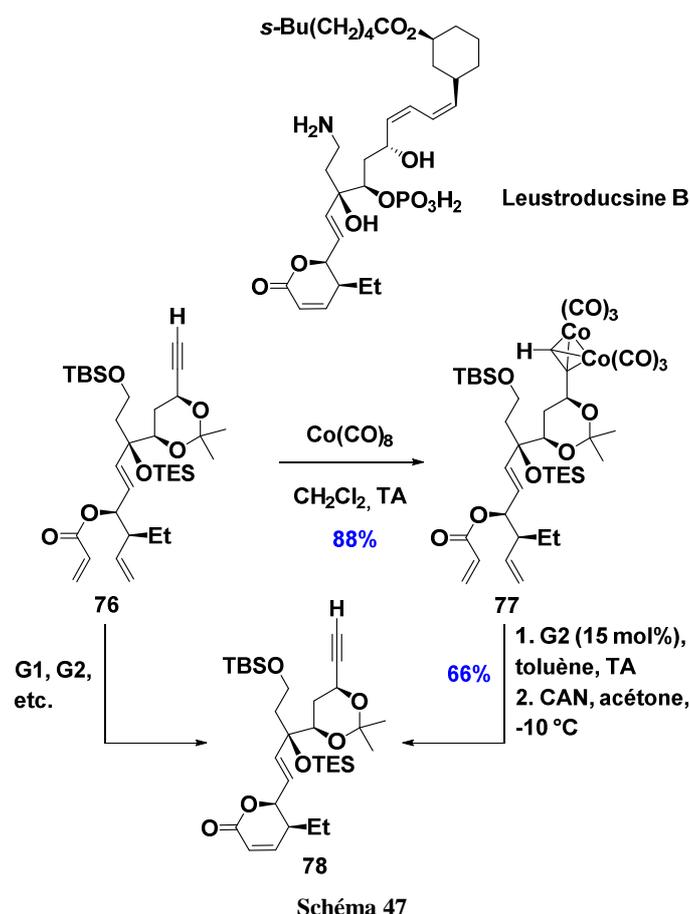
En 2014, Brimble a effectué la synthèse de la lactone **75** par réaction RCM du diène **74** avec le catalyseur **G2** dans le toluène à reflux. Le catalyseur a été ajouté en deux fois (2 x 5 mol%) au milieu réactionnel pendant 48 heures. Ces conditions ont permis d'accéder à la lactone requise **75**, précurseur du 2-(*S*)-sanctolide A, avec un rendement de 67% (Schéma 46).⁷¹



Lors de la synthèse formelle de la leustroducsine B, Johnson a étudié la cyclisation par RCM du diène **76** comportant une triple liaison. L'acrylate **76** s'est révélé inerte quelles que soient les conditions testées, la coordination du ruthénium à l'alcyne libre devant, sans aucun doute, être à l'origine de ce manque de réactivité. L'alcyne substitué par un groupe TMS étant, de façon similaire, non réactif, il a été nécessaire de protéger la fonction alcyne sous forme de complexe de dicobalt hexacarbonyle (**77**) pour permettre la formation de la lactone attendue **78** avec un rendement de 66%, après réaction avec 15 mol% de catalyseur **G2**, à température ambiante dans le toluène, puis déprotection par le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) (Schéma 47).⁷²

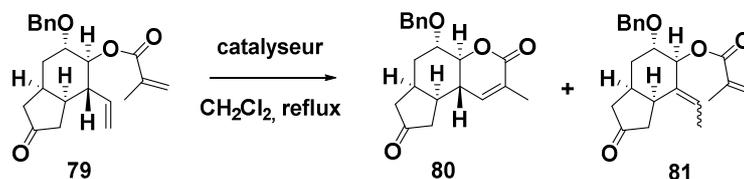
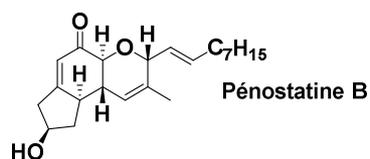
⁷¹ Wadsworth, A. D.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11179-11193.

⁷² Greszler, S. N.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3206-3209.

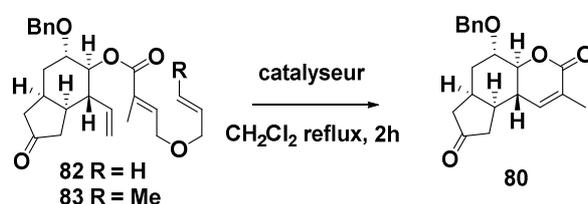


La première synthèse totale de la pénostatine B racémique a été décrite par Shishido. Elle a été réalisée en mettant en jeu une réaction RCM pour installer le motif dihydropyranone de l'intermédiaire **80**. Quand l'acrylate **79** est mis en réaction avec les catalyseurs **G2** ou **GH2** dans le dichlorométhane à reflux, les rendements sont très faibles et c'est le produit de départ qui est majoritairement retrouvé à l'issue de la réaction (Entrées 1-3). De plus, quand, en présence de **G2**, du tétraisopropylate de titane est utilisé comme additif, il y a formation exclusive du produit de départ isomérisé **81** (Entrée 4). Il a donc été décidé de mettre en œuvre une réaction de fermeture de cycle relais (RRCM) à partir des triènes **82** et **83**. Quand **82** (R = H) est traité par le catalyseur **G2** (50 mol%) dans le dichlorométhane à reflux, un rendement de 78% en **80** est observé (Entrée 5). De meilleurs résultats sont obtenus avec le triène **83** (R = Me) : dans les mêmes conditions, mais avec 25 mol% de catalyseur, la lactone attendue **80** est isolée avec un rendement de 83% (Entrée 6) (Schéma 48).⁷³

⁷³ Fujioka, K.; Yokoe, H.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 244-247.



Entrée	Catalyseur	Additif	Temps (h)	Rendement 80 (%)	Rendement 81 (%)
1	G2 (15 mol%)		32	11	non isolé
2	G2 (25 mol%)		8	47	non isolé
3	GH2 (10 mol%)		32	0	non isolé
4	G2 (5 mol%)	Ti(O ⁱ Pr) ₄	6	0	46



Entrée	R	Substrat	Catalyseur	Rendement 80 (%)
5	H	82	G2 (50 mol%)	78
6	Me	83	G2 (25 mol%)	83

Schéma 48

Altmann, dans le cadre de la synthèse totale du WF-1360F, à propriétés inhibitrices de tubuline, a réalisé la formation de la dihydropyrone **85** à partir de l'acrylate **84** par RCM en présence du catalyseur **GH2** dans le dichloroéthane à reflux. Un rendement de 89% a été obtenu par ajout en deux fois du catalyseur (6 mol%, reflux 24 h puis 3,7 mol%, reflux 17h) (Schéma 49).⁷⁴

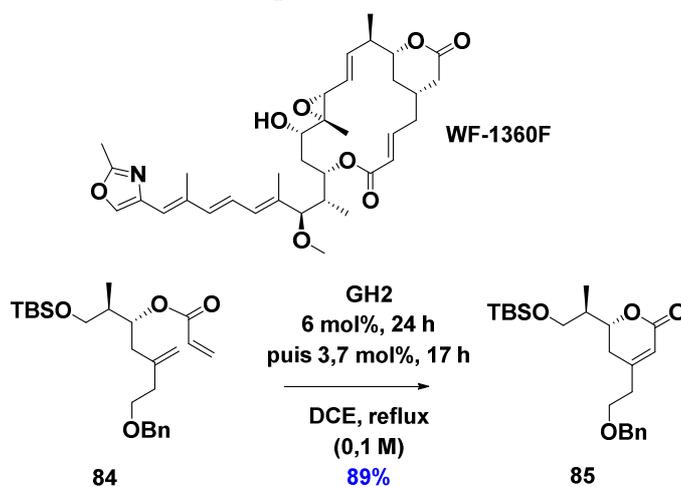


Schéma 49

⁷⁴ Neuhaus, C. M.; Liniger, M.; Stieger, M.; Altmann, K.,-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5866-5870.

3.2. Catalyseurs GH2-SITol

Le catalyseur *ortho*-tolyle **GH2-SITol**, générant moins d'encombrement stérique, a aussi été utilisé dans le cas de synthèse totale et a permis d'accéder aux lactones cibles avec de bons rendements.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux agents anti-Alzheimer, Matsuya a décrit la synthèse de la sominone, de la dénosomine et de dérivés, parmi lesquels des hybrides dénosomine/vitamine D₃ se sont notamment révélés très actifs. La synthèse est basée sur la construction des motifs δ -lactone **87** (R¹ = H ou OTBS et R² = H ou Me) et **89** par réaction RCM des différents acrylates **86** (R¹ = H ou OTBS et R² = H ou Me) et **88**, en présence du catalyseur **GH2-SITol**, particulièrement efficace en cas d'encombrement stérique. Les rendements sont bons à excellents quand le substituant R² de **86** est un hydrogène (avec formation d'une double liaison trisubstituée) (Entrées 2 et 4). Par contre, lorsque R² est un groupe méthyle, les réactions sont difficiles et conduisent à de très faibles rendements. Dans ce cas, le produit de départ récupéré **86** est remis plusieurs fois en réaction afin de disposer de suffisamment de produit pour pouvoir achever la synthèse des molécules cibles (Entrées 1 et 3). D'autre part, le rendement en lactone **89** à partir du bromure vinylique **88** n'a pu dépasser 61%, même en présence de 20 mol% de catalyseur (Entrée 5) (Schéma 50 et Schéma 51).⁷⁵

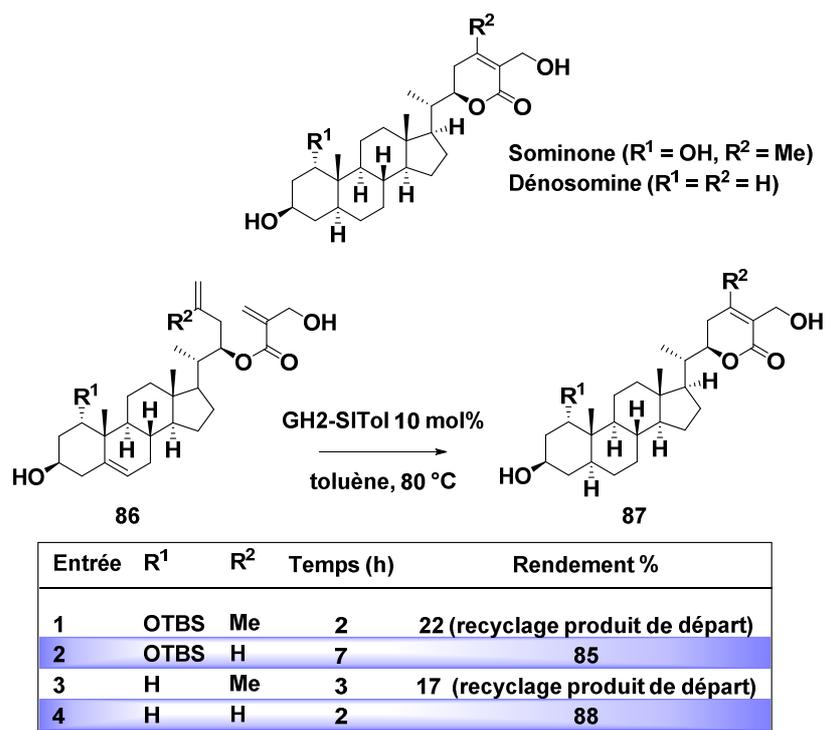


Schéma 50

⁷⁵ (a) Matsuya, Y.; Yamakawa, Y.,-I.; Tohda, C.; Teshigawara, K.; Yamada, M.; Nemoto, H. *Org.Lett.* **2009**, *11*, 3970-3973.
 (b) Sugimoto, K.; Yajima, H.; Hayashi, Y.; Minato, D.; Terasaki, S.; Tohda, C.; Matsuya, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5910-5913.

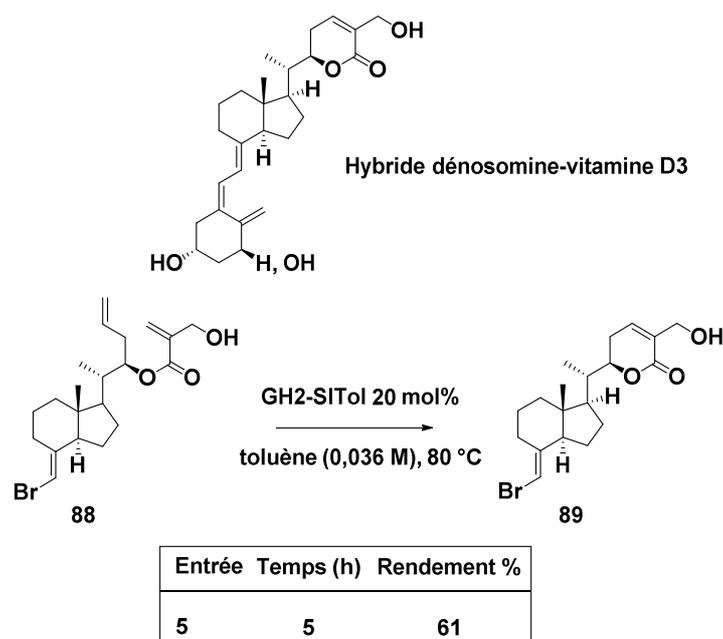
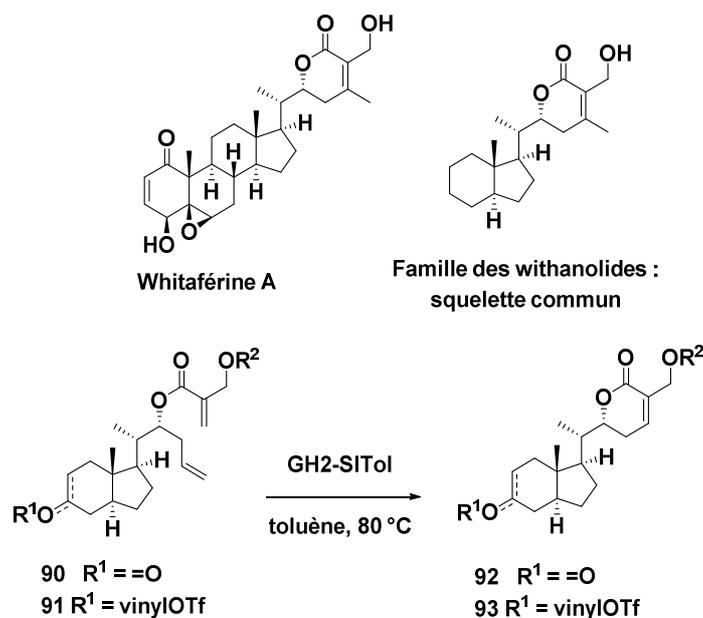


Schéma 51

C'est en synthétisant différents composés proches de la famille des withanolides que Waldmann a mis en évidence des nouveaux modulateurs du système de signalment Hedgehog. Le motif lactonique α,β -insaturé de ces composés a été construit par réaction RCM en présence du catalyseur **GH2-SITol**, ajouté en deux fois dans le toluène à 80 °C. A partir de l'acrylate protégé (OTIPS, **90**) ou comportant un alcool libre (**91**), les rendements en lactones **92** et **93** sont très bons ; la réaction est plus longue à partir de **90** protégé (Entrée 1), mais il est intéressant de remarquer la chimiosélectivité de la réaction dans le cas du vinyltriflate **91** (Entrée 2) (Schéma 52).⁷⁶

⁷⁶ Svenda, J.; Sheremet, M.; Kremer, L.; Maier, L.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Ziegler, S.; Kumar, K.; Waldmann, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5596-5602.



Entrée	R ¹	R ²	Substrat	Catalyseur	Rendement (%)
1	=O	OTIPS	90	GH2-SITol (15 mol%), 3 h, puis GH2-SITol (15 mol%), 4,5 h	75
2	vinylOTf	H	91	GH2-SITol (5 mol%), 2 h, puis GH2-SITol (5 mol%), 2 h	80

Schéma 52

3.3. Conclusion

En résumé, la réaction de fermeture de cycle pour accéder à des lactones à cinq ou six chaînons stériquement encombrées retrouvées dans différents produits naturels, a principalement été réalisée avec des catalyseurs classiques commerciaux (**G2**, **GH2** et **GH2-SITol**). Même si de bons rendements peuvent être parfois obtenus, les temps de réaction et les températures sont souvent élevés. Il serait intéressant de compléter les travaux décrits par l'utilisation de catalyseurs conçus pour être efficaces en cas d'encombrement stérique, mais non commerciaux et nécessitant parfois plusieurs étapes pour leur préparation.

4. Conclusion

La réaction de métathèse des oléfines est, sans conteste, l'une des réactions les plus efficaces et fascinantes pour la formation de liaisons carbone-carbone. Bien que sur le plan mécanistique elle ne soit pas encore complètement élucidée, de nombreuses applications ont pu être développées en raison de la mise à disposition de catalyseurs combinant facilité d'utilisation (stabilité à l'air et à l'humidité) et très bonne chimiocompatibilité.

En particulier, la réaction RCM a pris énormément d'importance en synthèse organique pour générer des carbo- et des hétérocycles. De nombreux catalyseurs ont été conçus pour mener à bien ces réactions. Cependant, la réaction RCM d'oléfines encombrées stériquement représente encore un challenge important, les catalyseurs proposés n'étant souvent pas commerciaux et pas toujours aisés à préparer.

En synthèse, le plus souvent, ce sont les catalyseurs classiques qui sont utilisés : pour qu'ils soient efficaces et que les taux de conversion soient élevés, des conditions drastiques sont mises en œuvre, engendrant ainsi des réactions parasites qui abaissent les rendements.

Cette réaction RCM sera appliquée à la synthèse du motif δ -lactonique central particulièrement encombré, de l'hémicalide.

CHAPITRE 3 : SYNTHÈSE DU MOTIF LACTONIQUE CENTRAL C16-C27

C27

Le motif lactonique central est un élément-clé dans le cadre de la synthèse totale de l'hémicalide, et son squelette carboné devra être défini en fonction des réactions de couplage à ses deux extrémités. D'autre part, les configurations relatives de ses cinq centres stéréogènes devront être connues de façon certaine.

Les travaux antérieurs du laboratoire ont montré qu'il y avait une incertitude quant à la configuration relative du motif lactonique C16-C25. Une première lactone **42b** a été synthétisée, mais il sera indispensable pour lever cette ambiguïté, d'élaborer la lactone diastéréoisomère **42a** dès le début de ce travail de thèse (Figure 35).

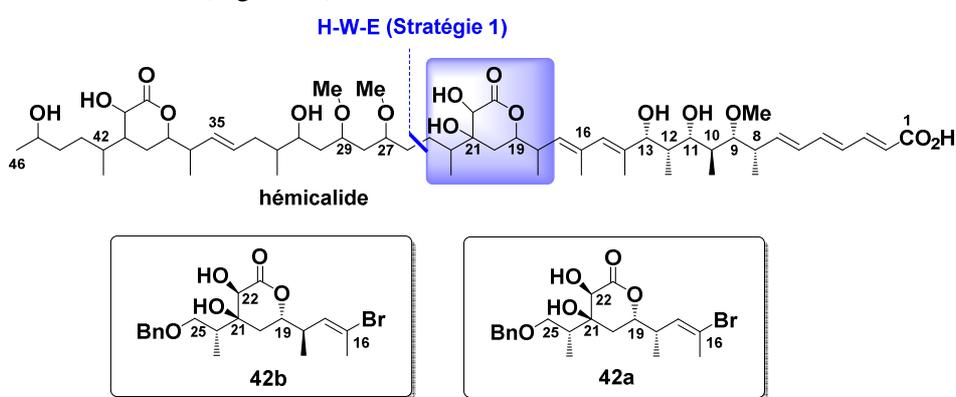


Figure 35

D'autre part, les premières tentatives d'homologation en C25, par réaction de H-W-E, en vue du couplage ultérieur avec le fragment **D** (Stratégie 1), se sont révélées infructueuses. Il a alors été envisagé de modifier sensiblement la stratégie de synthèse à ce niveau et d'élaborer le motif δ -lactonique homologue **C'** C16-C27 et de le coupler en C27 par réaction d'aldolisation (Stratégie 2, Figure 36).⁷⁷

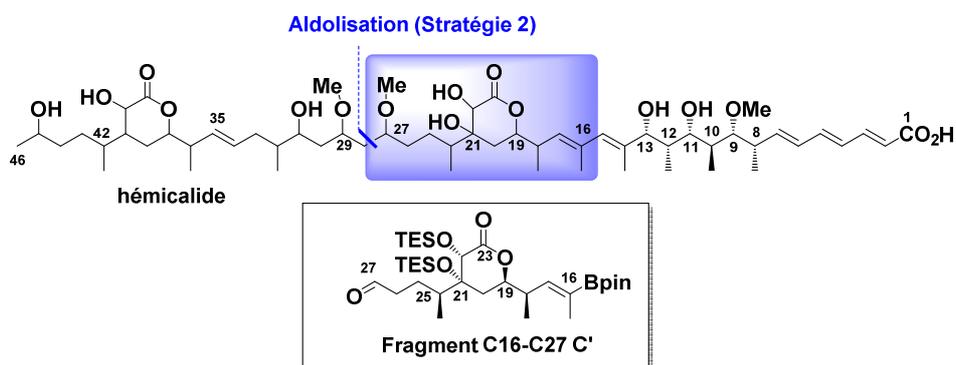


Figure 36

⁷⁷ En raison des stocks d'esters de Roche **4** au laboratoire, à ce moment là, c'est l'énantiomère de **42a**, *ent-42a*, que nous avons synthétisé, pour conduire au fragment C16-C27 C'.

1. Détermination des configurations relatives des centres stéréogènes du motif lactonique C16-C25 de l'hémicalide

1.1. Synthèse de la lactone C16-C25 *ent*-42a

Une stratégie de synthèse similaire à celle décrite dans le chapitre 1 (Travaux antérieurs) a été mise en œuvre, dans un premier temps, pour élaborer la lactone diastéréoisomère C16-C25 *ent*-42a.⁷⁷

En vue de la formation du cycle lactonique par réaction de Reformatsky (Séquence 1),⁷⁸ le bromoacétate précurseur *ent*-27a a été synthétisé par réaction d'aldolisation selon Urpi,²⁵ de l'aldéhyde **25** par la méthylcétone *ent*-28, avec un rendement comparable à celui obtenu précédemment (Schéma 53). Il est à noter que l'aldéhyde **25** est le même que celui utilisé précédemment pour la synthèse de la lactone **42b**. Par contre, la méthylcétone *ent*-28 a été élaborée à partir de l'ester de Roche (*S*)-4.

Par contre, à ce stade, si la réaction de Reformatsky par elle-même fonctionne très bien (l'alcool attendu *ent*-95a est formé avec un rendement de 80%), l'étape d'élimination s'est révélée plus délicate, la lactone α,β -insaturée *ent*-29a n'étant isolée qu'avec un rendement de 62%. De plus, la réaction de dihydroxylation s'est avérée peu chimiosélective et le rendement en diol *ent*-42a correspondant n'est que de 45%.

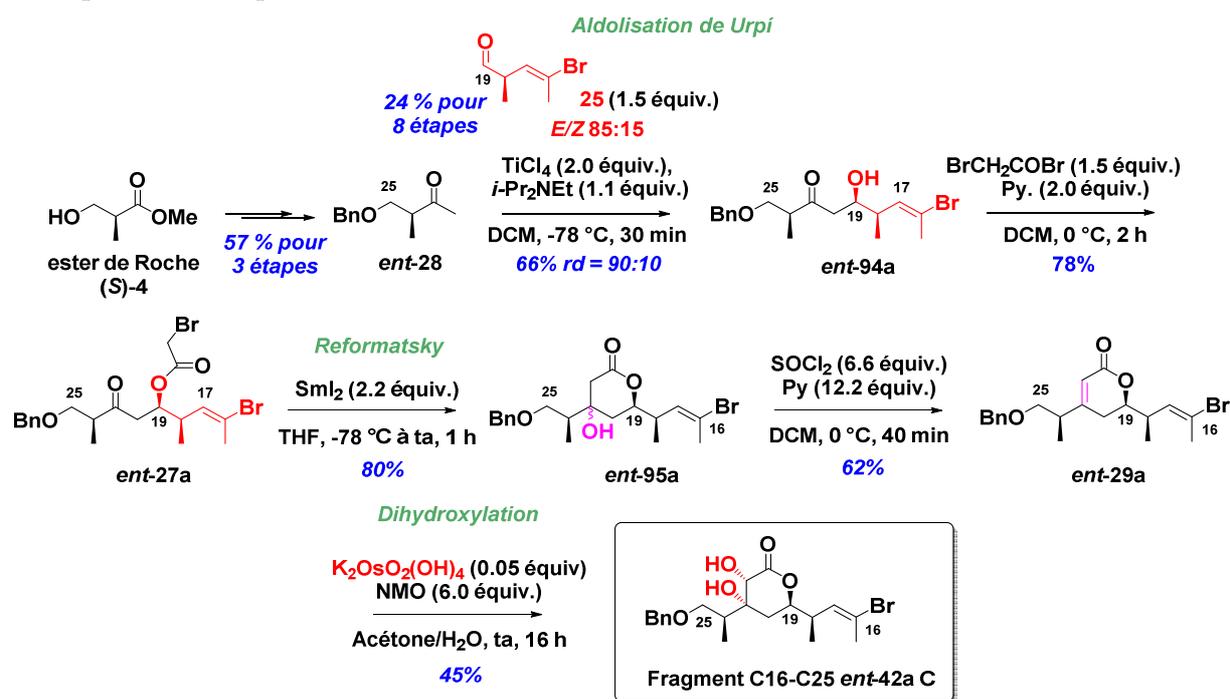


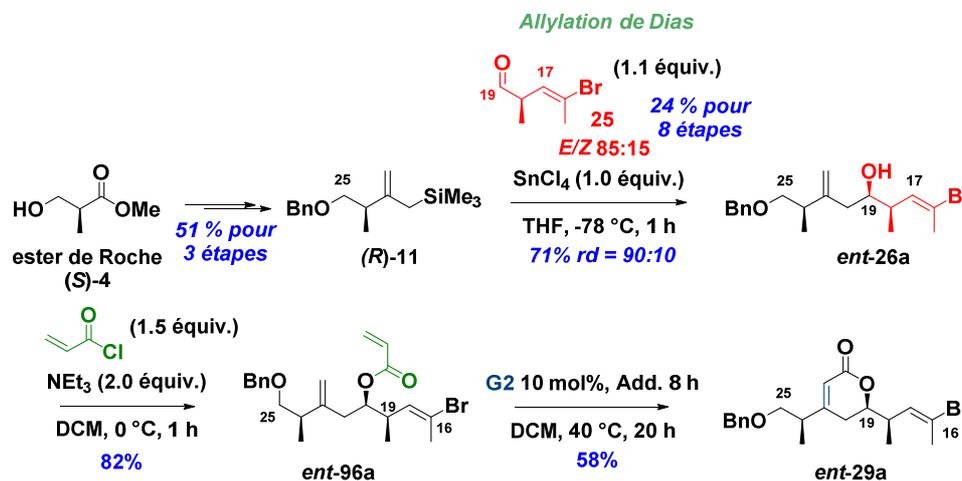
Schéma 53

En parallèle de cette séquence réactionnelle, et compte tenu des difficultés rencontrées lors de l'étape de cyclisation de Reformatsky, nous avons envisagé une réaction de fermeture de cycle par métathèse à partir de l'alcool homoallylique *ent*-26a (Séquence 2). Celui-ci a été obtenu par réaction d'allylation de Dias,²¹ entre le même aldéhyde **25** que précédemment et l'allylsilane (*R*)-**11**, préparé à

⁷⁸ (a) Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6556-6558. (b) Molander, G. A.; Brown, G. A.; Storch de Gracia, I. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3459-3463.

partir de l'ester de Roche (*S*)-4. L'acrylate *ent*-96a, précurseur de la réaction de métathèse, a été formé à partir de l'alcool homoallylique *ent*-26a, précédemment élaboré, avec un rendement de 82%.

Les premiers essais de réaction RCM réalisés à ce stade, seront présentés avec l'ensemble des travaux relatant cette réaction, avec un rendement en lactone *ent*-29a de 58%, à partir de *ent*-96a, par addition lente de G2 (cf. paragraphe 3.4.1). Il est à noter que, dans ces conditions, le rendement global de cette nouvelle voie (Séquence 2) est sensiblement plus élevé que celui obtenu lors de la Séquence 1 (Schéma 54).



La δ -lactone *ent*-42a C16-C25 de l'hémicalide a été élaborée selon deux séquences, avec un rendement global de 3,5% ou 3,6% selon la voie empreintée, en treize étapes ou douze étapes à partir de l'ester de Roche (*S*)-4 pour la séquence réactionnelle la plus longue. L'objectif premier étant de pouvoir réaliser une comparaison RMN avec l'hémicalide, ces séquences réactionnelles n'ont pas été optimisées.

1.2. Comparaison RMN

La lactone *ent*-42a synthétisée, une comparaison RMN ^1H et ^{13}C avec l'hémicalide a été effectuée. Cette comparaison est limitée par le manque de données pour certaines positions du produit naturel (notamment au niveau des deux protons H20) et par la présence du centre quaternaire au niveau de la lactone étudiée.

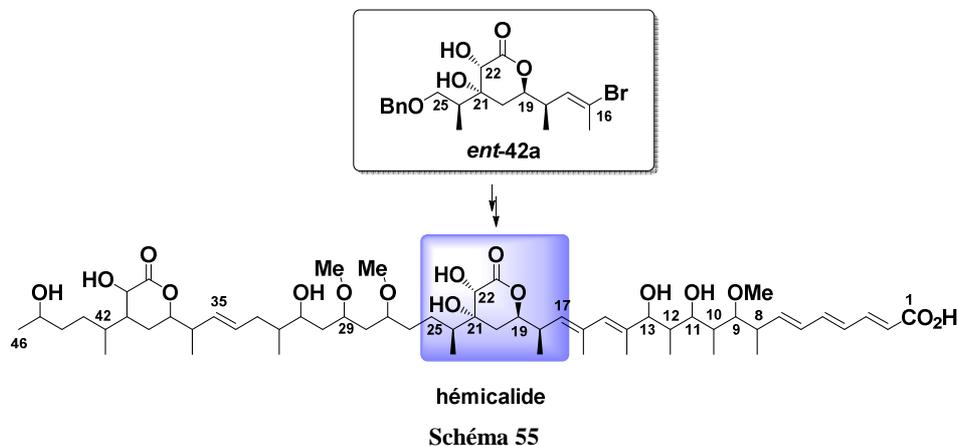
La comparaison sera donc essentiellement localisée au niveau des deux positions significatives C19 et C22, chacune étant particulièrement dépendante de la position des différents substituants du cycle à six centres. Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (méthanol- d_4 , 500 MHz, Tableau 7) :

Entrée		H-C19 δH , m, 3J [Hz]	H-C22 δH , m, 3J [Hz]	δC -19	δC -22
1	hémicalide	4.42, ddd 11.5, 7.5, 3.5	4.27, s	82.8	72.5
2	δ -lactone 42b	4.49, ddd 10.7, 4.8, 4.3	4.19, s	81.7	73.2
3	δ -lactone <i>ent</i> -42a	4.42, ddd 11.3, 6.3, 4.1	4.24, s	81.5	73.2

Tableau 7

Il apparaît que la lactone **ent-42a**, avec une relation *syn* entre C18, C19 et C24 et une orientation *trans* entre C19 et C22 (Entrée 3) présente une meilleure corrélation avec l'hémicalide (Entrée 1) que la lactone **42b** (Entrée 2) (Schéma 55).

De façon concomitante à notre travail, le groupe de Paterson, en association avec Goodman, a validé ces nouvelles configurations relatives du motif lactonique central (travaux publiés très récemment qui seront présentés à la fin de ce chapitre).⁷⁹



Ayant déterminé les configurations relatives de l'ensemble des centres stéréogènes du fragment C1-C25, nous avons entrepris l'élaboration de cette sous-unité avec pour objectif la synthèse totale de l'hémicalide.

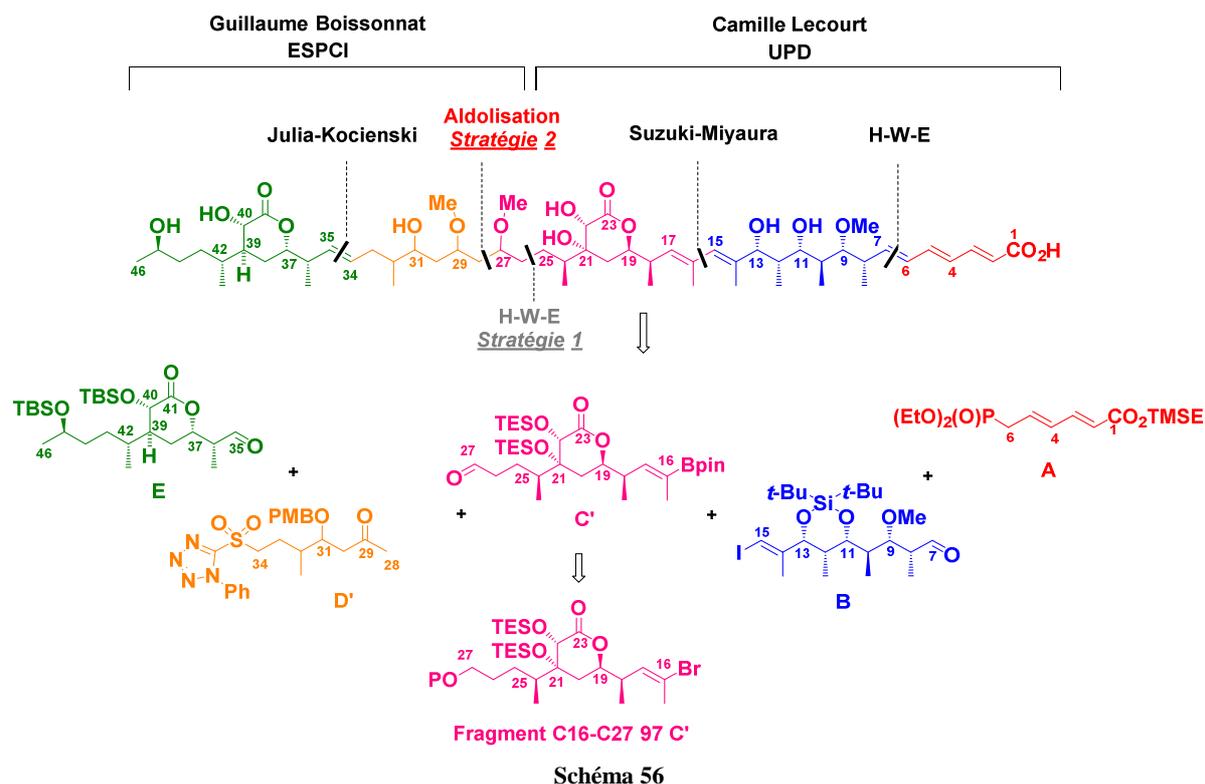
2. Nouvelle stratégie de synthèse de l'hémicalide

Lors des travaux antérieurs du laboratoire concernant la synthèse du fragment C1-C25, des essais d'homologation en C25, par réaction de H-W-E, avaient été réalisés, en vue du couplage ultérieur avec le fragment C26-C34 **D** ou C26-C46 **DE**. Ces essais n'ayant pas abouti, il a alors été envisagé d'effectuer une déconnexion au niveau de la liaison C27-C28, plus éloignée du motif lactonique, pour un couplage avec le fragment C28-C46 par réaction d'aldolisation.

Si la stratégie globale de synthèse de l'hémicalide n'est que peu impactée par cette variation, puisque les fragments **A**, **B**, et **E** restent inchangés, les fragments **D** et plus particulièrement **C** sont directement concernés ; ce sont en effet les fragments C16-C27 **C'** et C28-C34 **D'** qui seront élaborés (Stratégie 2).

De façon générale, la synthèse du fragment C28-C46 a été prise en charge par Guillaume Boissonnat de l'équipe du Pr. Cossy et du Dr. Meyer à l'ESPCI et celle du fragment C1-C27 par moi-même à l'Université Paris Descartes (Schéma 56).

⁷⁹ MacGregor, C. I.; Han, B. Y.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4632-4635.



L'assemblage des différents fragments **A**, **B**, **C'**, **D'** et **E**, par des réactions d'oléfination de H-W-E et Julia-Kocienski (en C6-C7 et C34-C35), une réaction d'aldolisation (en C27-C28) et un couplage de Suzuki-Miyaura (en C15-C16), pourra être réalisé selon un ordre modulable. Cependant, il nous a paru judicieux de mettre en œuvre le couplage de Suzuki-Miyaura, entre les entités **A-B** C1-C15 et **C'-D'-E** C16-C46, en dernier lieu, étant donné la chimiosélectivité de ce couplage. Il est à noter que le fragment C1-C15 **A-B** a déjà été synthétisé lors des travaux antérieurs avec de bons rendements (*cf.* Chapitre 3). Les modulations au niveau de l'ordre des réactions de couplage seront donc étudiées au niveau des fragments **C'**, **D'** et **E**, afin de déterminer la séquence réactionnelle optimale.

Dans ce contexte, notre équipe s'est intéressée dans un premier temps à la synthèse du nouveau fragment **C'** homologué de deux carbones par rapport au fragment **C**, antérieurement préparé. C'est ce travail de synthèse qui fera l'objet du présent chapitre. Les réactions de couplage de cette sous-unité en C16 et en C27 seront présentées dans le chapitre suivant.

C'est la lactone C16-C27 **97 C'** avec un bromure vinylique en C16 et une fonction alcool primaire en C27, précurseur de la lactone **C'**, qui fera réellement l'objet de ce chapitre.

3. Synthèse de la lactone C16-C27 97 C'

3.1. Stratégie de synthèse

3.1.1. Analyse rétrosynthétique

L'élaboration du motif C16-C27 **97 C'** peut être envisagée selon deux voies principales (Schéma 57) :

- Soit une homologation de deux carbones de la lactone C16-C25 **ent-30a C** précédemment synthétisée (**Voie 1**).
- Soit la construction directe du squelette carboné C16-C27 **98** par réaction d'aldolisation ou d'allylation d'aldéhyde puis cyclisation (**Voie 2**).

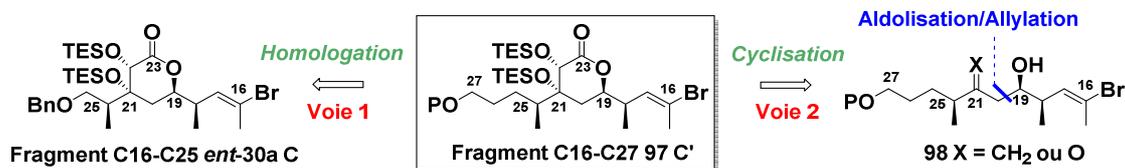


Schéma 57

3.1.2. Analyse des deux approches envisagées

Une comparaison des deux voies qui s'offraient à nous pour contruire la lactone homologue C16-C27 **97 C'**, est présentée ci-après.

3.1.2.1. Homologation de deux carbones de la lactone **ent-30a C**

Trois grands types de méthode pouvaient être envisagés pour homologuer de deux carbones la lactone **ent-30a C** (Schéma 58) :

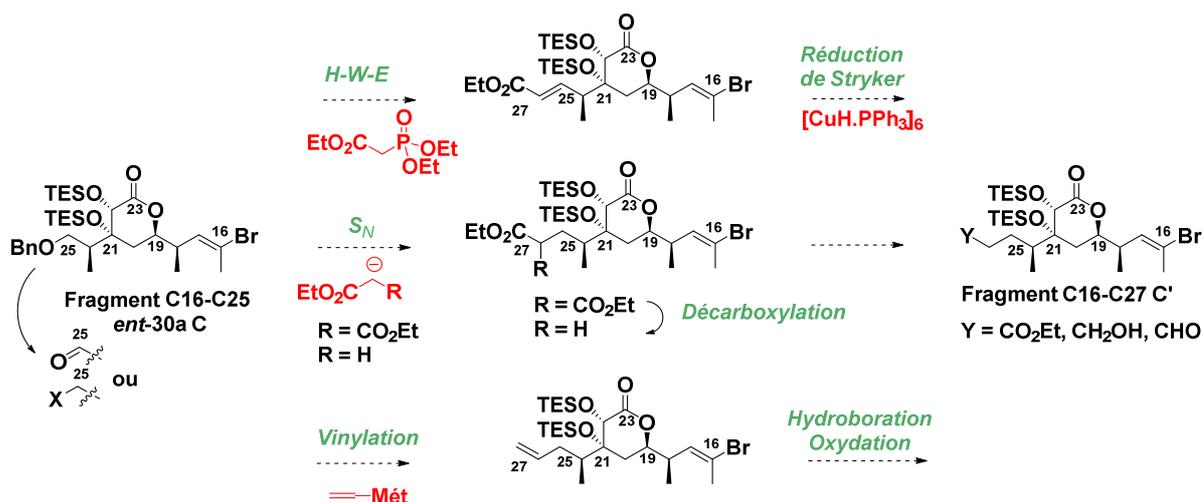


Schéma 58

- Une séquence réaction de H-W-E entre la lactone **ent-30a C** sous forme d'aldéhyde en C25 et le diéthoxyphosphorylacétate d'éthyle puis réduction de type Stryker sélective de la double liaison conjuguée.⁸⁰ Il est à noter qu'une réaction de H-W-E de même type, a déjà été réalisée sur la lactone C16-C25 **37b**, diastéréoisomère de celle-ci, et comportant un motif dibromure vinylique en C16-C17 (cf Chapitre 3, Schéma 15).
- Une réaction de substitution nucléophile d'un anion acétate (formé à partir de l'acétate d'éthyle ou du malonate) sur la lactone **ent-30a C** comportant un groupement partant en C25 suivie éventuellement d'une décarboxylation.^{81,82}

⁸⁰ Blakey, S. B.; Atkinson, S. J.; Lee, L. Y. W.; Fink, S. J.; Paterson, I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3118-3121.

⁸¹ Merten, J.; Hennig, A.; Schwab, P.; Fröhlich, R.; Tokalov, S. V.; Gutzeit, H. O.; Metz, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *5*, 1144-1161.

⁸² Il est possible de remarquer que les deux premières méthodes conduisent à des structures comprenant deux esters dont un cyclique, qu'il sera nécessaire de différencier pour la suite de la synthèse. Cela impliquera, sans aucun doute, une protection de la lactone.

- Une réaction de vinylation de la lactone **ent-30a C** comportant également un groupement partant en C25 puis une séquence hydroboration-oxydation sélective.⁸³

3.1.2.2. Construction directe du squelette carboné C16-C27

Le squelette carboné C16-C27 sous forme d'aldol ou d'alcool homoallylique (**98** : X = O ou CH₂) peut également être construit directement, avec les bonnes configurations, par réaction d'aldolisation ou d'allylation de l'aldéhyde **25** mis en jeu précédemment, avec respectivement la méthylcétone **99** ou l'allylmétal **100**. Puis une réaction de cyclisation permettra la formation de la lactone C16-C27 **97 C'** (Schéma 59).

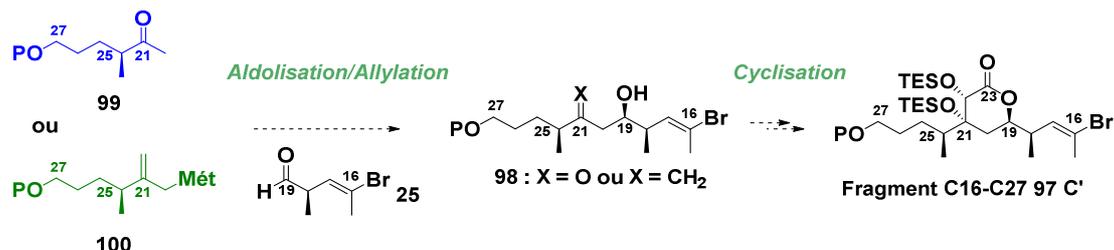


Schéma 59

Classiquement, une réaction d'aldolisation asymétrique de l'aldéhyde **25**, de type Paterson, par formation intermédiaire d'un énolate de bore chiral, ou de type Mukaiyama à partir d'un éther d'énol silylé, tous deux issus de la méthylcétone **99**, pourrait permettre de contrôler le centre asymétrique en C19 avec une bonne sélectivité, c'est-à-dire une relation C18-C19 *syn* avec un contrôle de type Felkin-Ahn.

Cependant, après examen de la littérature, peu d'exemples de telles réactions peuvent être identifiés entre des entités chirales nucléophiles et électrophiles à la fois α -méthylées et ne présentant pas d'hétéroatome en position β susceptible d'induire un stéréocontrôle particulier : dans le schéma ci-dessous, figurent deux types de réactions d'aldolisation représentatives, par réaction entre l'énolate silylé **102** (issu de la méthylcétone **101**) et l'aldéhyde **103** ou la méthylcétone **105** et l'aldéhyde **106** (et **ent-106**) pour accéder aux aldols **104**, **107** ou **108**, avec des sélectivités bonnes à très mauvaises (Schéma 60).⁸⁴

⁸³ Audia, J. E.; Grote, J.; Marshall, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1186-1194.

⁸⁴ (a) Kim, U. B.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 658-661. (b) Norley, M.; Faller, A.; Kocienski, P. *Synlett* **1996**, *9*, 900-902.

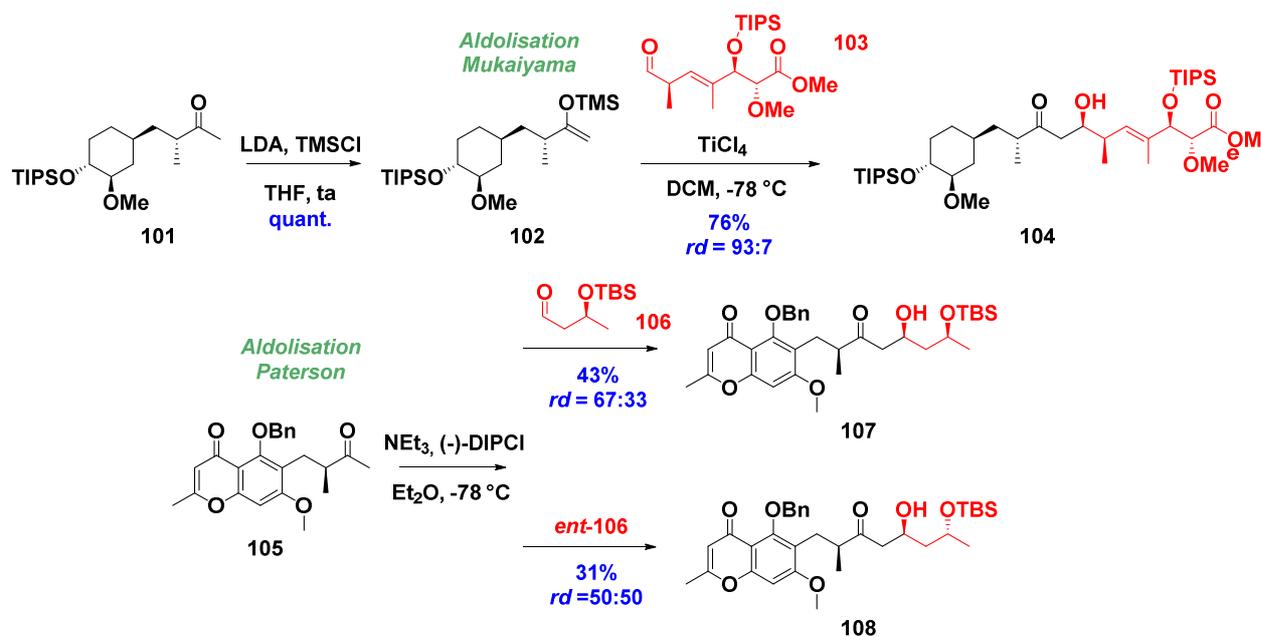
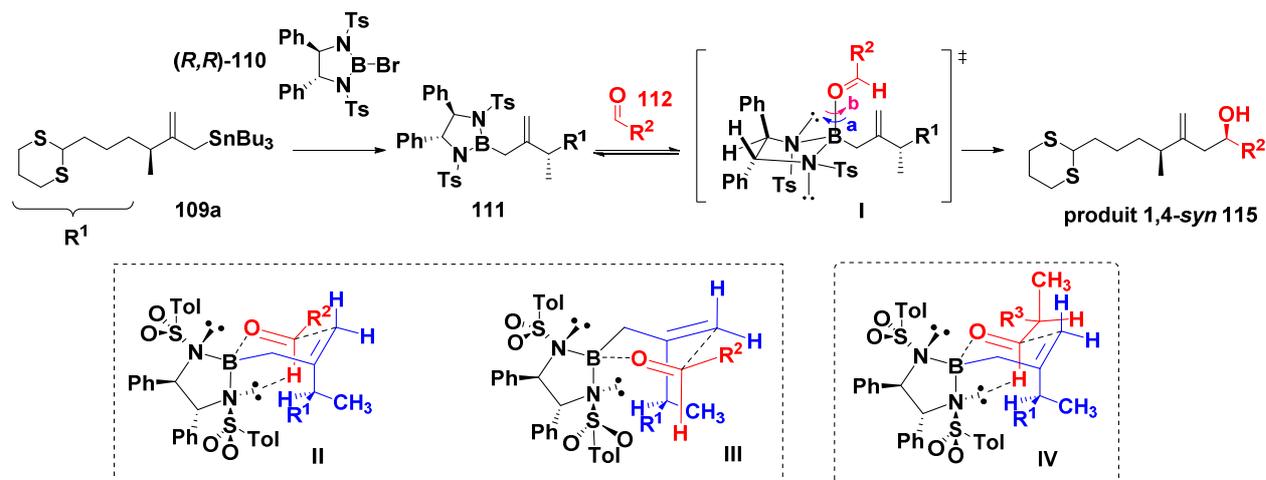


Schéma 60

Par contre, notre attention a été plus particulièrement retenue par une réaction d'allylation d'aldéhyde décrite initialement par Corey et plus récemment par Williams correspondant bien à notre problématique, même si la mise en œuvre semblait délicate dans un premier temps (Schéma 61).



Entrée	110	Aldéhyde	Rdt (%) en produit 1,4-syn	rd syn/anti
1	(R,R)	113	85	88:12
2		114	77	94:06
3		ent-114	75	84:16
4	(S,S)	113	80	20:80
5		114	70	43:57
6		ent-114	76	37:63

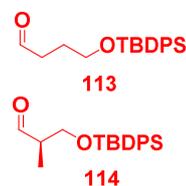


Schéma 61

Basé sur les travaux de Corey,⁸⁵ le groupe de Williams a développé une réaction d'allylation asymétrique de différents aldéhydes (112) par des *B*-allyldiazaborolidines chirales formées *in situ* par transmétabolisation d'allylstannanes avec des bromo-diazaborolidines de symétrie C₂ (*R,R*)- ou (*S,S*)-110,

⁸⁵ Kim, S. S.; Yu, C-M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495-5496.

pour conduire à des alcools homoallyliques avec généralement de très bons rendements et sélectivités 1,4-*syn*.⁸⁶ Il a notamment décrit une réaction à partir de l'allylstannane **109a** α -méthylé et substitué en gamma par un groupe dithiane, correspondant précisément à l'allylmétal que nous pourrions utiliser pour mettre en œuvre ce type de réaction, afin d'accéder à un alcool homoallylique de type **115**. De plus, les aldéhydes **112** étudiés par Williams comportent ou non un groupe méthyle en alpha (par exemple, **113** et **114**) (Schéma 61).

Le mécanisme proposé par Williams pour expliquer la sélectivité 1,4-*syn* est le suivant : dans un premier temps, la *B*-allyldiazoborolidine **111** se lie réversiblement à l'aldéhyde **112** selon l'orientation axiale indiquée dans l'état de transition **I**, ce qui entraîne une disposition synclinale de l'acide de Lewis par rapport à l'hydrogène aldéhydique. Cette complexation conduit à une activation de l'électrophilie du carbonyle et à une augmentation de la nucléophilie de la partie allylique. Dans cet état de transition, le bore est de géométrie tétraédrique et l'hétérocycle à cinq sommets se place dans une conformation qui permet une minimisation des interactions non liantes des substituants phényles et sulfonyles.

Puis, le système évolue selon un état de transition de type chaise entre la *B*-allyldiazoborolidine **111** et l'aldéhyde achiral **113**. De façon générale, un auxiliaire de symétrie C₂ (**R,R**)-**110** favorise une attaque sur la face *Re* de l'aldéhyde, la réaction se déroulant selon l'état de transition **II** (Entrée 1).

En effet, l'état de transition **I** pourrait conduire, par rotation du carbonyle selon la flèche **a**, à l'état de transition **III**, correspondant à une attaque sur la face *Si* de l'aldéhyde. Il en résulterait, lors de cette rotation, des interactions non liantes, non favorables entre le groupe sulfonyle, en position équatoriale, et l'hydrogène aldéhydique. De plus, des interactions stériques générées par la chaîne de l'allylmétal complexifient la situation. Une minimisation des interactions allyliques-1,3 place le groupe méthyle, ou la chaîne de l'allylmétal, à l'intérieur de l'état de transition **III** et le destabilise.

Par contre, une attaque sur la face *Re* de l'aldéhyde, par rotation de l'aldéhyde selon la flèche **b** (état de transition **II**) permet une minimisation de ces interactions. En outre, une stabilisation additionnelle peut provenir de l'influence d'une liaison hydrogène entre l'hydrogène aldéhydique et les paires d'électrons libres de l'azote ou de l'oxygène.⁸⁷

La mise en œuvre d'un aldéhyde α -méthylé (de type **114** ou *ent*-**114**) rend encore plus complexe la réaction. Mais il semblerait, toujours en présence de l'auxiliaire (**R,R**)-**110**, que selon la configuration de la stéréochimie en alpha de l'aldéhyde, il y ait un renforcement (Entrée 2, état de transition **IV**, avec **114**) ou non (Entrée 3) de la diastéréosélectivité 1,4-*syn*. Dans les mêmes conditions et avec les mêmes partenaires, la mise en œuvre de l'auxiliaire (**S,S**)-**110** conduit à un alcool homoallylique 1,4-*anti* avec une sélectivité significativement abaissée (Entrées 4, 5 et 6).

Outre la sélectivité 1,4-*syn*, un autre avantage de cette réaction, consiste dans le fait que de nombreuses fonctionnalités, à côté du dithiane, soient tolérées tels les éthers de *p*-méthoxybenzyle (PMB) et de benzyle (Bn), les esters et la plupart des éthers silylés.

⁸⁶ (a) Patnaik, S.; Shamim, K.; Meyer, K. G.; Williams, D. R. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 120-130. (b) Plummer, S. V.; Patnaik, S.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5035-5038. (c) Williams, D. R.; Plummer, S. V.; Patnaik, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5083-5097. (d) Williams, D. R.; Plummer, S. V.; Patnaik, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3934-3938; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4064-4068. (e) Williams, D. R.; Atwater, B. A.; Bawel, S. A.; Ke, P.; Gutierrez, O.; Tantillo, D. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 468-471.

⁸⁷ Lee, T. W.; Corey, E. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1321-1329.

A l'issue de l'examen de l'ensemble de ces méthodes, il nous a paru plus judicieux de construire directement le squelette carboné C16-C27 par réaction d'aldolisation ou d'allylation d'aldéhyde pour conduire respectivement à un aldol ou un alcool homoallylique.

3.1.3. Réaction d'aldolisation vs allylation

Sur le plan rétrosynthétique, en analogie avec la lactone C16-C25 **30b C**, le fragment C16-C27 **97 C'** pourrait être obtenu selon deux séquences (Schéma 62) :

- Soit par réaction de Reformatsky, suivie d'une déshydratation à partir du bromoacétate **116**, lui-même issu de l'aldol **117** (Voie 2a),
- Soit par métathèse cyclisante à partir de l'acrylate **118** provenant de l'alcool homoallylique **119** (Voie 2b).

Il est important de noter qu'il est possible de synthétiser **119** à partir de **117** et inversement par réaction de méthylation ou ozonolyse.

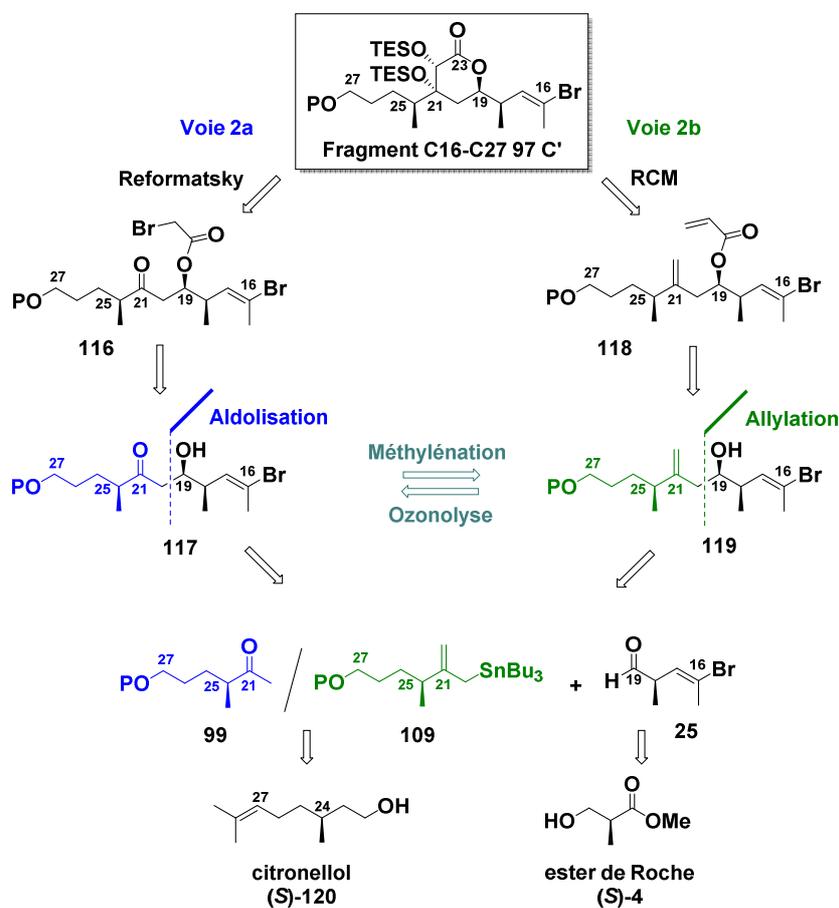


Schéma 62

Comme indiqué précédemment, c'est l'aldéhyde **25** qui sera mis en réaction dans les deux cas, avec soit la méthylcétone **99** soit l'allylstannane **109**, tous deux issus du citronnellol (*S*)-**120**.

3.2. Synthèse du squelette carboné C16-C27

3.2.1. Préparation de l'aldéhyde **25** commun

La préparation de l'aldéhyde (*E*)-**25** a été décrite par Smith III, à partir de l'ester de Roche (*S*)-**4** en huit étapes avec un rendement de 34%.²⁴ (cf. chapitre 3) Cependant lors des travaux antérieurs

au laboratoire, cet aldéhyde a toujours été obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (*E*)/(*Z*) en proportion 85:15 avec un rendement global de 24%. Nous avons donc cherché à optimiser sa préparation.

Ainsi, après protection de (*S*)-**4** sous forme d'éther de tétrahydropyrane (THP), l'ester **121** est réduit en présence de LiAlH_4 , puis oxydé par action de tétratraméthylpipéridinyloxy (TEMPO) et de diacétyiodobenzène (BAIB), pour former quantitativement l'aldéhyde **122** intermédiaire. Par la suite, une réaction d'aldolisation est effectuée entre **122** et le propanoate d'éthyle conduisant à l'aldol **123**. Une déprotection de l'alcool primaire en C19, suivie d'une réaction d'addition-élimination intramoléculaire et d'une déshydratation en présence d'acide *p*-toluène sulfonique (APTS), permettent d'accéder à la lactone α,β -insaturée **124**.

À ce stade, contrairement aux travaux antérieurs, l'étape de dibromation de cette lactone **124** a été réalisée à 4 °C au lieu de -10 °C, favorisant ainsi sensiblement la formation des deux lactones dibromées *trans* **125** et **126** au détriment des deux lactones correspondantes *cis* **127** et **128** (*rd* = 88:12 vs 75:25). Mais surtout, de meilleures conditions de purification par chromatographie sur colonne de silice ont permis de séparer les deux types de lactones *trans* et *cis* et donc de disposer des isomères *trans* **125** et **126** purs pour la suite des réactions.

Ainsi, à partir de **125** et **126**, une réaction de décarboxylation suivie d'une déhydrobromation en présence de lithine, conduisent exclusivement à l'alcène *E* trisubstitué **129**. Enfin, après une dernière étape d'oxydation, l'aldéhyde (*E*)-**25** est obtenu avec un rendement global de 43% pour huit étapes (Schéma 63).⁸⁸

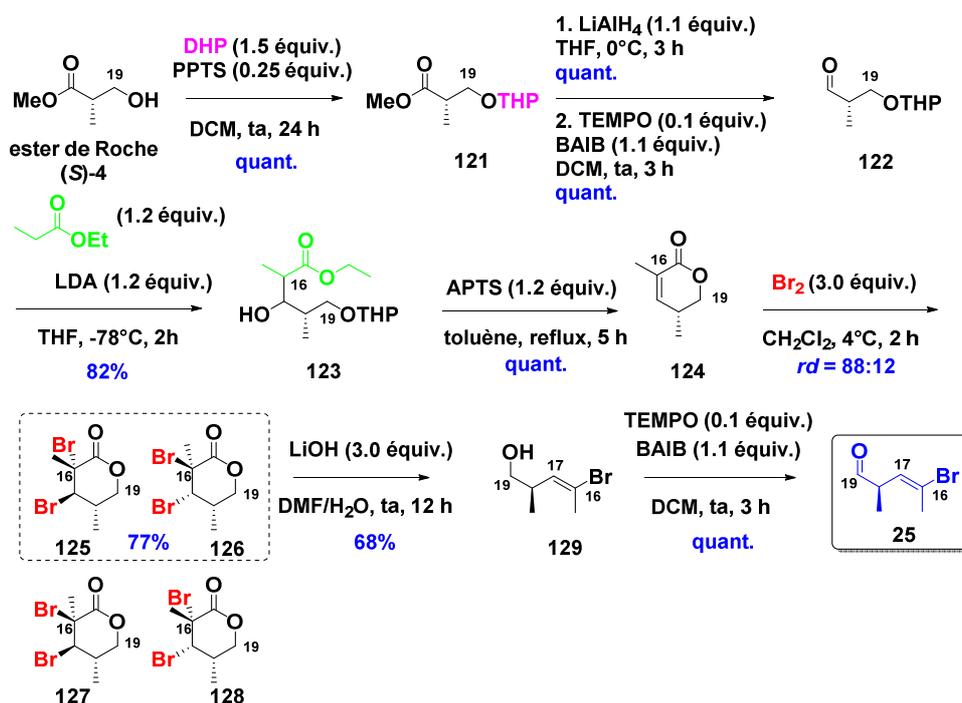


Schéma 63

⁸⁸ Il est important de noter que cet aldéhyde **25** est relativement instable et volatil. Après formation, il est extrait par du DCM distillé, séché puis le solvant est évaporé précautionneusement sous un vide réduit (supérieur à 600 mbars). Enfin le produit est engagé tel quel dans la réaction suivante.

3.2.2. Réaction d'aldolisation

Une séquence réactionnelle basée sur une réaction d'aldolisation permettrait de bénéficier des réactions mises au point précédemment lors de la synthèse du fragment C16-C25 **31b C**, notamment au niveau de l'étape de cyclisation par réaction de Réformatsky.

3.2.2.1. Préparation de la méthylcétone **99**

La méthylcétone **99-OBn** est élaborée classiquement à partir du citronellol (*S*)-**120** selon une séquence en cinq étapes.

Une réaction d'élimination au niveau de l'iodure **130** correspondant au citronellol (*S*)-**120** permet la formation du diène **131**. Après ozonolyse réductrice régiosélective et protection sous forme d'éther de benzyle de l'alcool **132** ainsi obtenu, une réaction de Wacker réalisée sur le composé **133** conduit à la méthylcétone **99-OBn** souhaitée, avec un rendement global de 42% (Schéma 64).⁸⁹

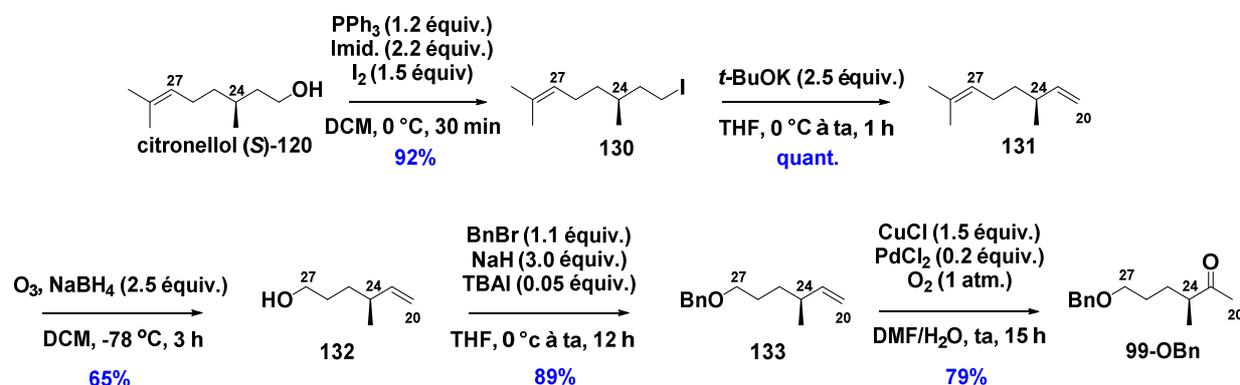


Schéma 64

En parallèle, la méthylcétone **99-OTBDPS** dont la fonction alcool est protégée sous forme d'éther de silyle (OTBDPS) a été préparée par ozonolyse de l'alcène **134**, correspondant à un produit de dégradation formé par protodestannylation, lors de la préparation de l'allylstannane **109b** (cf. paragraphe 11.2.3.1) (Schéma 65).

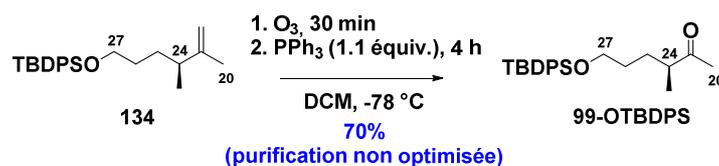


Schéma 65

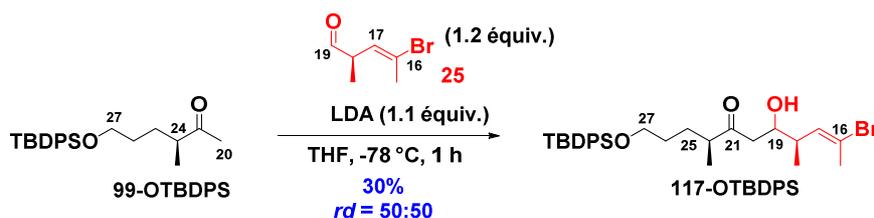
3.2.2.2. Préparation de l'aldol **117**

Il est nécessaire de préciser que la préparation de l'aldol **117** n'a fait l'objet que de quelques essais.

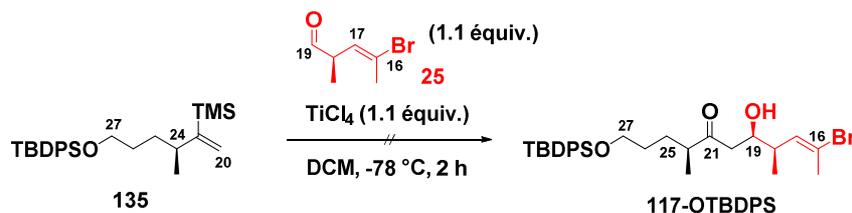
Une première réaction a été réalisée à partir de l'énolate de lithium correspondant à **99-OTBDPS**. Après une heure de réaction à -78 °C, un mélange 50:50 de deux diastéréoisomères

⁸⁹ (a) Chandrasekhar, S.; Mahipal, B.; Kavitha, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9531–9534. (b) Uchiro, H.; Kato, R.; Arai, Y.; Hasegawa, M.; Kobayakawa, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6268–6271. (c) Craig, D.; Henry, G. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3558–3561. (d) Magauer, T.; Martin, H.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6032–6036; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6148–6152. (e) Jira, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034–9037; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9196–9199. (f) Tsuji, J.; Nagashima, H.; Nemoto, H. *Org. Synth.* **1990**, *7*, 137–139.

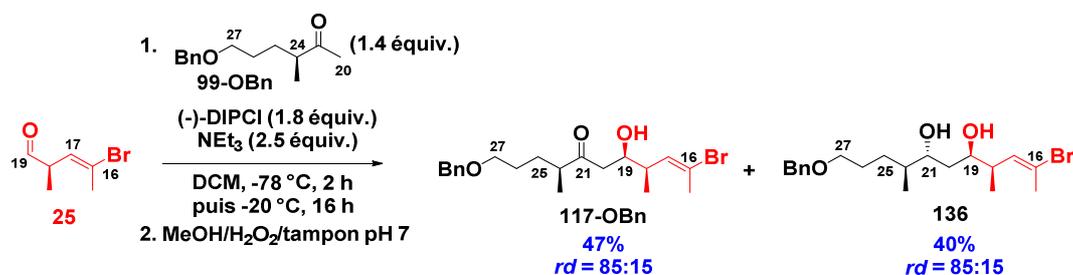
correspondant à **117-OTBDPS** est formé avec un rendement de 30% ; de plus, une dégradation importante de l'aldéhyde **25** est observée (Schéma 66).



Dans les conditions de Mukaiyama, seuls des produits de dégradation sont détectés après réaction entre l'éther d'énol triméthylsilylé **135** et l'aldéhyde **25** en présence de TiCl_4 (Schéma 67).



Les meilleurs résultats ont été obtenus par réaction d'aldolisation asymétrique selon Paterson à partir de la méthylcétone **99-OBn**. Dans les conditions expérimentales décrites par l'auteur, en présence d'un énolate de bore formé par réaction de **99-OBn** avec le chlorure de (-)-diisopinocampheylborane [(-)-DIPCl], il y a formation de l'aldol **117-OBn** avec un rendement de 47% ($rd = 85:15$). Il est intéressant de remarquer la formation simultanée du diol **136** correspondant avec un rendement de 40%, ce qui, à notre connaissance, n'a jamais été reporté, bien qu'il soit connu que le (-)-DIPCl est un réducteur (Schéma 68).^{90,91} Il est à noter que cette réaction était sans aucun doute optimisable.



En parallèle de ces premiers résultats plutôt décevants, nous nous sommes tournés vers la réaction d'allylation selon Williams qui avait particulièrement retenu notre attention en raison de sa similitude avec notre problématique.

⁹⁰ Les configurations des carbones C19 et C21 indiquées dans le schéma 68 pour le diol **136** n'ont pas été prouvées. Il a juste été montré, selon la méthode des acétonides de Rychnovsky, une relation *trans* au niveau du diol 1,3. Rychnovsky, S. D.; Skalitzy, S. D. *J. Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948.

⁹¹ Il est à noter que la configuration absolue de la fonction alcool en C19 de **117-OBn** n'a pu être déterminée par la méthode des mandélates, en raison de problèmes d'élimination (cf. paragraphe 3.2). (a) Trost, B. M.; O'Krongly, D. O.; Belletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595-7596; (b) Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4929-4932; (c) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Goldleski, P. G.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.

3.2.3. Réaction d'allylation

3.2.3.1. Préparation des allylstannanes

En vue de la synthèse du motif lactonique C16-C27, différents motifs allylstannanes ont été préparés, différant selon la nature du groupement protecteur de la fonction oxygénée en C27, c'est-à-dire comportant soit un groupe dithiane (**109a**) soit des éthers de *t*-butyldiphénylsilyle (TBDPS) (**109b**) ou de benzyle (**109c**).⁹²

Williams a décrit la préparation de l'allylstannane **109a** en cinq étapes à partir de l'oxazolidinone (*R*)-**137**. Une première étape d'addition-1,4 sur l'oxazolidinone **137** d'une espèce organocuivre dérivée du réactif de Grignard du bromoallyltriméthylsilane **138**, permet l'installation du centre en C24 par formation de l'imide **139** avec un rendement de 90% et un rapport diastéréomérique supérieur à 90:10. Après clivage réducteur de l'auxiliaire chiral, l'alcool **140** ainsi obtenu est directement transformé en iodure primaire **141** par utilisation d'iodure de *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimidium préparé par action d'iodure de méthyle sur le *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) dans des conditions particulièrement drastiques.⁹³ L'auteur fait remarquer que d'autres procédés plus classiques ne sont pas compatibles avec l'allylsilane mis en jeu. Une alkylation par le lithio-1,3-dithiane conduit au fragment **142**, ensuite transformé en bromure allylique **143** par action de *N*-bromosuccinimide (NBS) recristallisé. Ce bromure **143**, relativement instable, est directement substitué par un cuprate d'étain pour conduire à l'allylstannane **109a** attendu avec un rendement global de 44% (Schéma 69).

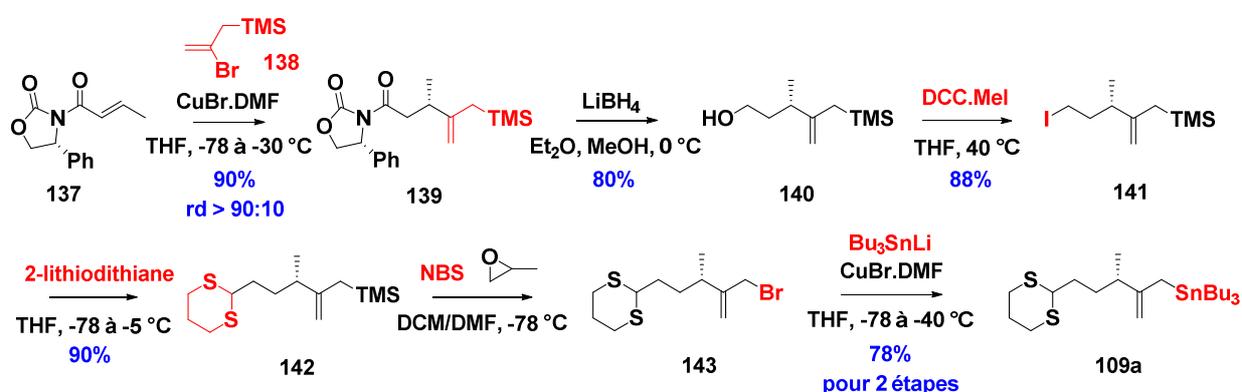


Schéma 69

Dans un premier temps, nous avons voulu reprendre ce procédé en incluant la synthèse de l'oxazolidinone **137** de départ (en trois étapes) ainsi que celle du bromoallyltriméthylsilane **138** (en deux étapes), d'où une séquence réactionnelle relativement longue. Mais surtout, cette suite de

⁹² Nous avons choisi ces trois allylstannanes pour les raisons suivantes. L'allylstannane **109a** (avec un groupe dithiane, particulièrement robuste) a déjà été décrit par Williams et permettait d'accéder directement à l'aldéhyde correspondant. Cependant, sa compatibilité avec la réaction RCM restait à démontrer. D'autre part, opter pour un éther silylé de grande taille (TBDPS) comme groupement protecteur, comme dans le cas de l'allylstannane **109b**, nous a également semblé pertinent. Enfin, nous avons aussi sélectionné l'allylstannane **109c** avec un éther de benzyle en C27, car il avait été montré lors des travaux antérieurs, que ce groupement protecteur était facilement clivable par action de DDQ à chaud.

⁹³ Sheffold, R.; Saladin, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 229-231. (b) Harmata, M.; Bohnert, G. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 59-61.

réactions présentait comme inconvénient de ne pas permettre un accès général aux trois allylstannanes envisagés **109a**, **109b** et **109c**.

Nous avons donc décidé de mettre en œuvre une synthèse alternative de ces allylstannanes **109a-c** à partir du citronellol (*S*)-**120** peu onéreux, avec notamment mise en place de la fonction stannylée allylique par réaction de Trost palladocatalysée à partir des benzoates **144a-c** précurseurs (Schéma 70).⁹⁴

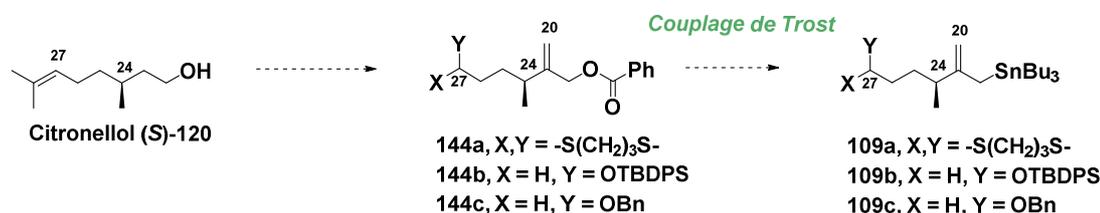


Schéma 70

A ce niveau, nous avons choisi, pour une meilleure lecture du manuscrit, de ne présenter dans ce chapitre que la formation de l'allylstannane **109c** (OBn), car c'est lui qui finalement conduira aux meilleurs résultats dans le cadre de la synthèse du fragment lactonique C16-C27. La préparation des deux autres allylstannanes **109a** et **109b**, réalisée de façon similaire, sera décrite en annexe (p. 171).

Le benzoate allylique **144c** a pu être formé directement, sans aucune purification des intermédiaires, selon une séquence réactionnelle en sept étapes à partir du citronellol (*S*)-**120**.

Après protection du citronellol (*S*)-**120**, sous forme d'éther de triéthylsilyle **145**, une ozonolyse réductrice conduit à l'alcool **146**, qui est ensuite transformé en éther benzylique **147c**. Puis, une oxydation de ce diéther **147c** dans les conditions de Swern, suivie d'une réaction d'homologation de l'aldéhyde **148c** obtenu, permettent d'accéder au composé **149c**. Celui-ci est réduit par LiAlH₄ en alcool allylique **150c** qui est finalement esterifié en benzoate allylique **144c**. Cette séquence a permis d'élaborer l'ester **144c** avec un rendement global de 64% pour sept étapes (Schéma 71).⁹⁵

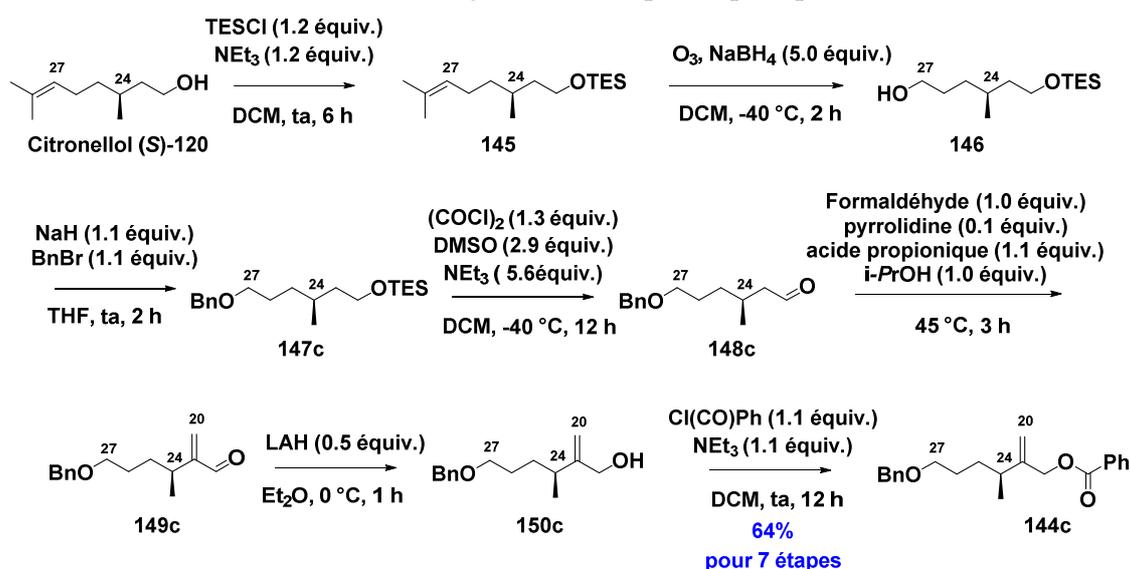
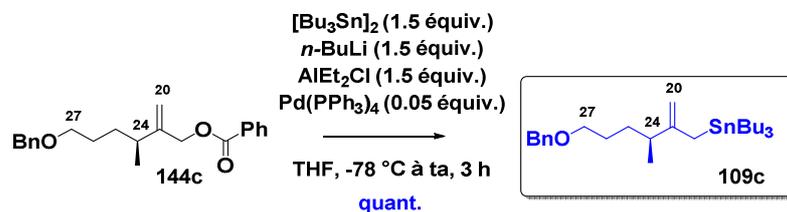


Schéma 71

⁹⁴ (a) Trost, B. M.; Herndon, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6835–6837. (b) Smith, III, A. B.; Sfougataki, C.; Risatti, C. A.; Sperry, J. B.; Zhu, W.; Doughty, V. A.; Tomioka, T.; Gotchev, D. B.; Bennett, C. S.; Sakamoto, S.; Atasoylu, O.; Shirakami, S.; Bauer, D.; Takeuchi, M.; Koyanagi, J.; Sakamoto, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6489–6509.

⁹⁵ Erkkilä, A.; Pihko, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538–2541.

La dernière étape de la préparation de l'allylstannane **109c** consiste à former, en présence de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, un complexe π -allylpalladium à partir de l'ester allylique **144c**, puis à le faire réagir avec du (tributylstannyl)diéthylaluminium préparé *in situ*. Cette réaction est particulièrement efficace et permet d'engager l'allylétain **109c** ainsi obtenu, dans la réaction suivante d'allylation, après une simple filtration sur gel de silice neutralisée (Schéma 72).



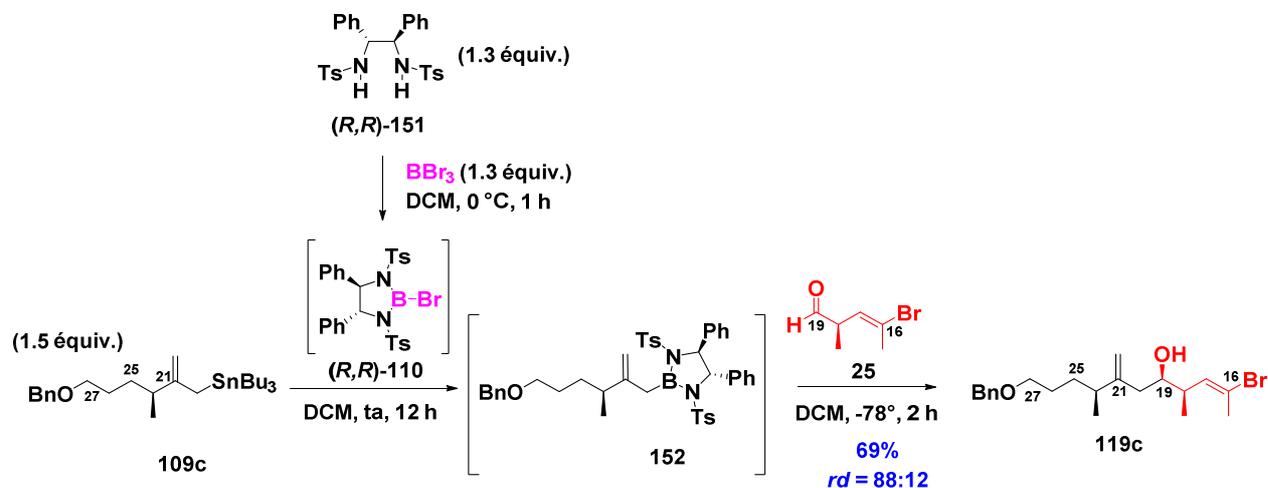
L'allylstannane **109c** a été obtenu avec un rendement de 64% pour huit étapes à partir du citronellol (*S*)-120. Les deux autres allylstannanes **109a** et **109b** ont également été formés, selon le même type de séquence, avec des rendements globaux respectifs de 41,9% et 52,1% pour sept et huit étapes.

3.2.3.2. Préparation des alcools homoallyliques **119a-c** et confirmation de la configuration absolue en C19

Les allylstannanes **109a-c** préparés ci-dessus sont mis en réaction avec l'aldéhyde **25**, afin d'élaborer les alcools homoallyliques **119a-c**.

Un point critique consiste en la préparation intermédiaire de la bromo-diazaborolidine (*R,R*)-**110**. Celle-ci est formée *in situ* par action du tribromure de bore sur la diamine (*R,R*)-**151** dans le dichlorométhane (DCM) à 0 °C, puis évaporation à sec du milieu réactionnel. Il est important d'utiliser du BBr_3 de bonne qualité et également d'effectuer plusieurs séquences solubilisation du résidu dans le DCM/évaporation à sec, afin d'éliminer l'acide bromhydrique formé et éviter une protodéstannylation lors de l'addition de l'allylstannane, à l'étape suivante (Schéma 73).

Dans le cadre de la synthèse de l'alcool homoallylique **119c**, la bromo-diazaborolidine (*R,R*)-**110** est ensuite mise en réaction avec l'allylstannane **109c**, pendant douze heures dans le DCM pour conduire à la *B*-allyldiazaborolidine intermédiaire **152**.



Après réaction avec l'aldéhyde **25**, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant deux heures, l'alcool homoallylique **119c** 1,4-*syn* a été isolé pur avec un rendement de 69% ($rd = 88:12$).

Les réactions d'allylation conduisant aux alcools homoallyliques **119a-b** seront décrites en annexe (p. 171).

La configuration du centre C19 de l'alcool **119c** a été confirmée par l'étude RMN ^1H des dérivés d'acides mandéliques (*R*) et (*S*)-MPA (acide α -méthoxy- α -phényl acétique) correspondants.⁹¹

Cette méthode développée par Trost repose sur le fait que les dérivés MPA adoptent très préférentiellement une conformation de type *syn*-périplanaire dans laquelle le méthoxy, le carbonyle de l'ester et le proton de l'alcool secondaire (ici H19) sont dans le même plan et dans la même direction. Dans une telle conformation, le groupement phényle du MPA et l'un des deux groupements L1 ou L2 de l'alcool secondaire sont en conformation éclipsée. Ceci a pour conséquence, au niveau RMN, de blinder le groupement éclipsé L1 ou L2 en raison du cône d'anisotropie du groupement phényle. La mesure de la différence des déplacements chimiques des protons des dérivés (*R*) et (*S*)-MPA permet ainsi de déduire la stéréochimie absolue de l'alcool secondaire selon ce modèle (Schéma 74).

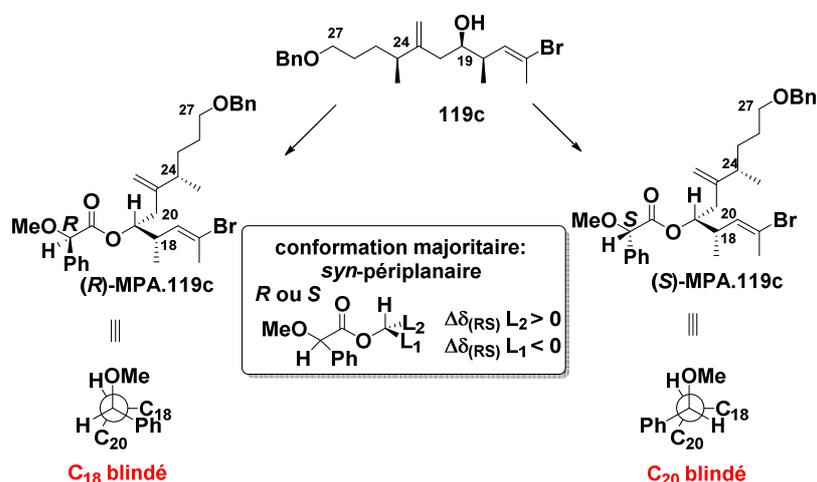


Schéma 74

C'est pourquoi, dans le cas du composé **119c**, il est attendu un blindage de la chaîne en C18 pour le dérivé (*R*)-MPA.119c, et de la chaîne en C20 pour le dérivé (*S*)-MPA.119c. Si l'alcool en C19 possède la configuration absolue opposée, c'est l'inverse qui sera observé.

Les effets de blindage les plus significatifs sont visibles au niveau des déplacements chimiques des protons H22, H17, H24 et des deux méthyles C18-CH₃ et C24-CH₃ (Tableau 8).

Protons	$\delta(R)$ -MPA.119c (ppm)	$\delta(S)$ -MPA.119c (ppm)	$\Delta\delta(RS)$ (ppm)
H17	5.40	5.65	-0.25
CH3-C18	0.72	0.94	-0.22
H22a	4.80	4.51	+0.29
H22b	4.77	4.42	+0.35
CH3-C24	1.00	0.88	+0.12
H18	2.45	2.62	-0.17
H24	2.11	1.92	+0.19
H20a	2.27	2.20	+0.07
H20b	2.18	2.05	+0.13

Tableau 8

Le calcul des différences de déplacements chimiques entre les dérivés (*R*)-MPA.119c et (*S*)-MPA.119c a été réalisé.

- Une différence négative a été observée pour les éléments portés par la chaîne en C18. Pour le dérivé (*R*)-MPA.119c, cette chaîne est blindée donc éclipée par le phényle.
- Une différence positive a été observée pour les éléments portés par la chaîne en C20. Pour le dérivé (*S*)-MPA.119c, cette chaîne est blindée donc éclipée par le phényle.

Ceci permet donc de déterminer sans ambiguïté la stéréochimie (*R*) du centre en position C19 du composé **119c**.

3.2.4. Conclusion

Le squelette carboné C16-C27 a été construit selon deux voies, incluant soit une réaction d'aldolisation soit une réaction d'allylation.

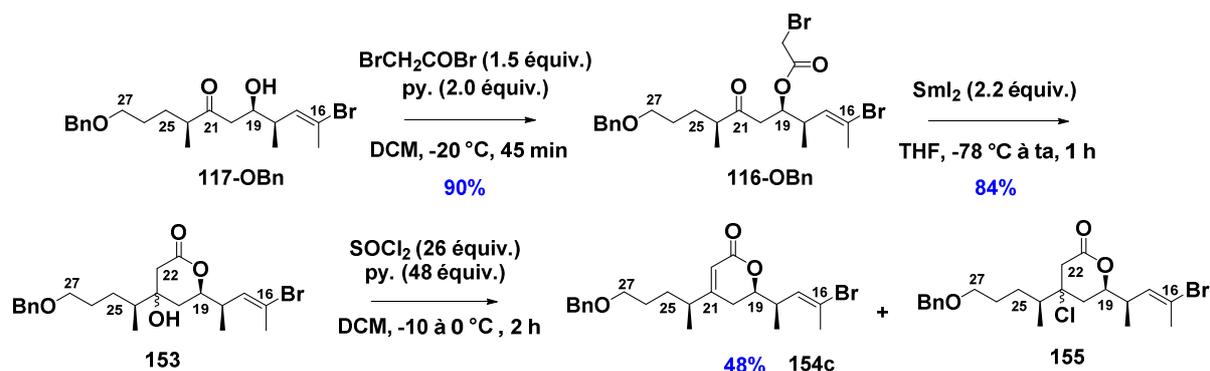
La réaction d'aldolisation s'est révélée décevante, même si aucune optimisation n'a été effectuée. L'aldol **117-OBn** a cependant pu être obtenu selon la méthode de Paterson, en quantités suffisantes pour pouvoir étudier la suite de la synthèse.

Par contre, la réaction d'allylation d'aldéhyde selon Williams a permis de disposer de trois alcools homoallyliques diversement protégés **119a-c**.

Ces quatre composés **117-OBn** et **119a-c** seront engagés dans l'étape suivante de cyclisation. En effet, la formation de la lactone α,β -insaturée **154** pouvait être envisagée soit par réaction de Reformatsky à partir de l'aldol **117**, soit par fermeture de cycle par métathèse à partir des alcools homoallyliques **119a-c**.

3.3. Formation de la lactone α,β -insaturée par réaction de Reformatsky

Par réaction de Reformatsky, la lactone α,β -insaturée **154c** a pu être obtenue à partir de l'aldol **117-OBn** en trois étapes (Schéma 75).



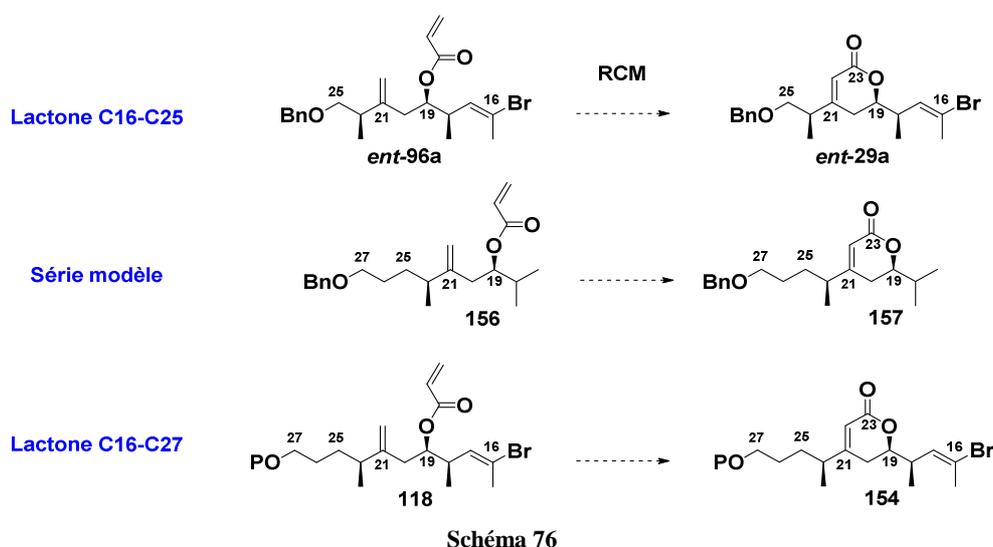
Une réaction d'acylation par le bromure de bromoacétate conduit à l'ester **116-OBn** précurseur de la cyclisation avec un rendement de 90%. L'étape de cyclisation en présence de diiodure de samarium, a permis d'accéder à l'alcool tertiaire **153** avec également un très bon rendement de 84%. Cependant l'étape d'élimination s'est révélée, comme précédemment (*cf* paragraphe 1.1), délicate. La lactone α,β -insaturée **154c** n'est formée qu'avec un rendement de 48% accompagnée du dérivé chloré **155**, d'où un rendement global de 36% pour les trois étapes.

En conclusion, cette stratégie incluant, comme étapes-clés, une réaction d'aldolisation et une cyclisation de Réformatsky (**Voie 2a**), a permis d'accéder à la δ -lactone **154c** en douze étapes avec un rendement global de 7,3% pour la séquence réactionnelle la plus longue (*via* l'aldéhyde **25**). Cependant, il faut remarquer que cette séquence n'a pas été optimisée, notamment au niveau de la réaction d'aldolisation.

À ce stade, ayant pu former l'alcool homoallylique **119c** dans de très bonnes conditions, nous nous sommes tournés vers la voie allylation d'aldéhyde/fermeture de cycle par métathèse (**Voie 2b**), même si l'optimisation de cette deuxième réaction pouvait se révéler compliquée.

3.4. Formation de la lactone α,β -insaturée C16-C27 par réaction de fermeture de cycle RCM

La mise au point de la synthèse de la lactone **154** C16-C27 par réaction RCM, a été successivement étudiée à partir de trois types de substrats. Dans un premier temps, la réaction RCM a été conduite sur le diène *ent*-**96a** afin de former la δ -lactone α,β -insaturée C16-C25 *ent*-**29a** ; dans ce cas, seuls des essais préliminaires ont été réalisés. Cette réaction validée, une étude complète a été effectuée à partir d'un diène modèle **156** comportant la chaîne C21-C27 dans son intégralité pour accéder à la lactone **157**. Enfin, les meilleurs résultats ont été appliqués au diène **118** dans le cadre de la synthèse de la lactone C16-C27 **154** (Schéma 76).



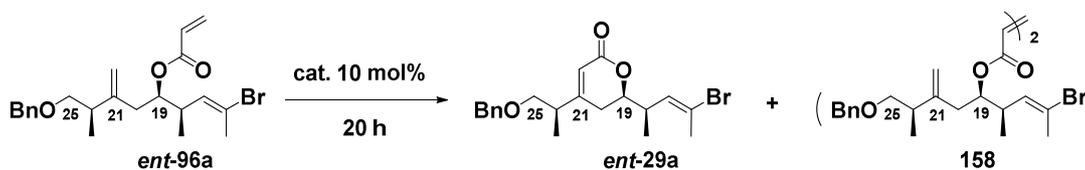
3.4.1. Synthèse de la lactone C16-C25 *ent-29a*

La faisabilité de la réaction RCM à partir de l'acrylate *ent-96a*, a été vérifiée en présence de différents catalyseurs commerciaux (10 mol%) (Schéma 77). Comme attendu, le catalyseur **G1** s'est révélé totalement inactif par chauffage dans le DCM pendant vingt heures (Entrée 1). Dans les mêmes conditions, en présence de **G2**, un taux de conversion de 67% a été mesuré (Entrée 2). Cependant, la lactone *ent-29a* attendue, est formée, accompagnée du dimère **158** (*ent-96a/ent-29a/158* 33:48:19). Différents paramètres ont donc été étudiés : la concentration, le solvant, la température et le temps d'addition du catalyseur (Entrées 3 à 7) et le facteur décisif s'est révélé être le temps d'addition.⁹⁶ Le meilleur résultat a été observé lors de l'addition lente (pendant 8 h) du catalyseur dans le milieu réactionnel au reflux du DCM pour une concentration de 0,05M (Entrée 4). Ainsi, un taux de conversion de 100% est obtenu, avec toutefois toujours la formation, en proportions non négligeables, du dimère **158** (*ent-29a/158* 80:20). Il est intéressant de remarquer que le dimère **158** est formé par métathèse croisée au niveau de la double liaison appauvrie en électrons. La lactone *ent-29a* attendue a ainsi pu être isolée avec un rendement de 58%. Dans les mêmes conditions, un chauffage à 80 °C dans le dichloroéthane (DCE) ne permet pas d'améliorer ce résultat (Entrées 6 et 7) : il semblerait qu'il y ait même dégradation du catalyseur **G2** en addition rapide (Entrée 6).

Lors de ces essais préliminaires, **GH2** n'a pas conduit à des résultats satisfaisants en addition rapide (Entrées 8 et 9).

Enfin, le catalyseur **Ind2**, complexe décrit comme étant plus résistant aux conditions drastiques que son analogue benzylidène, a été testé (Entrées 10-12).⁵⁵ Lors de l'addition lente de ce catalyseur dans le toluène à 100 °C, la proportion d'homodimère **158** a été significativement minimisée. Malgré un taux de conversion de 69% (*ent-96a/ent-29a/158* 31:62:7, Entrée 12), la lactone *ent-29a* a été isolée avec un rendement de 52%.

⁹⁶ A propos de l'importance du temps d'addition du catalyseur dans la réaction RCM : (a) Hughes, R. C.; Dvorak, C. A.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5545–5551. (b) Kong, J.; Chen, C.-y.; Balsells-Padros, J.; Cao, Y.; Dunn, R. F.; Dolman, S. J.; Janey, J.; Li, H.; Zacuto, M. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3820–3828.



Entrée	Catalyseur	Temps d'addition (h)	Solvant	T (°C)	c (M)	Taux de conversion (%)	ent-96a/ent-29a/158(%)	ent-29a: Rdt (%)
1	G1	-	DCM	40	0,05	0	100:0:0	-
2	G2	-				67	33:48:19	-
3		-			0,1	65	35:27:38	-
4		8			0,05	100	0:80:20	58
5		8			0,025	77	23:71:6	-
6		-	DCE	80	0,05	1	99:0:1	-
7		8				67	33:62:5	-
8	GH2	-	DCM	40	0,1	15	85:0:15	-
9		-			0,05	41	59:20:21	-
10	Ind2	-			0,1	60	40:0:60	-
11		-	toluène	80	0,05	30	70:24:6	-
12		8		100	0,05	69	31:62:7	52

Schéma 77

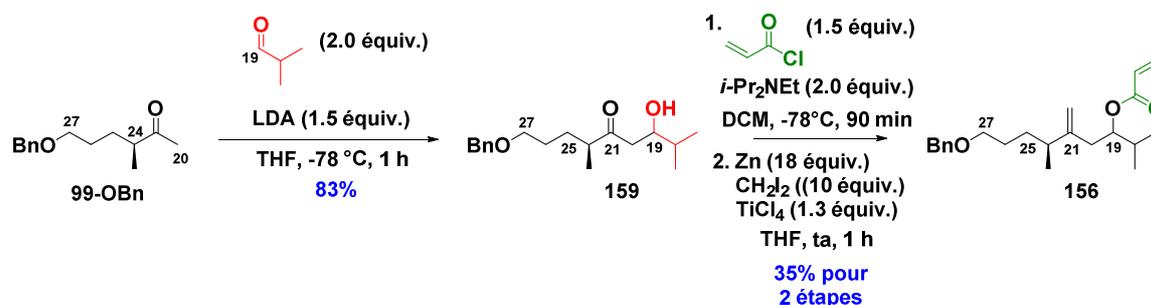
En conclusion, cette étude bien qu'incomplète, a permis de montrer la faisabilité de la réaction RCM et de mettre en évidence l'importance du temps d'addition du catalyseur. Cependant, les rendements en lactone *ent-29a* isolée restent encore insuffisants dans le cadre d'une synthèse totale. C'est pourquoi, nous avons jugé indispensable de réaliser une étude complémentaire en série modèle, à partir d'un substrat plus accessible.

3.4.2. Synthèse de la lactone modèle 157

Il a été choisi d'effectuer une étude plus approfondie à partir d'un acrylate modèle **156** proche structurellement du diène **118c** (cf. Schéma 76).

Ce composé modèle **156** a été synthétisé en trois étapes à partir de la méthylcétone **99-OBn** précédemment élaborée (Schéma 64). Une réaction d'aldolisation entre l'énolate de lithium correspondant à **99-OBn** et l'isobutyraldéhyde conduit à l'aldol **159** avec un rendement de 83% (*rd* 50:50). Puis, une séquence acylation de la fonction alcool en C19 suivie de la transformation de la cétone en C21 en méthylène,⁹⁷ est ensuite effectuée pour former l'acrylate **156** avec un rendement de 35% pour deux étapes. Ce rendement moyen est dû, en partie, à des problèmes d'élimination (Schéma 78).

⁹⁷ Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron letters* **1978**, 27, 2417-2420.



Sch\u00e9ma 78

En se basant sur les r\u00e9sultats obtenus pr\u00e9c\u00e9demment en s\u00e9rie C16-C25, nous avons examin\u00e9 \u00e0 nouveau cette r\u00e9action RCM, \u00e0 partir du di\u00eane mod\u00e8le **156**.

Les r\u00e9actions ont toutes \u00e9t\u00e9 conduites en pr\u00e9sence de 10 mol% de catalyseur, par chauffage dans le tolu\u00e8ne \u00e0 100 \u00b0C, avec une concentration de 0,025M (Sch\u00e9ma 80).

Dans un premier temps, l'acrylate **156** a \u00e9t\u00e9 mis en r\u00e9action avec les catalyseurs **G1**, **G2** et **GH2**, additionn\u00e9s rapidement en une fois au milieu r\u00e9actionnel (Entr\u00e9es 1, 3 et 5). Dans ces conditions, le meilleur r\u00e9sultat est observ\u00e9 avec le catalyseur **GH2** (Entr\u00e9e 5), qui permet d'atteindre une conversion de 67%, avec formation simultan\u00e9e de la lactone attendue **157** ainsi que de l'homodim\u00e8re **160** (**156/157/160** 33:62:5). Une addition lente pendant 8 h de ces catalyseurs a ensuite \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e. Une hausse significative du taux de conversion est observ\u00e9e avec les catalyseurs **G2** et **GH2** (**156/157/160** 22:71:7 et 11:80:9 respectivement, Entr\u00e9es 4 et 6). Au final, la mise en \u00e9uvre de **GH2** a permis d'isoler la lactone **157** avec un rendement de 67% (Entr\u00e9e 6).

Ces premiers r\u00e9sultats \u00e9taient certes int\u00e9ressants, mais nous avons voulu explorer cette r\u00e9action RCM en pr\u00e9sence d'autres catalyseurs, afin de chercher \u00e0 am\u00e9liorer le rendement.

Des essais conduits en pr\u00e9sence de **GH2-SIPr**, catalyseur encombr\u00e9 st\u00e9riquement, n'ont pas conduit \u00e0 des r\u00e9sultats satisfaisants (**156/157/160** 31:64:5 et 23:71:6 respectivement, Entr\u00e9es 7 et 8).

Nous avons ensuite test\u00e9 **GH2-SITol**, catalyseur substitu\u00e9 en une seule position *ortho* au niveau des cycles aromatiques du ligand NHC et donc d\u00e9crit comme \u00e9tant performant dans le cas d'encombrement st\u00e9rique. Cependant, que ce soit en addition rapide ou lente du catalyseur, aucune am\u00e9lioration n'a \u00e9t\u00e9 not\u00e9e (**156/157/160** 48:50:2 et 40:57:3 respectivement, Entr\u00e9es 9 et 10).

Nous avons \u00e9galement examin\u00e9 un complexe de type Hoveyda-Grubbs contenant un groupe trifluoroac\u00e9tamide, rapport\u00e9 comme \u00e9tant un pr\u00e9catalyseur hautement efficace, le catalyseur **GH2g**. Cependant, son activit\u00e9, en addition lente, est sensiblement moindre que celle observ\u00e9e pour le catalyseur **GH2** (**156/157/160** 29:65:6, Entr\u00e9e 11).

De fa\u00e7on int\u00e9ressante, le catalyseur **Ple2b**, un complexe non commercial, comportant deux ligands NHC, un riche et un appauvri en \u00e9lectrons, conduit, en addition lente, \u00e0 un taux de conversion de 94% et la lactone **157** a pu \u00eatre isol\u00e9e avec un rendement de 79% (**156/157/160** 6:86:8, Entr\u00e9e 12). Ce complexe **Ple2b** a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9 \u00e0 partir de **G2** en deux \u00e9tapes avec un rendement de 42% (Sch\u00e9ma 79).⁶³

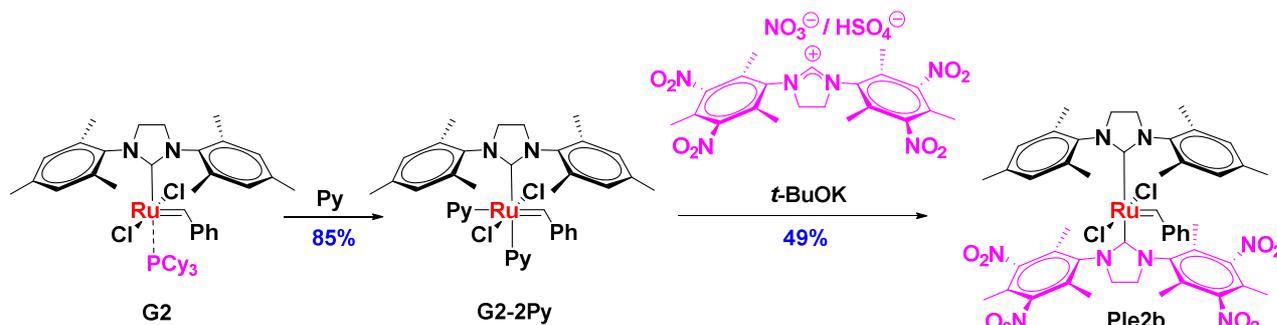
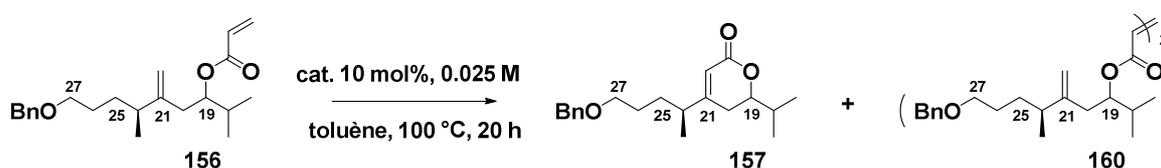


Schéma 79

Au final, c'est le complexe **Ind2** qui a permis d'obtenir le meilleur résultat avec un taux de conversion de 100%, la lactone attendue **157** a pu être isolée avec un rendement de 85% (**156/157/160** 0:93:7, Entrée 13).



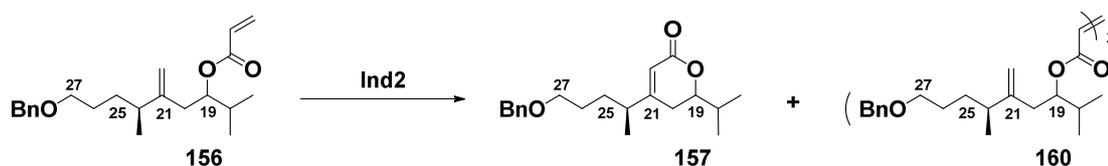
Entrée	Catalyseur	Type d'addition	Taux de conversion (%)	156/157/160 (%)	157: Rdt (%)
1	G1	rapide	5	95:5:0	-
2		lente	8	92:7:1	-
3	G2	rapide	30	70:27:3	-
4		lente	78	22:71:7	-
5	GH2	rapide	67	33:62:5	-
6		lente	89	11:80:9	67
7	GH2-SIPr	rapide	69	31:64:5	-
8		lente	77	23:71:6	-
9	GH2-SITol	rapide	52	48:50:2	-
10		lente	60	40:57:3	-
11	GH2g	lente	71	29:65:6	-
12	Ple2b	lente	94	6:86:8	79
13	Ind2	lente	100	0:93:7	85

Schéma 80

Différents essais ont ensuite été réalisés en présence du catalyseur **Ind2** (Schéma 81). Une diminution de la concentration (0,016 M au lieu de 0,025 M) a autorisé l'accès à la lactone **157** avec un rendement sensiblement amélioré de 89% (Entrée 14).

Dans l'expérience suivante, plusieurs paramètres ont été modifiés : la concentration (0,1 M), le temps d'addition (rapide) et la température (80 °C), mais aucun effet bénéfique n'a été observé (Entrée 15).

Enfin, nous avons voulu tester l'influence des solvants fluorés et/ou sous irradiation micro-ondes.^{66, 67} En addition rapide, les taux de conversion sont faibles avec ou sans irradiation (Entrées 16 et 18). Il est à noter que le catalyseur **Ind2** n'est pas très soluble dans l'octafluorotoluène à froid, d'où des difficultés lors de l'addition lente et donc des résultats moyens (Entrée 17). La meilleure conversion (63%) a été observée lorsque, sous irradiation, le catalyseur est additionné en quatre fois (Entrée 19). Au final, ces conditions n'ont pas apporté d'amélioration.



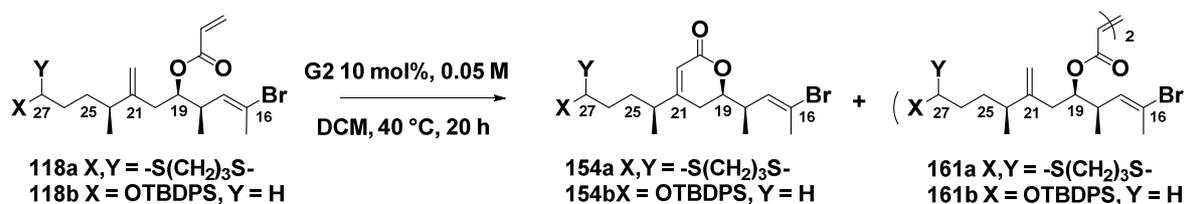
Entrée	Solvant	Temps d'addition (h)	Taux catalytique (mol%)	Conditions	Taux de conversion (%)	156/157/160 (%)	157: Rdt (%)
14	toluène (0,016 M)	8	10	100 °C, 20 h	100	0:96:4	89
15	toluène (0,1 M)	-	10	80 °C, 8h	15	85:9:6	-
16	C ₆ F ₅ CF ₃ (0,05 M)	-	10	100 °C, 8 h	35	64:30:6	-
17		8	10	100 °C, 20 h	60	40:50:10	-
18		-	2	120 °C, 15 min, MW (200 W)	34	66:29:5	-
19			2,5 x 4	120 °C, 15 min, MW (200 W) x 4	63	38:55:7	-

Schéma 81

En conclusion de ce travail, il semblerait que la nature du catalyseur, associée à son mode d'addition, soient des critères essentiels à prendre en compte dans le cas de réactions RCM à partir de substrats encombrés. Le catalyseur **Ind2** en addition lente, a permis, sans aucun doute, de former la lactone **157** dans les meilleures conditions. Cependant, les catalyseurs **GH2** et **Ple2b** peuvent également représenter des alternatives intéressantes. Il est à noter que ce dernier (**Ple2b**) n'est pas commercial et nécessite trois étapes pour sa préparation, ce qui constitue toutefois une limitation quant à son utilisation en synthèse totale. Le paramètre concentration de la réaction est également à prendre en compte mais une augmentation de la dilution risque de rendre délicat le passage à grande échelle.

3.4.3. Synthèse de la lactone C16-C27 154

Il est possible de signaler à ce stade, que des essais préliminaires (en raison de la faible quantité de matière première) pour former la lactone C16-C27, à partir des esters acryliques **118a** (dithiane) et **118b** (OTBDPS), ont été réalisés en parallèle de l'étude sur la lactone C16-C25 (cf. Paragraphe 3.4.1) (Entrées 1-4). Ces premiers essais ont conduit à la formation de la lactone **154b** avec un rendement de 10% par addition en deux heures de **G2**, au reflux du DCM (Entrée 4) (Schéma 82).



Entrée	Substrat	Conditions	Temps d'addition (h)	Taux de conversion (%)	118/154/161 (%)	154a ou 154b: Rdt (%)
1	118a	DCM, 40 °C	-	0	100:0:0	-
2	118a	DCE, 80 °C	-	0	100:0:0	-
3	118b	DCM, 40 °C	-	21	79:16:5	-
4	118b	DCM, 40 °C	2	18	82:18:0	10

Schéma 82

À ce stade, nous avons choisi de plus particulièrement étudier la réaction RCM à partir de l'acrylate **118c** sous forme d'éther benzylique en C27, plus intéressant pour la suite de la synthèse lors de la réaction d'aldolisation en C27-C28.

L'acrylate **118c** précurseur de la réaction de métathèse a été formé à partir de l'alcool homoallylique **119c** avec un rendement de 91% (Schéma 83)

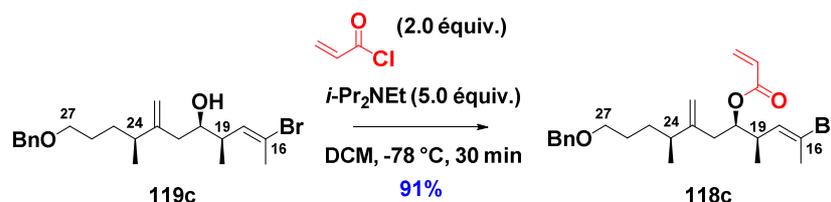
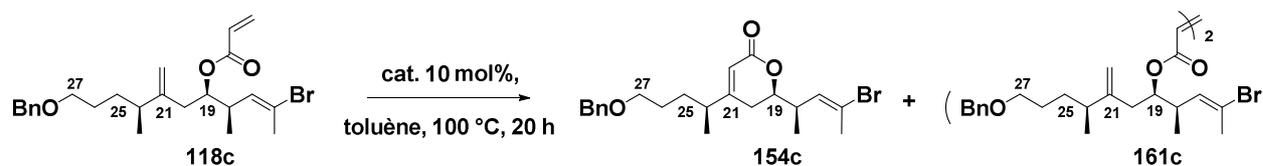


Schéma 83

En se basant sur les résultats obtenus en série modèle, la réaction RCM a été effectuée en présence des deux catalyseurs commerciaux **GH2** et **Ind2**, ayant conduit aux meilleures conversions et rendements (Schéma 84).



Entrée	Catalyseur	Concentration (M)	Temps d'addition (h)	Taux de conversion (%)	118c/154c/161c (%)	154c: Rdt (%)
1	GH2	0,025	8	100	0:90:10	74
2	Ind2	0,025	8	100	0:93:7	83
3		0,016	8	75	25:72:3	-

Schéma 84

L'utilisation de ces deux catalyseurs (**GH2** et **Ind2**) à une concentration de 0,025 M, conduit, dans les deux cas, à un taux de conversion de 100% (Entrées 1 et 2). Cependant, le catalyseur **Ind2** permet de limiter la proportion d'homodimère **161c** formé (**118c/154c/161c** 0:93:7 vs 0:90:10) et ainsi d'isoler la lactone **154c** avec un très bon rendement de 83% (Entrée 2). De façon surprenante,

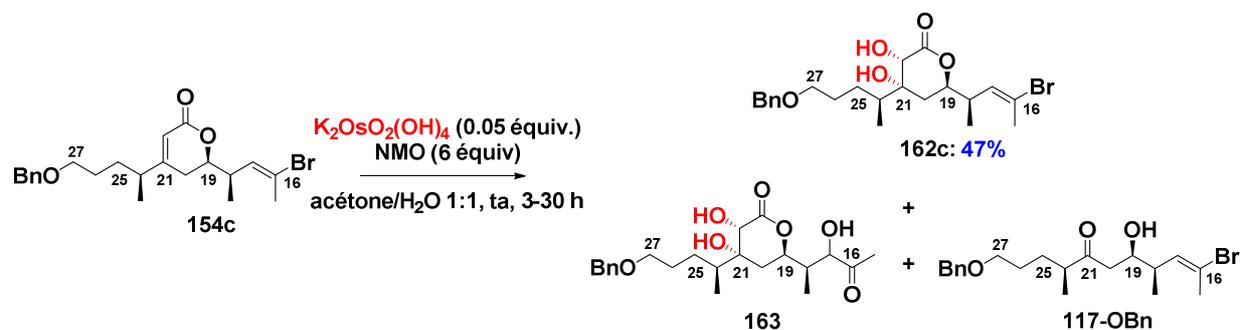
contrairement à ce qui avait été observé en série modèle, une dilution du milieu s'est révélée défavorable (Entrée 3).

Il est à noter qu'aucune réaction n'a été observée, quand l'homodimère **161c** (isolé pur) a été remis en réaction dans le toluène à 100 °C, en présence de **GH2**.

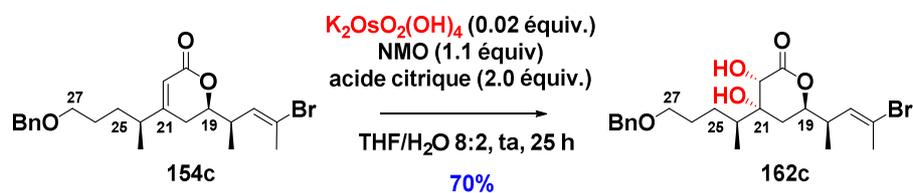
3.5. Formation de la lactone C16-C27 **97c C'**

La dernière étape clé de cette synthèse consiste en la réaction de dihydroxylation chimio- et diastéréosélective de la lactone α,β -insaturée **154c** précédemment obtenue. Comme indiqué dans le paragraphe 3.2.2 Chapitre 1, lors de la synthèse de la lactone C16-C25 *ent*-**42a C**, cette étape devait être optimisée, en raison de sa faible chimiosélectivité.

Dans les conditions classiques, utilisées antérieurement ($K_2OsO_2(OH)_4$ 5 mol %, NMO, acétone/ H_2O), le diol **162c** n'a pu être isolé qu'avec un rendement de 47% non reproductible. Il a été observé majoritairement, en RMN 1H du brut réactionnel, des produits issus d'une attaque oxydante de la double liaison C16-C17 (formation d'une méthylcétone de type **163** par élimination de HBr), ainsi que d'une coupure oxydante en C21-C22 suivie d'une réaction de rétro-aldolisation (conduisant à l'aldol **117-OBn** précédemment obtenu) (Schéma 85).

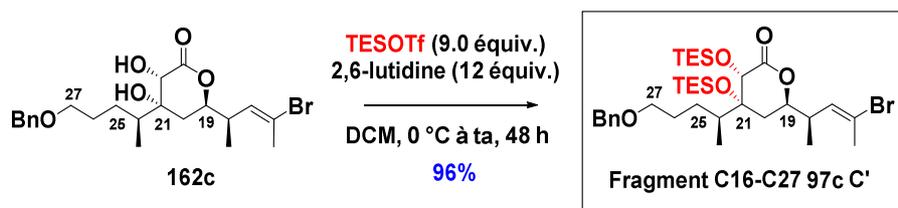


Après de nombreux essais, il a été possible d'optimiser ce résultat, en mettant en œuvre les conditions suivantes : $K_2OsO_2(OH)_4$ 2 mol %, NMO 1,1 équiv., acide citrique 2 équiv., THF/ H_2O 8:2.⁹⁸ Le diol **162c** attendu a ainsi pu être formé avec un rendement de 70%. Il est à noter, que pour obtenir ce rendement, un compromis entre une conversion incomplète et l'apparition de produits de suroxydation doit être respecté (selon le procédé décrit ci-dessus, environ 15% de lactone **154c** de départ sont récupérés à l'issue de la réaction) (Schéma 86).



Enfin, une réaction de protection du diol **162c** nous a permis d'obtenir la lactone C16-C27 **97c C'** sous forme de diéther silylé avec un rendement de 96% (Schéma 87).

⁹⁸ (a) Dupau, P.; Epple, R.; Thomas, A. A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421-433. (b) Bobinski, T. P.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4151-4154.



La lactone C16-C27 97c C' a donc été obtenue en treize étapes avec un rendement global de 22,4%, pour la séquence réactionnelle la plus longue.

4. Comparaison RMN

Comme précédemment pour la lactone C16-C25, une comparaison RMN ^1H et ^{13}C entre la lactone homologue **162c** C16-C27 et l'hémicalide a été réalisée. Cette comparaison est également effectuée au niveau des deux positions significatives, en C19 et C22.

Les résultats (méthanol- d_4 , 500 MHz) sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 9) :

Entrée		H-C19 δH , m, 3J [Hz]	H-C22 δH , m, 3J [Hz]	δC -19	δC -22
1	hémicalide	4.42, ddd 11.5, 7.5, 3.5	4.27, s	82.8	72.5
2	δ -lactone 162c	4.42, ddd 11.7, 6.7, 3.9	4.22, s	81.6	72.5

Tableau 9

L'examen de ce tableau révèle une très bonne corrélation entre les données RMN de ces deux composés.

5. Détermination des configurations relatives et travaux de synthèse réalisés par Goodman et Paterson

En 2010, Smith et Goodman, par un système de calculs de probabilités, ont validé les configurations relatives que nous avons proposées au niveau de l'hexade C8-C13 de l'hémicalide.

Il y a quelques mois (mars 2016), Goodman et Paterson ont décrit dans une même publication, une détermination de la configuration relative des centres asymétriques du motif δ -lactonique central C18-C24 toujours par le même système de calcul de probabilité, ainsi qu'une synthèse des motifs lactoniques C13-C25 et C16-C28.

L'ensemble des travaux effectués est décrit ci-après.

5.1. Détermination des configurations relatives de l'hexade C8-C13 et du système δ -lactonique C18-C24 de l'hémicalide par Goodman

Récemment, Smith et Goodman ont mis au point un système de calcul permettant d'attribuer les configurations relatives de composés naturels à partir de leurs seules données RMN ^1H et ^{13}C , et ceci avec une très bonne probabilité (méthode DP4f GIAO).

Pour définir les configurations relatives d'une structure d'intérêt (produit naturel ou fragment virtuel) de stéréochimie inconnue, le principe de la méthode consiste à calculer les déplacements chimiques RMN ^1H et ^{13}C pour l'ensemble des structures candidates. Ces déplacements sont ensuite comparés aux données expérimentales de la structure d'intérêt afin de permettre une détermination de la stéréochimie.

Le système DP4 permet de connaître la probabilité selon laquelle les déplacements chimiques RMN ^1H et ^{13}C calculés selon la méthode GIAO (Gauge Including Atomic Orbital) pour une structure moléculaire donnée, correspondent bien avec les données expérimentales.

Plus précisément, le protocole est le suivant :

- Dans un premier temps, une modélisation moléculaire de tous les diastéréoisomères possibles de la structure d'intérêt est réalisée (champs de force MMFF en phase gazeuse),
- Puis, seuls les conformères d'énergie relative inférieure à $10 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ par rapport au conformère de plus basse énergie sont soumis à des calculs de mécanique quantique *ab initio*. Sont ainsi notamment évaluées les constantes de blindage selon la méthode GIAO [valeurs obtenues à partir de calculs B3LYP/6-31G(d,p) de la version Jaguar 7.9].
- Ces valeurs des constantes de blindage calculées sont ensuite pondérées en accord avec la distribution de Botzmann et éventuellement moyennées au niveau des positions présentant une symétrie relative (comme, par exemple, les trois protons d'un groupe méthyle),
- Enfin, ces constantes de blindage sont converties en déplacement chimique RMN et soumises au calcul de probabilités DP4 afin de corrélérer un spectre expérimental à un des diastéréoisomères possibles (une application est disponible sur Internet : <http://www.jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4>).

Goodman a appliqué ce calcul de probabilités très dernièrement à l'hémicalide. Cependant, pour cette molécule de structure complexe, il faut noter qu'il y a plus d'un million de diastéréoisomères possibles à prendre en considération et que le temps requis pour chaque diastéréoisomère augmente avec à la fois le nombre d'atomes et la flexibilité du système. Il n'était donc pas réaliste d'étudier la molécule dans son ensemble et ce sont des fragments virtuels plus maniables, préfigurant les stéréoclusters caractéristiques de la molécule qui ont été analysés, avec notamment l'hexade C8-C13 et les deux motifs lactoniques C18-C24 et C36-C42. Les résultats concernant l'hexade et la lactone C18-C24, nous concernant plus directement, sont exposés ci-dessous.

En 2010, les configurations relatives de l'hexade ont été étudiées sur le composé modèle C1-C17 **163** et les 32 diastéréoisomères possibles ont été pris en considération. Ces nombreuses structures éventuelles, avec des spectres RMN très proches, ont rendu le travail délicat. Néanmoins, ce système de calcul a permis de confirmer la structure relative que nous avons proposée pour l'hexade (cf. Chapitre 3) (le fragment **164** s'est révélé être le candidat le plus probable avec une confiance de 85%) (Schéma 88).

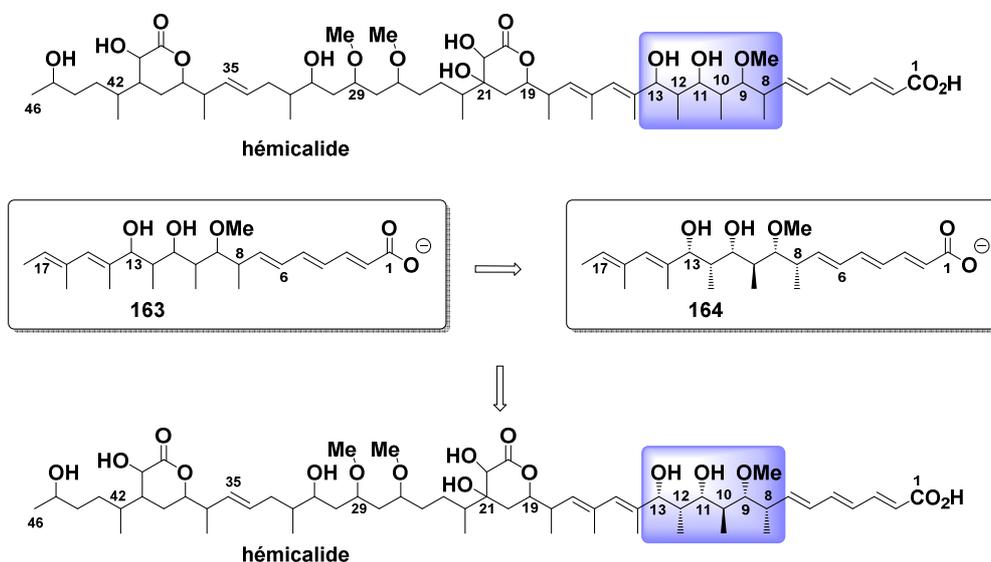


Schéma 88

A propos du système γ -lactonique C18-C24, ce sont les 16 diastéréoisomères possibles du fragment virtuel C13-C27 **165** qui ont été analysés. Il a été démontré que c'est la lactone **165a**, avec une relation *syn* entre les substituants en C18 et C19, qui était le diastéréoisomère le plus probable avec une confiance de 99%. Ces résultats, très récents (parution en 2016) sont finalement en accord avec la deuxième proposition de structure que nous avons faite (cf. paragraphe 1). Il faut cependant préciser que, dans les deux publications concernant le motif γ -lactonique C18-C24 publiées en 2013 par notre laboratoire,¹³ nous avons initialement proposé une relation *anti* entre les substituants en C18 et C19 (Schéma 89).

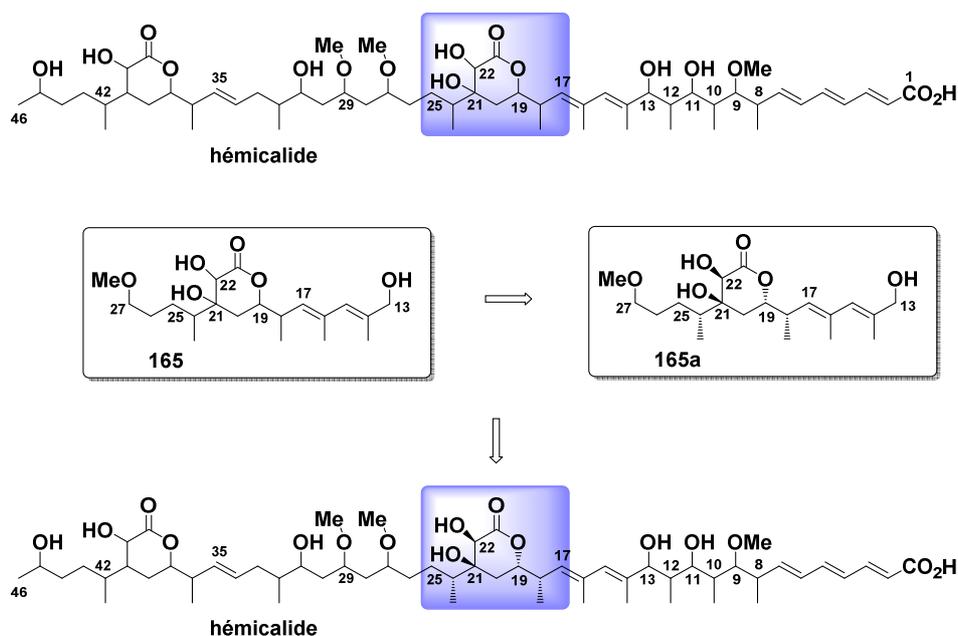


Schéma 89

5.2. Synthèse des motifs lactoniques C13-C25 168 et C16-C28 167 par Paterson

Pour valider les calculs de Goodman et dans le cadre d'une synthèse totale de l'hémicalide, Paterson a entrepris la synthèse des lactones C13-C25 **168** et C16-C28 **167** caractérisées par les configurations relatives du diastéréoisomère **165a**.

La stratégie de synthèse repose sur la construction dans un premier temps de la δ -lactone C16-C25 **166** par réaction d'aldolisation asymétrique puis lactonisation. À partir de ce motif, des réactions d'homologation en C16 (couplage de Stille) ou en C25 (oléfination de H-W-E) ont permis de former respectivement le diène C13-C25 **168** ou la méthylcétone C16-C28 **167**, susceptible d'être engagé ensuite dans une réaction d'aldolisation (Schéma 90).

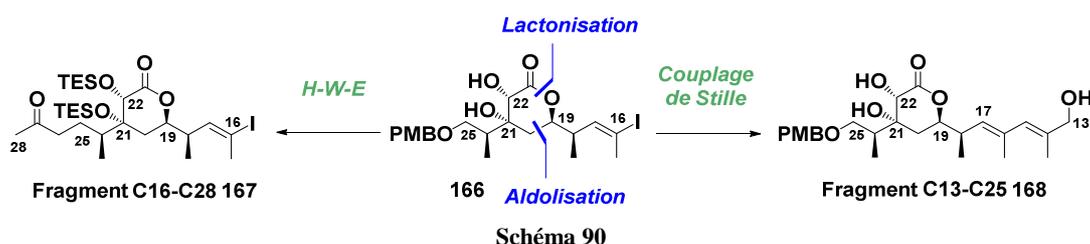


Schéma 90

Afin d'élaborer le fragment **168**, le squelette carboné C16-C25 **172** a été construit par réaction d'aldolisation asymétrique de l'aldéhyde **170** par l'énolate de bore issu de la méthylcétone **171**, par action de (-)-Ipc₂BCl et NEt₃, avec une très bonne diastéréosélectivité (*rd* > 20:1). L'aldéhyde **170** et la méthylcétone **171** sont tous deux obtenus classiquement à partir de l'ester de Roche (*S*)-**4**, en respectivement huit étapes (*via* **169**) et trois étapes.

La formation de la lactone α,β -insaturée **174** a été réalisée à partir de **172** selon une séquence en quatre étapes, comprenant une protection de l'alcool en C19 et une réaction d'aldolisation au niveau de la fonction cétonne en C21 (EtOAc, LDA) pour conduire à l'ester intermédiaire **173**, puis une déprotection de la fonction alcool avec lactonisation simultanée et enfin une élimination. Une réaction de dihydroxylation *syn* a permis d'accéder au diol **175** avec un rendement de 55% (85% en rendement

corrigé). Ce diol **175** a finalement été soumis à un couplage de Stille pallado-catalysé avec l'étaïn vinylique **176** pour former le diène **168** (Schéma 91).

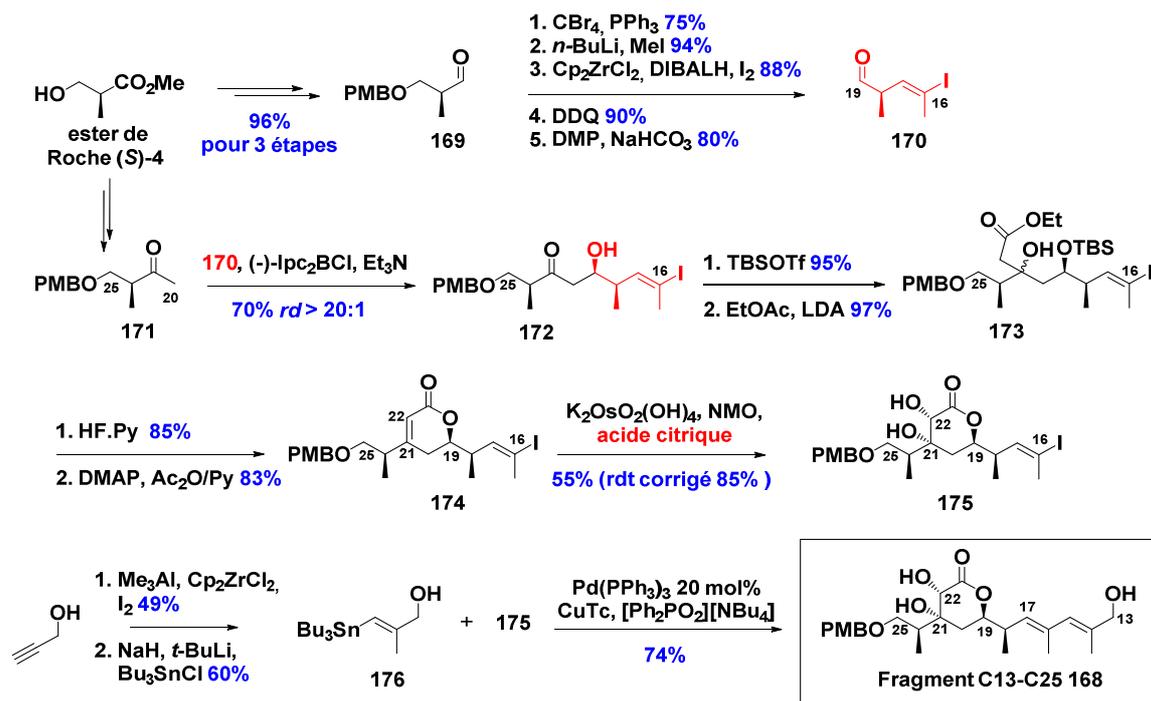


Schéma 91

Une très bonne corrélation RMN ¹H (au niveau des déplacements chimiques et constantes de couplage) a été observée entre le diène formé **168** C13-C25 et le produit naturel, notamment au niveau des protons H19 et H22 particulièrement importants pour la détermination de structure (Tableau 10) :

Entrée		H-C19 δH, m, ³ J [Hz]	H-C22 δH, m, ³ J [Hz]	δC-19	δC-22
1	hémicalide	4.42, ddd 11.5, 7.5, 3.5	4.27, s	82.8	72.5
2	168	4.41, ddd 11.6, 7.7, 3.7	4.23, s	82.6	73.2

Tableau 10

D'autre part, une extension de la chaîne en C25 a été possible en cinq étapes. Ainsi, la méthylcétone **167** C16-C28 a été élaborée à partir du diol **175** grâce à une étape-clé d'oléfination de H-W-E en présence de 2-oxopropylphosphonate de diméthyle et d'hydroxyde de barium suivie d'une réduction de Stryker. En vue de la synthèse de l'hémicalide, cette méthylcétone **167** pourra être engagée ultérieurement dans une réaction d'aldolisation en C28 (Schéma 92).

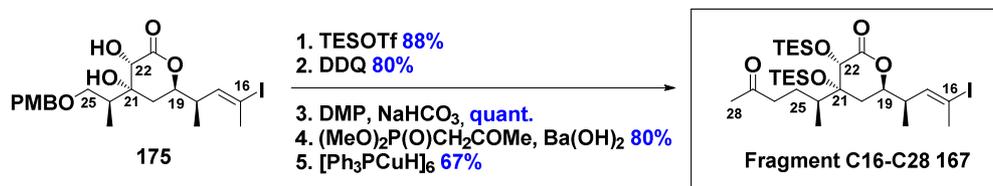


Schéma 92

En conclusion, Goodman a entrepris d'analyser les déplacements chimiques RMN ¹H et ¹³C calculés selon le système GIAO de fragments virtuels sélectionnés de l'hémicalide, en utilisant la méthode de probabilité DP4f. Les configurations relatives que nous avons proposées pour l'hexade

C8-C13 ont été confirmées. Concernant le motif lactonique C18-C24, c'est la deuxième proposition que nous avons faite qui a été validée.

De son côté, Paterson, à la fois pour valider les configurations de la δ -lactone C18-C24 et dans le cadre d'une synthèse totale de l'hémicalide, a élaboré ce motif lactonique, tout en montrant qu'il était possible d'homologuer les chaînes bordant ce fragment par des réactions de couplage.

6. Conclusion

Avant d'initier la synthèse du motif lactonique central, en vue de la synthèse totale de l'hémicalide, les configurations relatives de la lactone C16-C25 ont été déterminées avec certitude grâce à l'élaboration du fragment C16-C25 *ent-42a* diastéréoisomère de celui synthétisé précédemment (**42b**) puis à une comparaison RMN avec le produit naturel. Ces résultats sont en accord avec ceux conduits en parallèle par Goodman et Paterson, publiés très récemment (Figure 37).

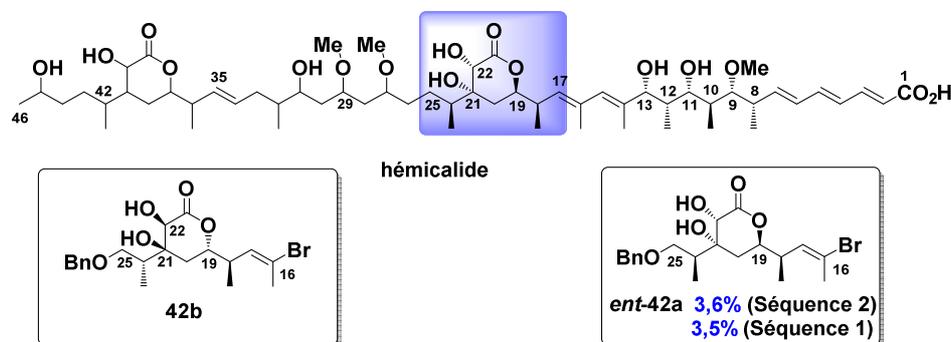
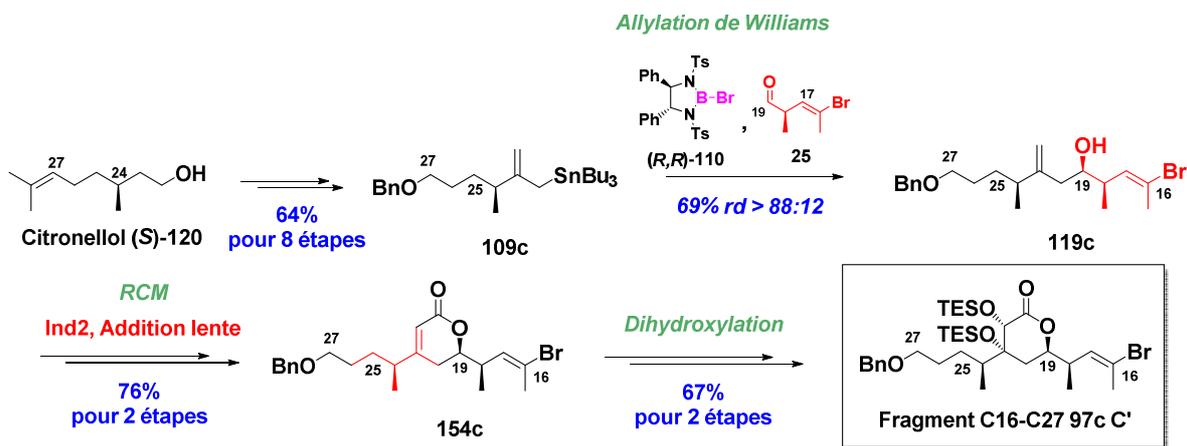


Figure 37

Pour la synthèse du motif lactonique homologue C16-C27, avec les configurations déterminées ci-dessus, plusieurs possibilités s'offraient à nous : une homologation de deux carbones de la lactone *ent-42a* obtenue précédemment (**Voie 1**) ou bien la construction directe d'un squelette carboné homologue suivie d'une lactonisation (**Voie 2**).

Par construction directe du squelette carboné C16-C27 puis cyclisation, la meilleure séquence réactionnelle a consisté à réaliser une réaction d'allylation de l'aldéhyde **25** selon Williams par l'allylstannane **109c** (**Voie 2b**). La synthèse de ces deux entités **25** et **109c** a été soit largement optimisée (pour **25**), soit totalement mise au point (pour **109c**). Cette réaction a permis d'accéder à l'alcool homoallylique **119c** avec un rendement et une sélectivité très satisfaisants. Une réaction RCM, délicate en raison de l'encombrement stérique important, a conduit à la δ -lactone α,β -insaturée **154c** après une large optimisation en série modèle, avec un rendement de 83% par addition lente du catalyseur de Nolan **Ind2**.

Pour l'étape suivante de dihydroxylation, il a été nécessaire d'ajouter de l'acide citrique au milieu réactionnel, à côté du système classique $K_2OsO_2(OH)_4$ et NMO, afin de minimiser les phénomènes de suroxydation, et fournir le diol attendu **162c** avec un rendement de 70% et une très bonne sélectivité. Après protection, le fragment C16-C27 **97c C'** a été obtenu en treize étapes avec un rendement global de 22,4% à partir du citronellol (*S*)-**120**, ou avec un rendement global de 15,1% *via* la préparation de l'aldéhyde **25**, pour un même nombre d'étapes (Schéma 93).



L'étude des réactions de couplage en C16 et C27 de ce motif lactonique C', fera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE 4 : REACTIONS DE COUPLAGE DU MOTIF LACTONIQUE

C' APPROCHE SYNTHETIQUE D'UN DIASTEREOISOMERE DE L'HEMICALIDE

Le motif lactonique C16-C27 **97c C'**, précédemment synthétisé, est au cœur de la molécule, et devra donc être couplé à ses deux extrémités, en C16 et en C27, pour finaliser la synthèse totale de l'hémicalide (Schéma 94).

En C16, il sera relié au fragment C1-15 **AB** par un couplage de Suzuki-Miyaura pour conduire au fragment C1-C27 **ABC'**. Ce fragment sera comparé structurellement à l'hémicalide et ses propriétés biologiques seront évaluées, car il correspondra à un des deux diastéréoisomères possibles du produit naturel, à ce niveau.

En C27, c'est une réaction d'aldolisation asymétrique qui devra être mise au point pour coupler cette lactone **C'** soit directement au fragment C28-C46 **D'E** afin de former la sous-unité **C'D'E**, soit avec la chaîne C28-C34 **D'**. Dans ce deuxième cas, l'entité **C'D'** ainsi formée, sera ensuite reliée à la lactone **E**, en C34-C35, par réaction d'oléfination de Julia-Kocienski (**Stratégie 2**).

Il est à noter que la synthèse des fragments **D'** et **E**, ainsi que la réaction d'oléfination ont déjà été mises au point par nos partenaires à l'ESPCI.

À l'issue de ce travail, toutes les réactions de couplage auront été validées, et la synthèse totale d'un diastéréoisomère de l'hémicalide pourra être entreprise.

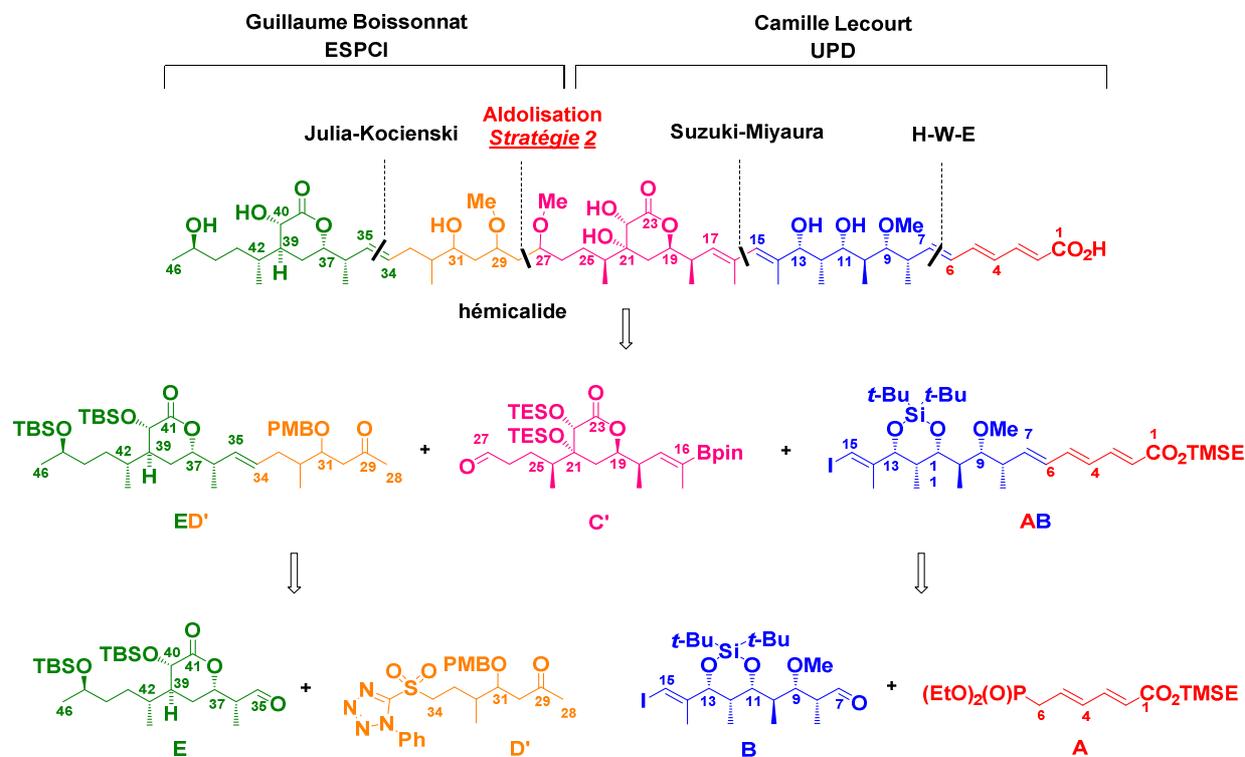


Schéma 94

1. Synthèse du fragment C1-C27 ABC'

Comme indiqué ci-dessus, la synthèse du fragment C1-C27 comprend tout d'abord le couplage du fragment **A** avec le fragment **B**, puis l'assemblage de cette entité **AB** avec la lactone **97c C'**.

Il a été nécessaire, pour les besoins de cette synthèse, de reformer les fragments **A** et **B** en quantités suffisantes, selon les protocoles précédemment mis au point lors des travaux antérieurs dans notre laboratoire.^{13, 16}

1.1. Synthèse du fragment C1-C6 A

Le fragment C1-C6 **A** est élaboré en trois étapes à partir de l'acide sorbique **2**, avec un rendement global de 49,4%. Cette trilogie comprend la protection de l'acide carboxylique (formation de **177**), une réaction de métathèse croisée (obtention du diène **178**) et une réaction de Michaelis-Arbuzov (Schéma 95).

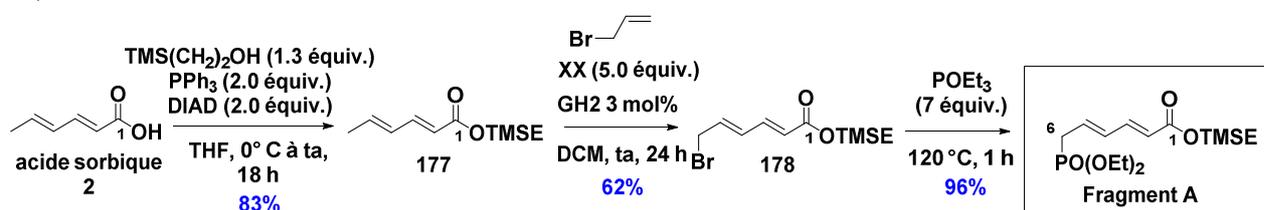


Schéma 95

1.2. Synthèse du fragment C7-C15 B

Pour la synthèse du fragment C7-C15 **B**, le point de départ sera l'intermédiaire silane vinylique C7-C15 **15**, préalablement synthétisé lors des travaux antérieurs, en quatorze étapes à partir de l'ester de Roche (*S*)-**4**, avec un rendement global de 25% (nous avons pu disposer de 1,2 mmol).

L'aldéhyde C7-C15 correspondant au fragment **B** a pu être ainsi rapidement obtenu en trois étapes, après transformation du silane vinylique **15** en iodure vinylique **16**, puis déprotection (formation de **179**) et oxydation (Schéma 96).

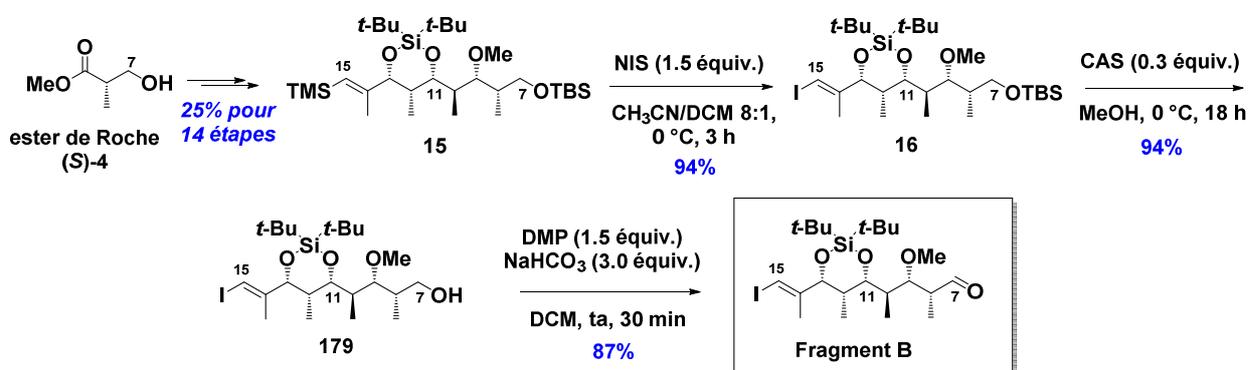
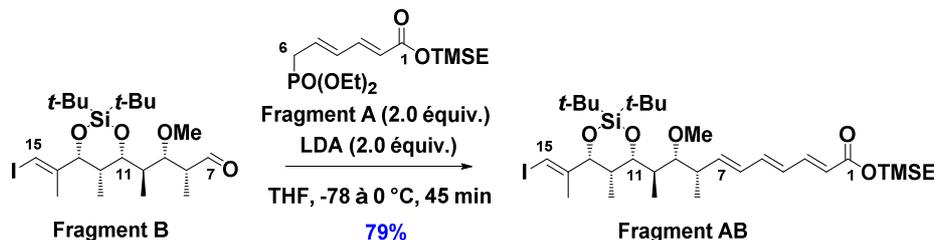


Schéma 96

Le fragment B a donc été élaboré en dix-sept étapes avec un rendement global de 19,2%.

1.3. Synthèse du fragment C1-C15 AB

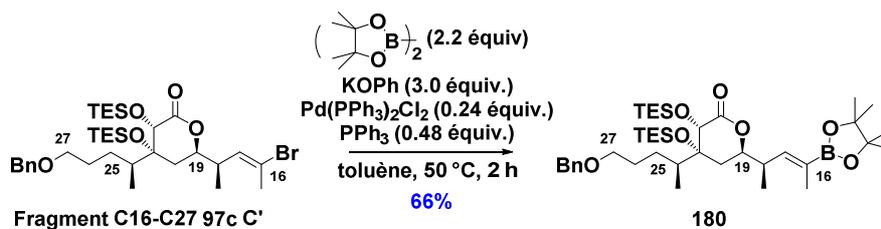
Le couplage entre le phosphonate **A** et l'aldéhyde **B**, par réaction d'oléfination de H-W-E, a permis d'accéder au fragment **AB** avec un rendement de 79% (Schéma 97).



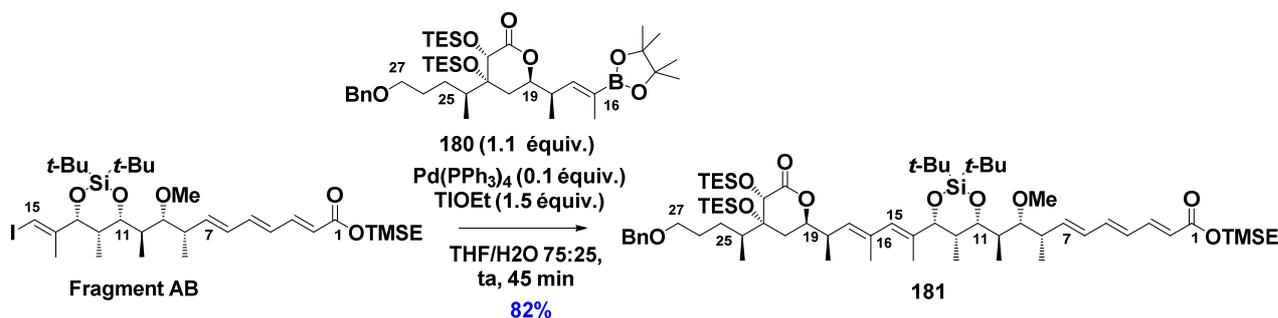
1.4. Synthèse du fragment C1-C27 ABC'

La formation de la liaison C15-C16 pour relier les fragments **AB** et **C'** a été effectuée par réaction pallado-catalysée de Suzuki-Miyaura.

Pour ce faire, le bromure vinylique **97c C'** a tout d'abord été transformé en boronate correspondant **180**, par borylation pallado-catalysée en présence de bis(pinacolato)-borane et de phénolate de potassium, avec un rendement de 66% (Schéma 98).

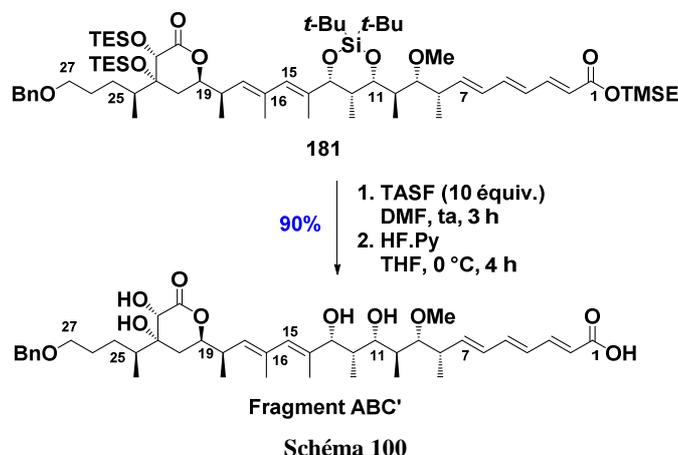


Le couplage de Suzuki-Miyaura entre ce vinylboronate **180 C'** et l'iodure vinylique **AB**, effectué par catalyse par le palladium tetrakis triphénylphosphine, et en présence d'éthoxyde de thallium comme base, a permis d'accéder facilement au squelette C1-C27 **181** avec un rendement de 82% (Schéma 99).⁹⁹



⁹⁹ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972–980. (b) Uenishi, J.-I.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756–4758. (c) Ghidu, V. P.; Wang, J.; Wu, B.; Liu, Q.; Jacobs, A.; Marnett, L. J.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4949–4955. (d) Wu, B.; Liu, Q.; Sulikowski, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6673–6675. (e) Francais, A.; Leyva, A.; Etxebarria-Jardi, G.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 340–343.

Finalement, l'étape de déprotection des éthers et esters silylés du composé **181** a pu être largement optimisée, par rapport au travail effectué sur le fragment C1-C25 (*cf.* Chapitre 1), par mise en œuvre successive de TASF et de HF.Py ainsi que d'une purification adaptée. Le fragment **ABC'** a ainsi été obtenu avec un excellent rendement de 90% pour deux étapes (Schéma 100).



Le fragment C1-C27 ABC' a été synthétisé en 22 étapes avec un rendement global de 10,9% pour la séquence réactionnelle la plus longue.

1.5. Comparaison RMN

À nouveau, une comparaison RMN ^1H et ^{13}C entre le fragment C1-C27 **ABC'** et l'hémicalide a été réalisée au niveau des deux positions significatives, en C19 et C22.

Les résultats (méthanol- d_4 , 500 MHz) sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 11) :

Entrée		H-C19 δH , m, 3J [Hz]	H-C22 δH , m, 3J [Hz]	$\delta\text{C-19}$	$\delta\text{C-22}$
1	hémicalide	4.42, ddd 11.5, 7.5, 3.5	4.27, s	82.8	72.5
2	Fragment ABC'	4.40, ddd 11.0, 7.5, 3.5	4.23, s	82.7	72.4

Tableau 11

L'examen de ce tableau révèle une excellente corrélation entre les données RMN de ces deux composés.

1.6. Conclusion

Au cours de ce travail, la synthèse d'un des deux diastéréoisomères possibles de la sous-unité C1-C27 de l'hémicalide a été effectuée.

Les fragments **A** et **B** ont préalablement été reliés par réaction d'oléfination de H-W-E, puis un couplage pallado-catalysé de Suzuki-Miyaura a permis l'assemblage de la sous-unité C1-C15 **AB** à la lactone C16-C27 **180 C'** avec un très bon rendement.

L'étape finale de déprotection, qui s'était révélée délicate lors des travaux antérieurs sur un motif diastéréoisomère et plus court de deux carbones par rapport à celui-ci, a été largement optimisée.

Ce fragment C1-C27 **ABC'** correspondant à l'un des deux diastéréoisomères du produit naturel à ce niveau est en cours d'essais biologiques dans les laboratoires Pierre Fabre.

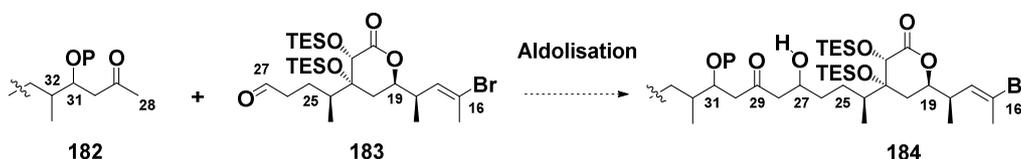
2. Synthèse du fragment C16-C34

Nous nous sommes ensuite intéressés au couplage de la lactone C' en C27 par réaction d'aldolisation, afin d'accéder au squelette C16-C46 ou C16-C34 (cf. Schéma 94).

2.1. Stratégie de synthèse

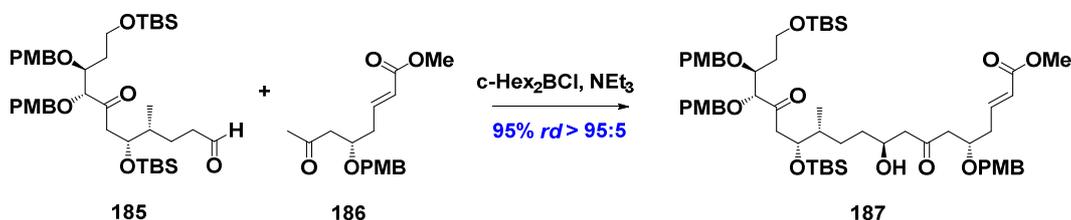
Au préalable, il est important de signaler que nous n'avions pas connaissance de la configuration des quatre centres asymétriques en C27, C29, C31 et C32, étant donné la flexibilité de cette partie de la molécule (des analyses RMN et des études de modélisation moléculaire n'avaient pu apporter de précisions quant aux configurations relatives de ce segment). L'objectif consistait donc à synthétiser un des seize diastéréoisomères possibles avec un bon rendement mais surtout avec la plus grande sélectivité possible, afin de prévenir tout problème de purification.

Nous avons choisi, pour construire la liaison C27-C28 de mettre en œuvre une réaction d'aldolisation entre un énolate de bore correspondant à la méthylcétone **182** et l'aldéhyde **183**, afin de former l'aldol **184** (Schéma 101).



Il est à noter que l'aldéhyde **183** ne présente de centre asymétrique ni en α ni en β ; par contre, la méthylcétone **182** comporte un groupement hydroxyle en β , susceptible d'intervenir dans la sélectivité de la réaction, à condition de bien choisir le groupement protecteur.

Notre attention a donc été tout naturellement retenue par les réactions d'aldolisation décrites par Paterson, autorisant un excellent contrôle 1,5-*anti* entre des entités structurellement proches des nôtres.¹⁰⁰ À titre d'exemple, il est possible de citer la réaction d'aldolisation entre l'aldéhyde **185** et la méthylcétone **186**, dont la fonction alcool en β est sous forme d'éther de PMB, par formation de l'énolate de bore *in situ* en présence de dicyclohexylchloroborane et de triéthylamine. Dans ces conditions, l'aldol **187** est isolé avec un rendement de 95% et une diastéréosélectivité supérieure à 95:5 (Schéma 102).



Il a été montré par Goodman, que ce type de réaction d'aldolisation évoluait selon un état de transition de type bateau entre l'énolate de bore et l'aldéhyde, caractérisé notamment par une liaison hydrogène stabilisante, de type formyle, entre l'oxygène en β de la cétone et le proton aldéhydique.

¹⁰⁰ Paterson, I.; Housden, M. P.; Cordier, C. J.; Burton, P. M.; Mühlthau, F. A.; Loiseleur, O. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5716-5733.

C'est cette liaison qui conduit de façon préférentielle à un aldol 1,5-*anti* par minimisation des interactions stériques entre le groupe alkyle en β et l'un des ligands du bore (Schéma 103).¹⁰¹

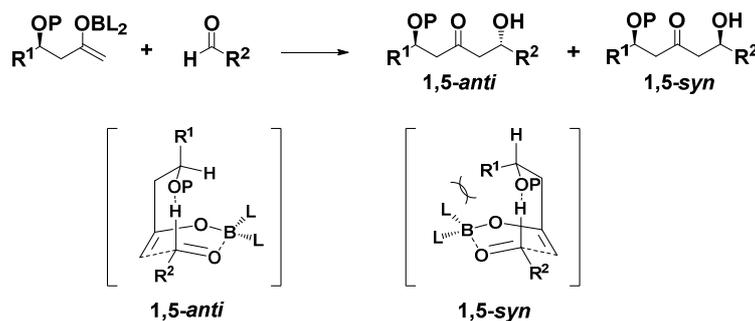


Schéma 103

Dans le cas d'éthers silylés, la taille du groupement protecteur et l'appauvrissement en électrons de l'atome d'oxygène, dû à l'atome de silicium adjacent, ne permet pas l'établissement de cette liaison hydrogène interne. Par contre, une excellente sélectivité est observée en présence de groupements protecteurs de type benzyle ou *p*-méthoxybenzyle.

Dans le cadre de notre synthèse, la réaction d'aldolisation a tout d'abord été étudiée entre l'aldéhyde **183** et une méthylcétone modèle (**188**). Après validation, cette réaction pouvait être réalisée soit avec la méthylcétone C28-C34 **190 D'**, soit directement avec le fragment C28-C46 **D'E** pour conduire respectivement aux fragments **191** et **192** (Schéma 104).

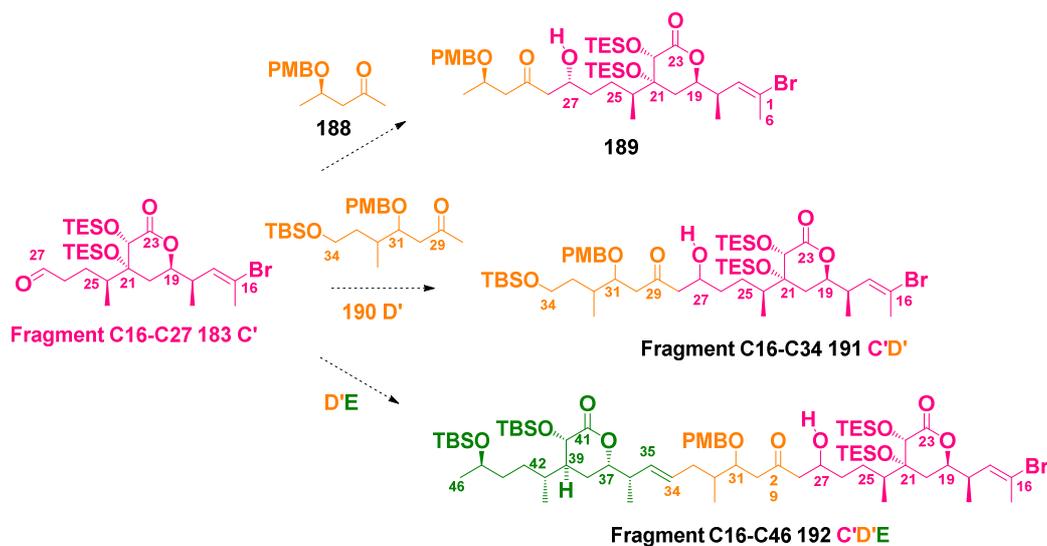


Schéma 104

2.2. Préparation de l'aldéhyde **183**

Dans un premier temps, l'éther benzyle **97c C'** a été transformé en aldéhyde correspondant **183**. Pour ce faire, la fonction alcool en C27 a été déprotégée par action de DDQ à 40 °C, avec un rendement de 83%. Puis, en présence du réactif de Dess-Martin, l'alcool **193** ainsi formé est oxydé en aldéhyde **183**, avec un rendement de 96% (Schéma 105).

¹⁰¹ Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253-1263.

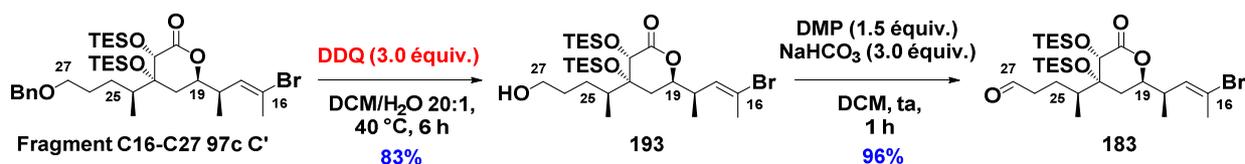


Schéma 105

2.3. Préparation de la méthylcétone modèle et réaction d'aldolisation

La méthylcétone modèle **188** a, d'autre part, été synthétisée en trois étapes à partir de l'hydroxybutanoate de méthyle (*R*)-**194**, avec un rendement global de 77%.¹⁰²

Après protection de la fonction alcool sous forme d'éther de PMB, l'ester **195** correspondant est transformé en amide de Weinreb **196**. La méthylcétone **188** attendue est finalement obtenue après réaction de **196** avec le bromure de méthylmagnésium (Schéma 106).

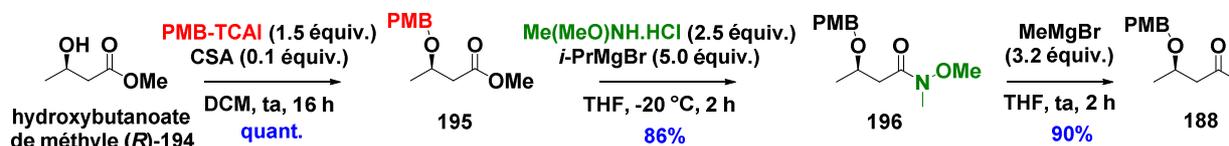


Schéma 106

La réaction d'aldolisation de l'aldéhyde **183** par deux équivalents de méthylcétone **188**, dans les conditions décrites par Paterson, a permis d'isoler l'adduit **189** avec un rendement de 60% et une sélectivité de 80:20 (Schéma 107).¹⁰³

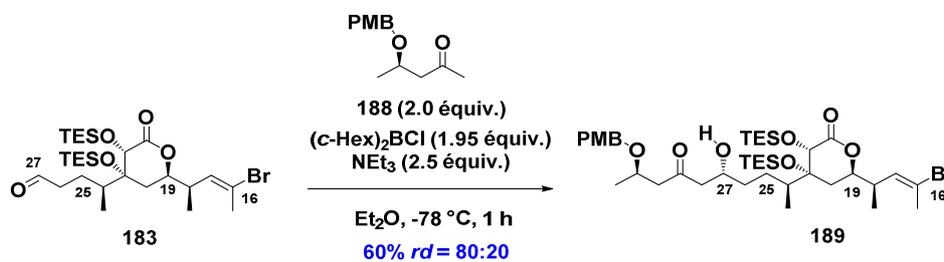


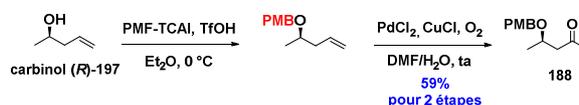
Schéma 107

La réaction d'aldolisation ayant été validée en série modèle, nous l'avons ensuite appliquée à la méthylcétone C28-C34 **190 D'**.

2.4. Synthèse du fragment C28-C34 190 D'

Afin de préparer la méthylcétone **190 D'**, nous sommes partis de l'alcool homoallylique **206**, dont la synthèse avait été préalablement mise au point par notre partenaire à l'ESPCI. Bien qu'il nous

¹⁰² Cette méthylcétone **188** a déjà été synthétisée par Dias en deux étapes avec un rendement global de 59%, à partir du carbinol **197**. Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 451-469.



¹⁰³ Cette sélectivité moyenne pourrait, peut-être, s'expliquer par le fait que la pureté optique de l'alcool (*R*)-**194** commercial (fournisseur : Fluorochem), n'était pas optimale.

ait aimablement fourni une certaine quantité de cette molécule, nous avons dû en synthétiser à nouveau pour les besoins de la synthèse.

Cet alcool a été synthétisé en huit étapes à partir du propane-1,3-diol **198**, avec un rendement global de 36,1%, selon le schéma ci-dessous (Schéma 108). Les deux centres stéréogènes vicinaux en C31 et C32 ont été introduits par réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless, suivie de l'ouverture de l'époxyde ainsi formé par le triméthylaluminium.

Dans un premier temps, le propane-1,3-diol **198** est monoprotégé par le chlorure de *t*-butyl diphenylsilyle, et l'alcool obtenu est directement converti en aldéhyde **199**. Celui-ci est engagé dans une réaction de Wittig avec l'ylure de phosphonium **200**, pour fournir l'ester α,β -insaturé **201**, qui est ensuite réduit en alcool allylique **202** par action de DIBAL-H. Il s'ensuit une réaction d'époxydation asymétrique selon Sharpless en présence de L-(+)-DET, pour conduire à l'époxyde **203** avec un excès énantiomérique de 89%.¹⁰⁴ Puis, le diol C30-C34 **204** est formé par ouverture régio- et diastérosélective de cet époxyde **203** par le triméthylaluminium.¹⁰⁵

À ce stade, le squelette C28-C34 de la méthylcétone **190** est élaboré par construction d'un nouvel époxyde (**205**) *via* le tosylate correspondant, puis ouverture de celui-ci par le bromure d'*i*-propénylmagnésium pour conduire à l'alcool homoallylique requis **206**.¹⁰⁶

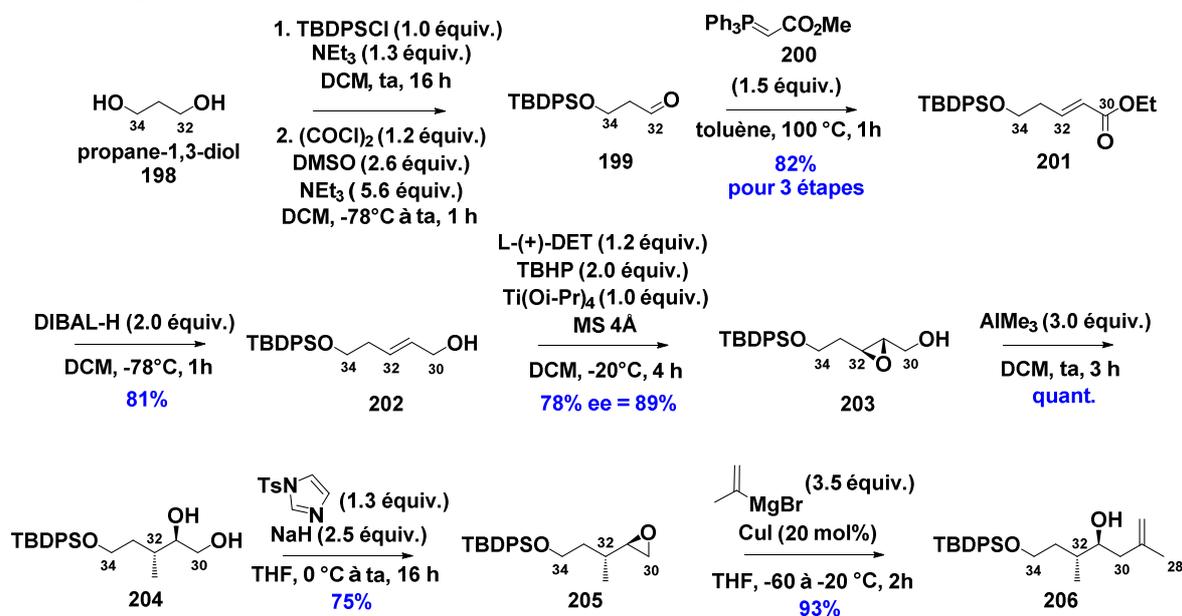


Schéma 108

Il est possible de remarquer que ce fragment **206** (OTBDPS au niveau de l'alcool primaire en C34) est susceptible d'être rapidement transformé en méthylcétone **D'** dont l'alcool en C34 est protégé par un groupe TBDPS, par coupure oxydante, après protection de l'alcool secondaire en C32 par un groupe PMB. Néanmoins, en vue d'une déprotection ultérieure sélective en C34, nous avons jugé préférable de changer de groupement protecteur en cette même position et de remplacer le groupe TBDPS par un TBS, plus facilement clivable.

Le fragment C28-C34 **190 D'** a donc été préparé en quatre étapes à partir de l'alcool homoallylique **206** selon une séquence optimisée notamment au niveau de l'ordre des réactions. Elle inclut une coupure oxydante par l'ozone pour conduire à la méthylcétone **207**, avec un rendement de

¹⁰⁴ Fürstner, A.; Kattinig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194-9204.

¹⁰⁵ Chandrasekhar, S.; Rajesh, G.; Naresh, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 252-255.

¹⁰⁶ Galla Raju, G.; Nomula, R.; Ramakrishna, K. V. S.; Krishna P. R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6655-6657.

96%, puis une protection de la fonction alcool secondaire en β sous forme d'éther de PMB et un clivage de l'éther silylé en C34 pour former l'alcool **208** avec un rendement de 70% pour deux étapes. Celui-ci est finalement protégé à nouveau, sous forme d'éther de *t*-butyldiméthylsilyle **190** correspondant à **D'** (rendement de 86%) (Schéma 109).

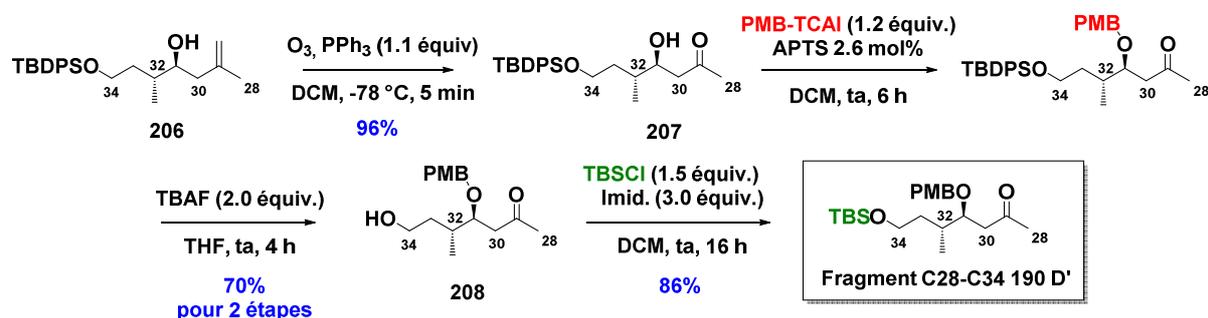


Schéma 109

Le fragment C28-C34 **190 D'** a donc été obtenu en douze étapes avec un rendement global de 20,9%.

2.5. Couplage en C27-C28 par réaction d'aldolisation

La réaction d'aldolisation de l'aldéhyde **183** avec la méthylcétone C28-C34 **190 D'** a été réalisée dans les mêmes conditions que celles définies en série modèle. Toujours en présence de deux équivalents de méthylcétone **190**, en une heure à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dans l'éther, un très bon rendement (80%) et une excellente diastéréosélectivité ($rd > 95:5$) sont obtenus pour l'aldol **191** ainsi formé (Schéma 110). Il est à noter que la méthylcétone n'ayant pas réagi peut-être récupérée en fin de réaction.

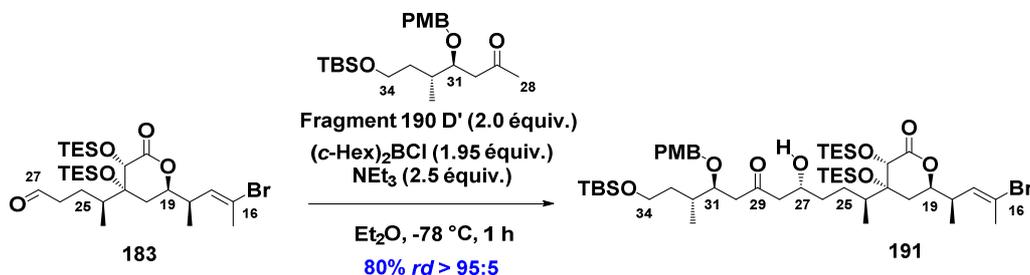


Schéma 110

Fort de ce résultat, il aurait été particulièrement intéressant d'effectuer cette même réaction en engageant une méthylcétone C28-C46 de type **D'E** afin d'élaborer directement le fragment C16-C46 **192** (cf. Schéma de rétrosynthèse : Schéma 104). Cependant, la synthèse du squelette C28-C46, réalisée par nos partenaires, s'étant révélée plus délicate que prévue, il n'a pas été possible de tester cette alternative dans le temps imparti pour ce travail de thèse (la synthèse du squelette C28-C46 est décrite ci-après paragraphe 3.1 Schéma 119).

Nous avons donc entrepris la fonctionnalisation de l'aldol **191** en triéther **209**, pour un couplage avec le fragment C35-C46 **E** afin d'accéder au fragment C16-C46 **C'D'E** (Schéma 111).

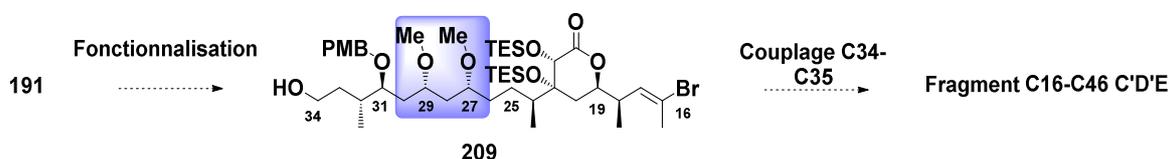


Schéma 111

2.6. Fonctionalisation du fragment C16-C34

La première étape de la fonctionnalisation de ce fragment C16-C34 **191** a consisté à réduire, par transfert de chiralité 1,3, la fonction cétone en C29. Par action conjointe du diéthylméthoxyborane et du tétraborohydruure de lithium, le diol 1,3-*syn* attendu **210** est formé avec un rendement de 94% et une excellente sélectivité (*rd* > 95:5) (Schéma 112).¹⁰⁷

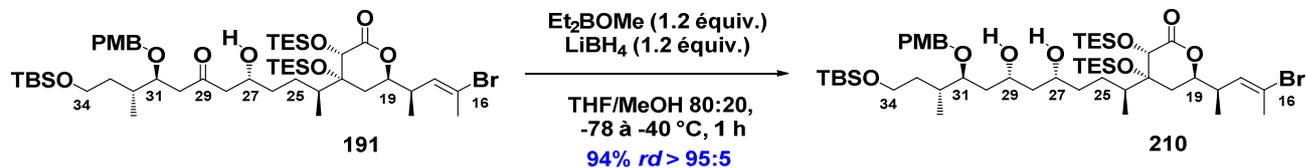


Schéma 112

L'étape suivante de méthylation des alcools secondaires en C27 et C29 s'est révélée plus délicate que prévue.

Dans un premier temps, nous avons mis en œuvre une réaction classique de méthylation d'alcools secondaires, ayant donné de bons résultats lors de la synthèse de l'hexade C7-C15 (*cf.* Chapitre 3) et décrite dans la littérature sur des substrats comportant un motif lactonique, *i.e.* par action du triflate de méthyle en présence d'une amine encombrée, la di(*t*-butyl)méthylpyridine (DTBMP).¹⁰⁸

Ainsi, par exemple, Sherman obtient l'éther méthylique **212**, à partir de l'alcool correspondant **211**, avec un rendement de 81% (Schéma 113). Pour cette réaction de méthylation, l'action de l'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent ou du tétrafluoroborate de triméthylxonium, en présence du 1,8-*bis*(diméthylamino)naphtalène, n'a pas permis de former le produit attendu **212**.

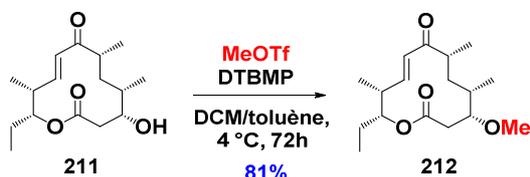
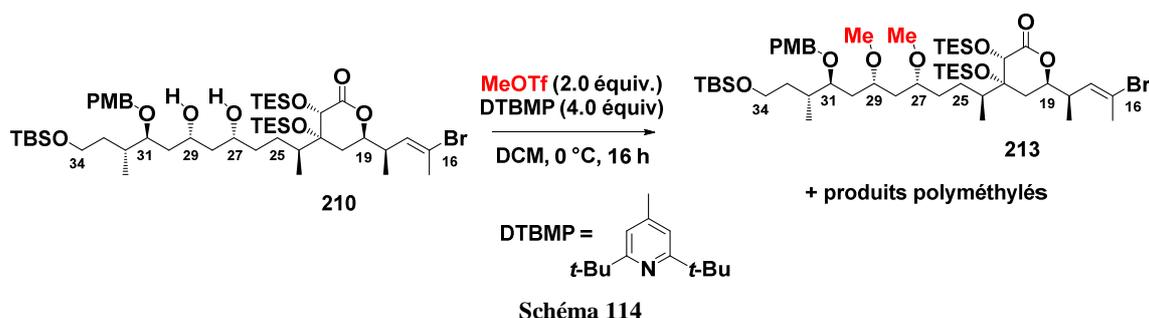


Schéma 113

Cependant, dans notre cas, à partir de **210**, dans ces mêmes conditions, le diéther méthylique attendu **213** est certes bien formé, mais toujours accompagné, en fortes proportions, de produits polyméthylés non séparables, provenant de réactions de méthylation au niveau de la lactone. Il a été montré qu'il y avait rapidement apparition d'un produit monométhylé, mais que la deuxième méthylation affectait systématiquement la lactone (Schéma 114).

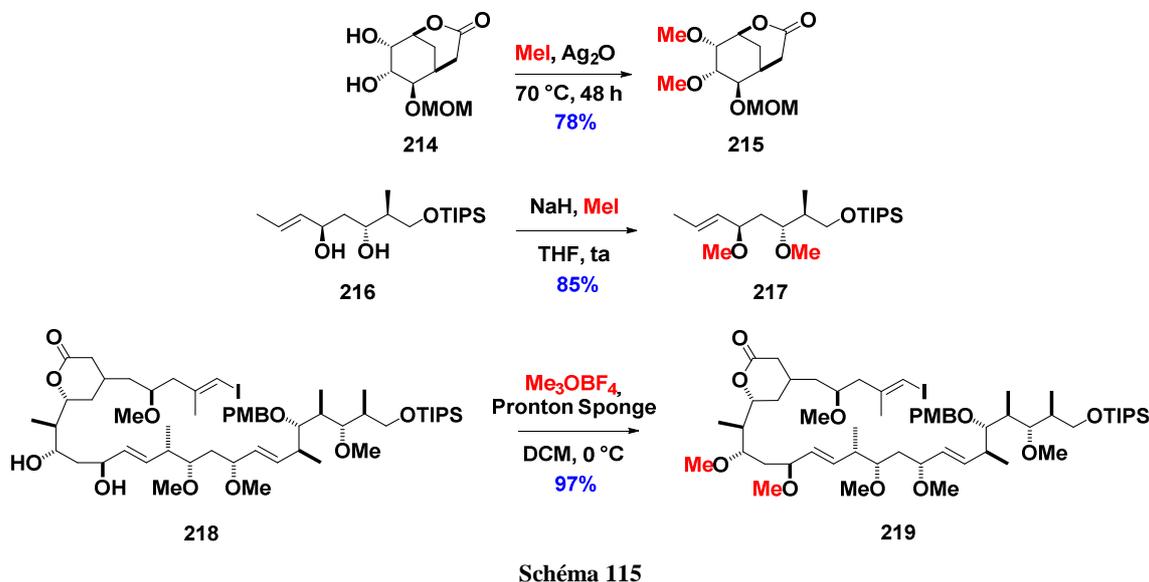
¹⁰⁷ Il faut signaler que les configurations des centres en C27 et C29 **210** n'ont pas été confirmées. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons préféré, étant donné la quantité de matière première dont nous disposons, valider la suite de la synthèse. Il est important de rappeler qu'un seul diastéréoisomère est formé aussi bien à l'issue de la réaction d'aldolisation que de la réduction. De plus, la configuration de ces centres au niveau du produit naturel n'est pas connue.

¹⁰⁸ Douglas, A.; Hansen, A. A.; Koch, D. H. Sherman *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3735-3738.



Nous nous sommes donc orientés vers d'autres réactions de méthylation.

Il était notamment possible de prendre appui sur les exemples décrits ci-dessous, par action d'iodure de méthyle en présence d'oxyde d'argent ou de NaH, ou encore, de tétrafluoroborate de triméthylxonium, en présence du 1,8-bis(diméthylamino)naphthalène. Ainsi, les éthers méthyliques **215**, **217** et **219** ont pu être isolés avec des rendements respectifs de 78%, à partir des diols **214**, **216** et **218**.^{109,110,111}

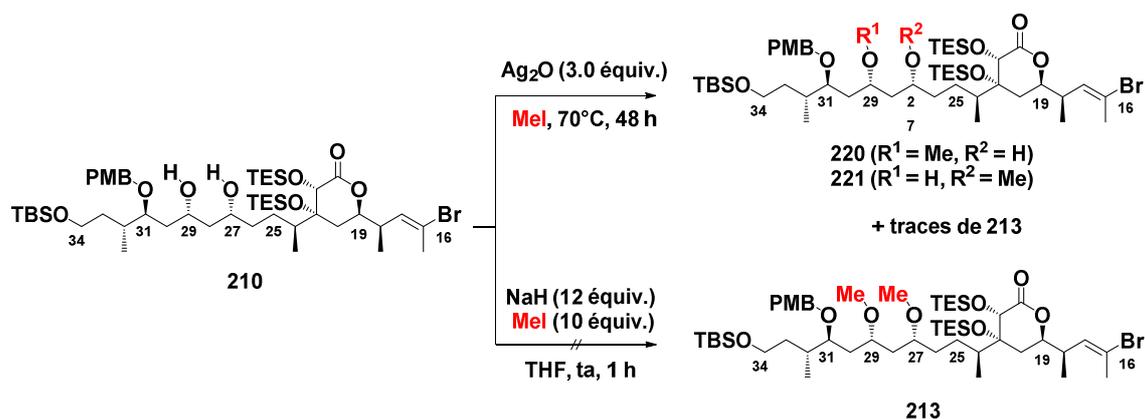


Cependant, en appliquant les deux premiers procédés au diol **210**, soit les deux produits de monométhylation en C27 et C29 **220** et **221**, sont majoritairement formés, accompagnés de traces de diéther méthylique **213**, soit une dégradation complète est observée (Schéma 116).

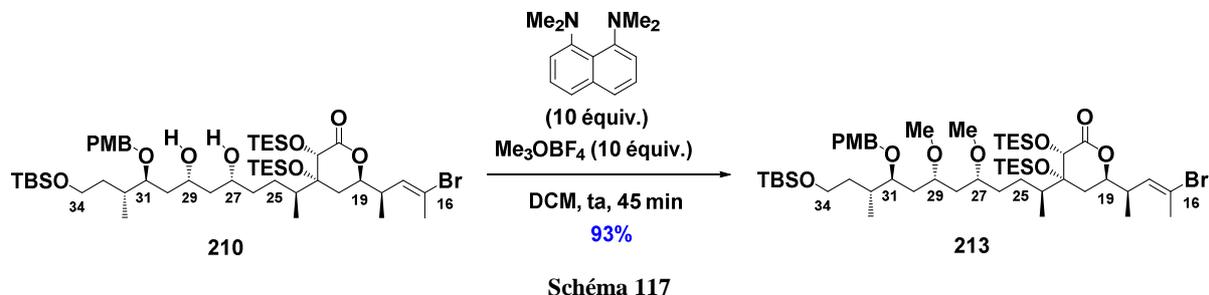
¹⁰⁹ Sulake, R. S.; Lin, H.-H.; Hsu, C.-Y.; Weng, C.-F.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10820-10828.

¹¹⁰ (a) Stockton, K. P.; Greatrex, B. W.; Taylor, D. K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5088-5096. (b) Paterson, I.; Britton, R.; Ashton, K.; Knust, H.; Stafford, J. *PNAS* **2004**, *101*, 11986-11991.

¹¹¹ Paterson, I.; Ashton, K.; Britton, R.; Cecere, G.; Chouraqui, G.; Florence, G. J.; Stafford, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6167-6171.



Par contre, en présence d'un large excès de tétrafluoroborate de triméthylxonium, et de 1,8-*bis*(diméthylamino)naphtalène comme base (Proton Sponge®), en 45 minutes à température ambiante, le produit diméthylé attendu **213** est isolé avec un rendement de 93% (Schéma 117).



À ce stade, il était important de pouvoir régénérer sélectivement l'alcool primaire en C34 pour un couplage ultérieur en C34-C35 par réaction d'oléfination de Julia-Kocienski (*cf.* Schéma 94). De plus, la détermination du stade auquel l'éther de PMB en C31 devait être clivé était délicate. La déprotection sélective de cet alcool devait être réalisée avant le couplage final de Suzuki-Miyaura en C15-C16, pour que l'étape ultime de déprotection soit optimale (c'est-à-dire qu'il ne reste plus qu'à cliver des liaisons éthers silylés et ester diéthylsilyle). Cette déprotection pouvait donc avoir lieu dès à présent sur le fragment C16-C34 ou après le couplage en C34-C35 (Schéma 118).

Une première séquence réactionnelle en trois étapes a été entreprise consistant à cliver l'éther de PMB du composé **213** par action de DDQ (avec un rendement de 88%), puis à protéger l'alcool libre ainsi formé sous forme d'éther de TBS (rendement de 96%) et enfin à régénérer l'alcool primaire en C34 en présence de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$. Ces dernières conditions se sont révélées particulièrement sélectives, permettant un accès à l'alcool **222** comprenant toujours les fonctions éthers silylés en C21, C22 et C31, avec un rendement non optimisé de 60%.

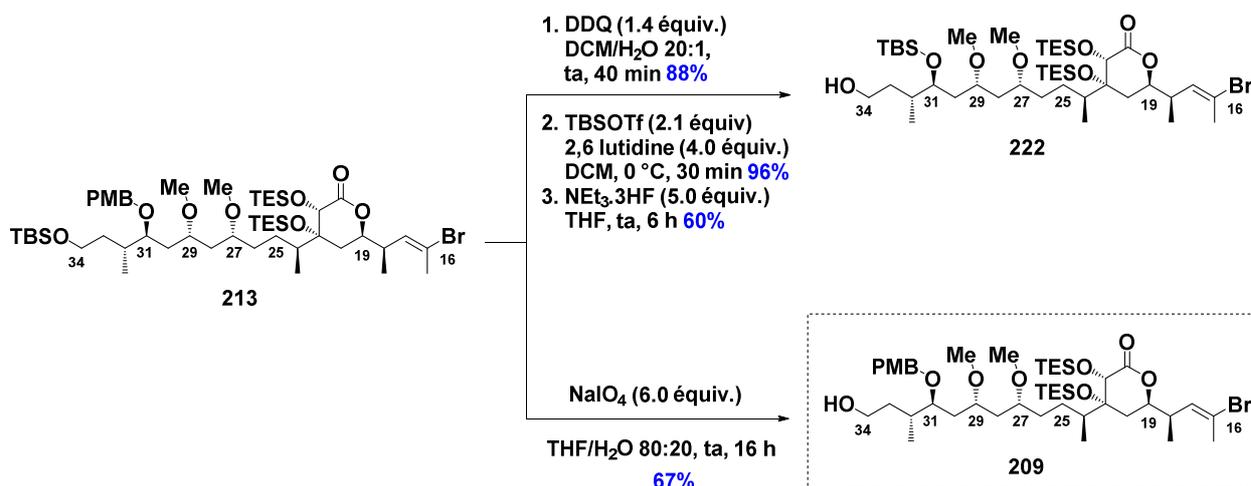


Schéma 118

En parallèle, nous avons voulu tester, directement sur le composé **213**, une réaction de clivage d'éthers silylés de type TES et TBS décrite par Yin puis Menche, par le périodate de sodium en excès, dans un mélange THF/H₂O.¹¹² Après une nuit à température ambiante, nous avons constaté la formation de l'alcool primaire **209** attendu, comportant encore les éthers silylés en C21 et C22 avec un rendement de 67%. Il est à noter que nous avons préféré ne pas aller à complétion (conversion non totale), afin d'éviter toute dégradation. Cette réaction pourrait cependant être encore optimisée.

2.7. Conclusion

L'ambition de ce travail consistait à valider le couplage de la lactone C' en C27 par réaction d'aldolisation, et à synthétiser le fragment C16-C34.

N'ayant pas connaissance de la configuration des quatre centres asymétriques en C27, C29, C31 et C32, nous avons choisi d'élaborer un enchainement *anti-anti-syn* à cet endroit, par réaction d'aldolisation asymétrique selon Paterson puis réduction de la cétone en C29 par transfert de chiralité.

À l'issue de cette étude, deux fragments C16-C34 **D'** ont pu être isolés. Tous les deux comportent bien une fonction alcool libre en C34 (pour un couplage ultérieur avec le fragment **E**), mais l'un (**209**) a conservé l'éther de PMB en C31 alors que l'autre (**222**) est caractérisé par un groupe éther de silyle (TBS) en cette même position. Les rendements globaux respectifs sont de 8,3% (pour dix-neuf étapes) et 6,3% (pour vingt-et-une étapes).

3. Vers la synthèse d'un diastéréoisomère de l'hémicalide

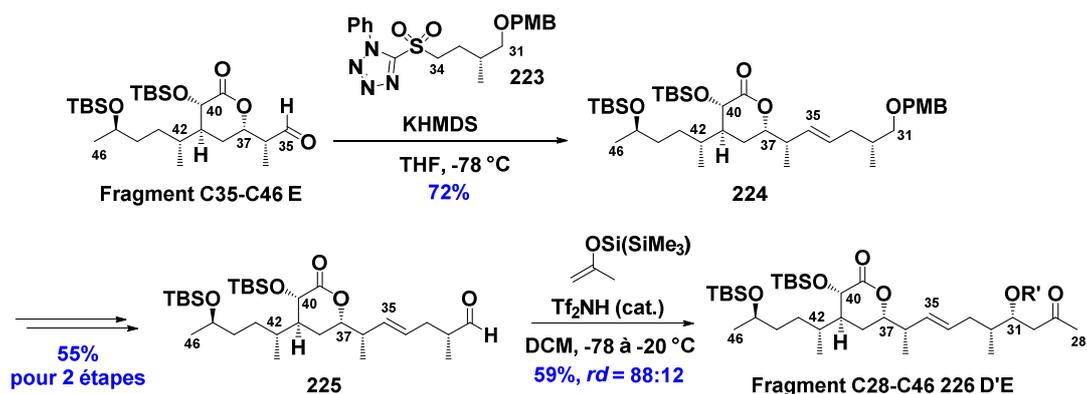
Nous nous sommes ensuite tournés vers la synthèse totale d'un diastéréoisomère de l'hémicalide.

¹¹² (a) Wang, M.; Li, Yin, D.; Liang, X.-T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8727-8729. (b) Lia, J.; Menche, D. *Synthesis* **2009**, 11, 1904-1908.

3.1. Stratégie de synthèse

L'ensemble des travaux que nous avons réalisé jusqu'à présent, nous a permis de disposer des fragments C1-C15 **AB** et C16-C34 **C'D'**, ainsi que de valider le couplage de Suzuki-Miyaura en C15-C16, lors de la synthèse de la sous-unité C1-C27 **ABC'**.

En parallèle, nos partenaires ont mis au point la synthèse de la lactone C35-C46 **E** ainsi que celle du fragment C28-C46 **226 D'E**. Cette dernière synthèse inclut, notamment, une réaction d'oléfination de Julia-Kocienski, pour établir la double liaison C34-C35 de configuration (*E*), entre la lactone **E** et la sulfone C31-C34 **223** et accéder à l'alcène **224**. Puis, une réaction d'aldolisation de Mukaiyama, appliquée à l'aldéhyde **225**, en utilisant l'éther de *tris*(triméthylsilyl)silyle et une catalyse acide, a permis de former la méthylcétone C28-C46 **226 D'E** (Schéma 119).¹¹³



Signalons que cette méthylcétone **226** est instable (élimination facile du silanol), et pourra donc difficilement être engagée dans une nouvelle réaction d'aldolisation pour un couplage en C27-C28 avec la lactone C16-C27 **183 C'**.

À ce stade, néanmoins, l'ensemble des couplages étant validé, nous nous sommes tournés vers la synthèse d'un diastéréoisomère de l'hémicalide. La stratégie comprendra une réaction d'oléfination de Julia-Kocienski pour réunir les fragments C16-C34 **C'D'** et C35-C46 **E**, puis un couplage final de Suzuki-Miyaura en C15-C16 entre les sous-unités **AB** et **C'D'E** (Schéma 120).

¹¹³ Specklin, S.; Boissonnat, G.; Lecourt, C.; Sorin, G.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J.; Sautel, F.; Massiot, G.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2446-2449.

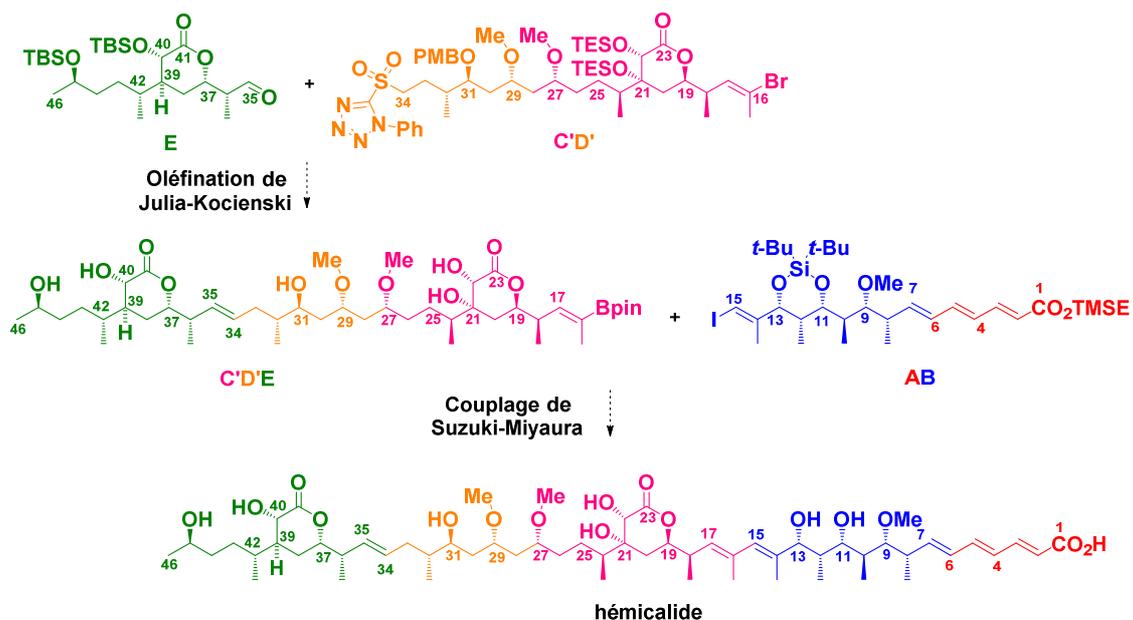


Schéma 120

3.2. Synthèse du fragment C35-C46 E

Pour les besoins de la synthèse, nous avons été obligés d'élaborer à nouveau la sous-unité C35-C46 E, selon la stratégie mise au point par nos partenaires.¹¹³

Cette synthèse comprend trois étapes-clés :

- L'addition conjuguée du vinylboronate **228** préparé à partir de l'alcool commercial (*R*)-**197** en deux étapes, sur la lactone insaturée **227**, issue de l'ester de Roche (*S*)-**4** en six étapes,
- L'hydroxylation en α du groupe carbonyle de la lactone **229** ainsi obtenu, en présence de l'oxaziridine de Davis **230**,
- Puis l'hydrogénation diastéréosélective de la double liaison trisubstituée du composé **231** par le catalyseur de Crabtree, pour contrôler respectivement les centres C39, C40 et C42 de la lactone **232**.

Enfin, quelques transformations fonctionnelles, permettent l'élaboration de l'aldéhyde E.

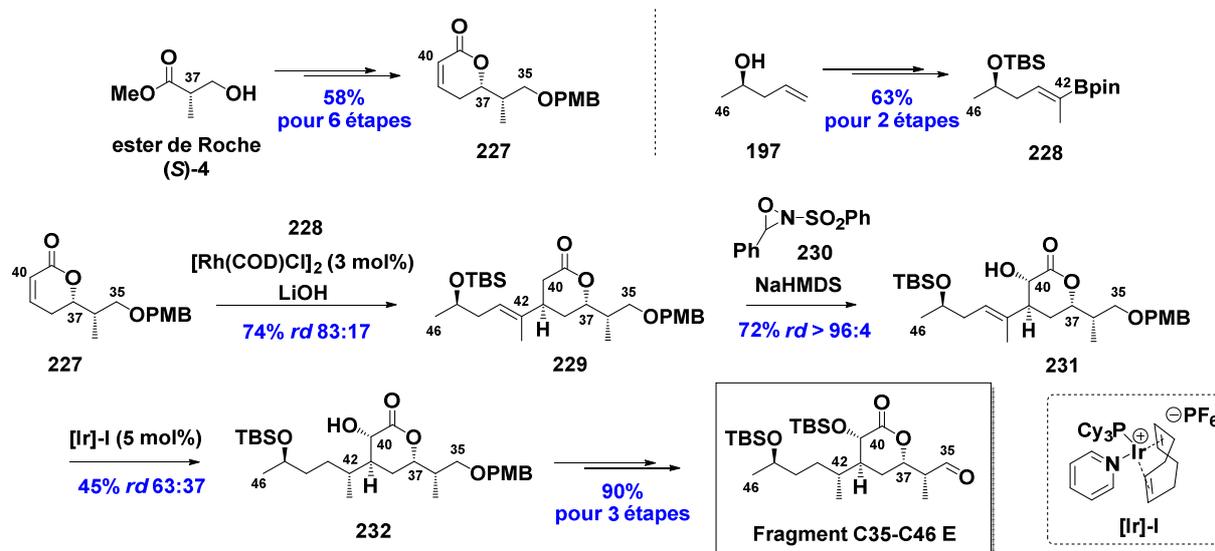


Schéma 121

Le fragment C35-C46 E a été obtenu en douze étapes avec un rendement global de 12,5% pour la séquence réactionnelle la plus longue (à partir de l'ester de Roche (S)-4).

3.3. Formation de la sulfone C'D'

Afin de synthétiser la phényltétrazolsulfone C'D', l'alcool primaire 209 a tout d'abord été transformé en sulfure 234 correspondant, par réaction avec le phényltétrazolthiol 233, dans les conditions de Mitsunobu, avec un rendement de 93%. Puis, une oxydation en sulfone C'D' a été réalisée par l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) avec un rendement non optimisé de 66% (dû à une conversion incomplète), après 24 h à température ambiante (Schéma 122).¹¹⁴

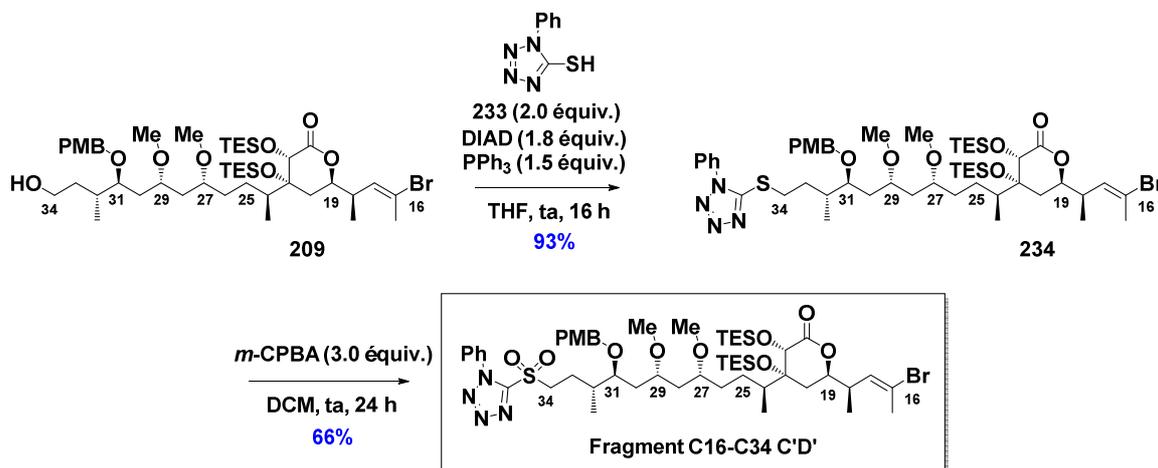


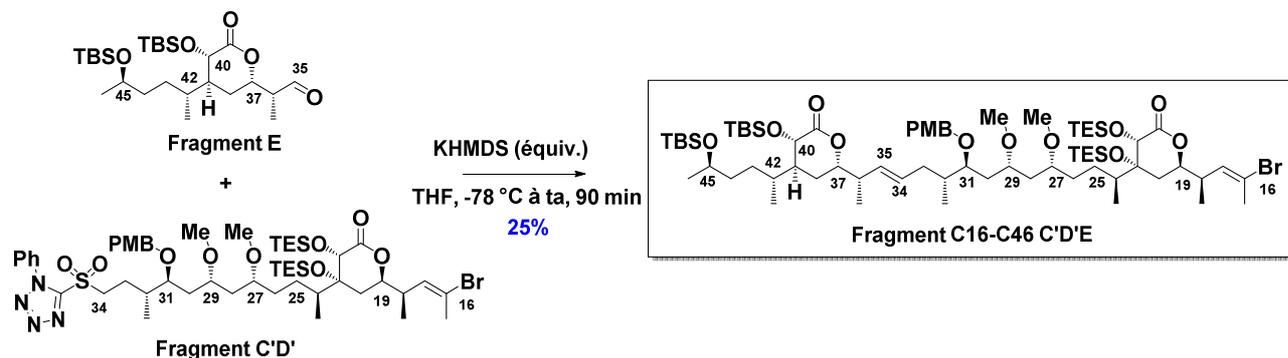
Schéma 122

3.4. Couplage en C34-C35 par oléfinatation de Julia-Kocienski

Un premier essai de couplage en C34-C35 par oléfinatation de Julia-Kocienski, a été effectué (sur une échelle de 14 μ mol), après déprotonation de la sulfone C'D' par KHMDS, en conditions de Barbier [les trois partenaires (un équivalent chacun), *i.e.* la sulfone C'D', l'aldéhyde E et la base, ont

¹¹⁴ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* 1997, 26-28.

été mis en réaction simultanément]. L'oléfine C16-C46 (*E*)-C'D'E attendue a ainsi pu être isolée avec un rendement très encourageant de 25%. Cette réaction est sans aucun doute largement optimisable sur une plus grande échelle, et en observant notamment un gradient de température plus adapté.

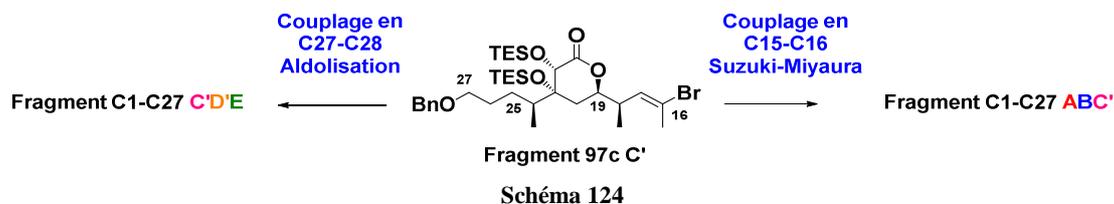


Nous avons réussi, sur une petite échelle, à valider la réaction de couplage en C34-C35, et donc à former le fragment C16-C46 C'D'E en vingt-deux étapes avec un rendement global de 1,3% pour la séquence réactionnelle la plus longue.

Par manque de matières premières, nous n'avons pu mettre en œuvre le couplage final de Suzuki-Miyaura en C15-C16.

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons pu valider dans un premier temps, les réactions de couplage en C16 et en C27 autour de la lactone **97c C'** (Schéma 124).



En C16, un couplage de Suzuki-Miyaura avec l'iodure vinylique **AB**, a autorisé un accès au fragment C1-C27 **ABC'**, correspondant à un des deux diastéréoisomères de l'hémicalide, à ce niveau (Schéma 125).

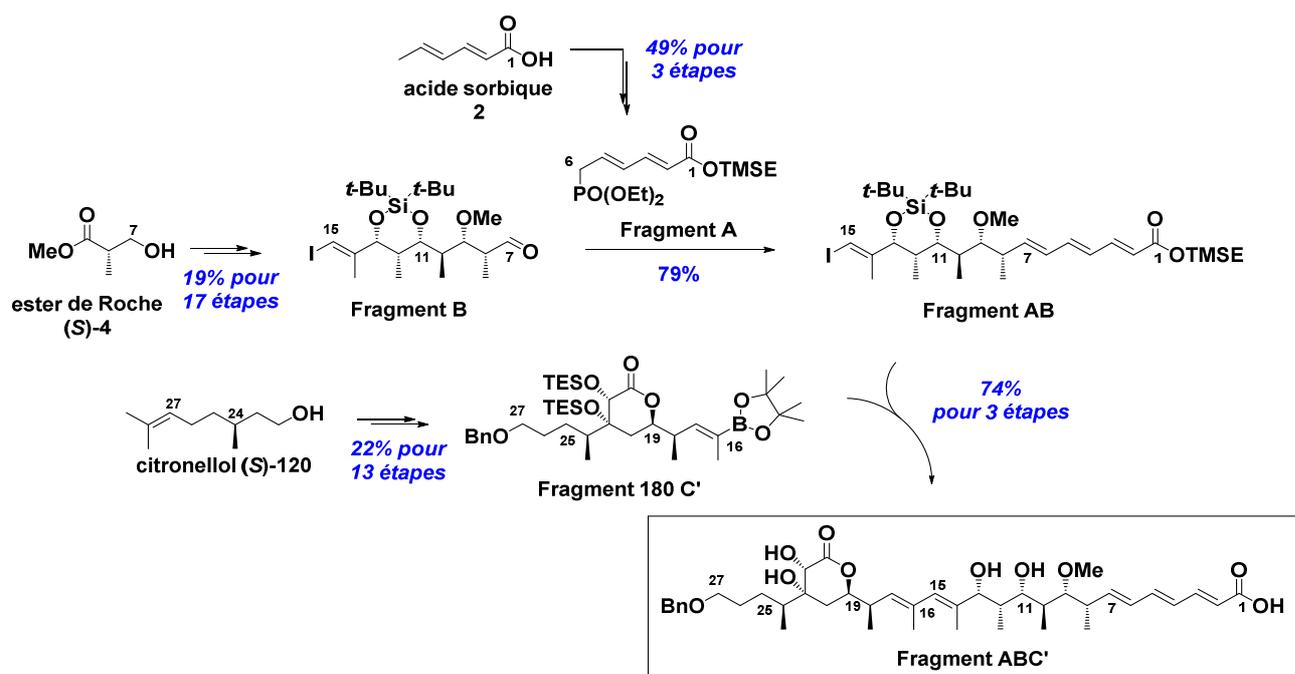


Schéma 125

Une très bonne corrélation RMN entre ce fragment et l'hémicalide a été observée. D'autre part, des essais biologiques sont en cours dans les laboratoires Pierre Fabre.

En C27, une réaction d'aldolisation entre l'aldéhyde **183**, correspondant à la lactone C' et la méthylcétone C28-C34 **190 D'**, a permis un excellent contrôle de type 1,5-*anti*, au niveau du centre C27 de l'aldol **191** (rendement de 80%, rd > 95:5).

Ce couplage validé, nous nous sommes alors tournés vers l'étude de la réaction d'oléfination de Julia-Kocienski.

Le précurseur de cette réaction C'D' a été obtenu après réduction par transfert de chiralité 1,3 de la cétone en C29, puis méthylation des deux fonctions alcools en C27 et C29, suivie de la régénération sélective de l'alcool en C34 et de sa transformation en sulfone.

Un premier essai de couplage en C34-C35 a pu être réalisé sur très petite échelle, permettant d'isoler le fragment C16-C46 C'D'E avec un rendement non optimisé de 25% (Schéma 126).

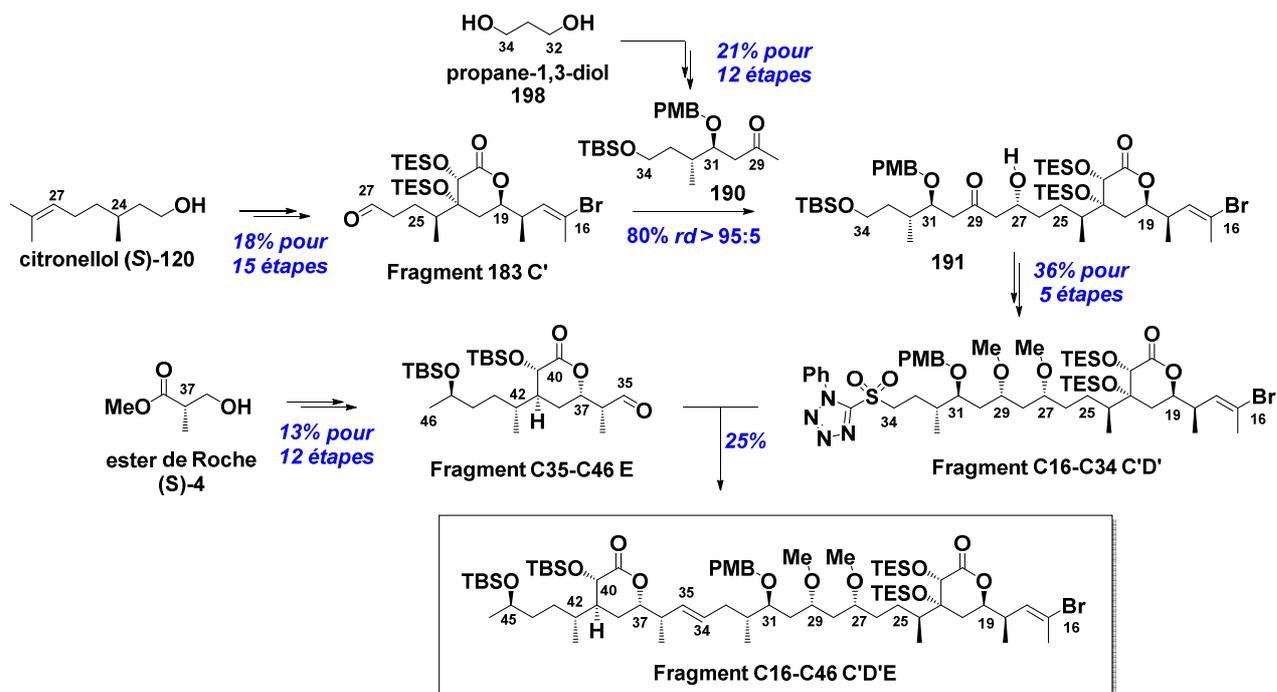


Schéma 126

Il est important de signifier, que par couplages en C27-C28 par réaction d'aldolisation, puis en C34-C35 par réaction d'oléfination de Julia-Kocienski, nous avons pu élaborer le fragment C16-C46 C'D'E. À ce stade, il ne restait plus qu'à réaliser un couplage de Suzuki-Miyaura en C15-C16 pour conduire à la synthèse d'un diastéréoisomère de l'hémicalide.

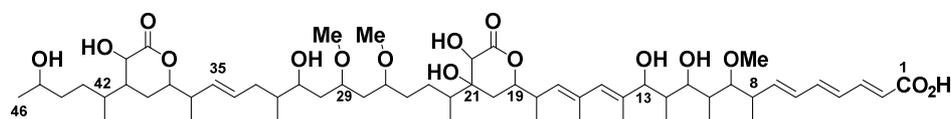
Malheureusement, dans le temps imparti pour ce travail de thèse, cette dernière réaction de couplage n'a pu être effectuée.

Un travail important de formation de ces fragments à plus grande échelle est en cours au laboratoire.

CONCLUSION GENERALE

Le cancer étant aujourd'hui une des premières causes de mortalité dans le monde, un travail de recherche conséquent a été mis en œuvre au cours des dernières décennies, pour développer de nouveaux composés pour la chimiothérapie. Les organismes marins constituent une source récente et particulièrement prometteuse, de molécules à activité antiproliférative. C'est pourquoi, notre laboratoire, en collaboration avec les laboratoires Pierre Fabre et l'ESPCI, s'est intéressé à l'hémicalide.

Isolé en très faible quantité d'une éponge, ce métabolite d'origine marine, montre une activité cytotoxique puissante, associée à un mécanisme d'action original. Structuellement, ce polycétide comporte un squelette de 46 carbones avec 21 centres asymétriques. Il est caractérisé par, en autres, deux motifs δ -lactoniques, et un acide triénique terminal (Figure 38).



hémicalide

Figure 38

Ce travail de thèse visait la synthèse totale de l'hémicalide ou d'un stéréoisomère par mise en œuvre d'une stratégie à la fois convergente et flexible.

Des travaux antérieurs réalisés par l'ESPCI et notre laboratoire, avaient notamment permis une première détermination de nombreux centres asymétriques, ainsi qu'une approche synthétique des deux sous-unités C1-C25 et C34-C46, selon une première stratégie basée notamment sur une déconnexion en C25-C26 (**Stratégie 1**) (Figure 39).

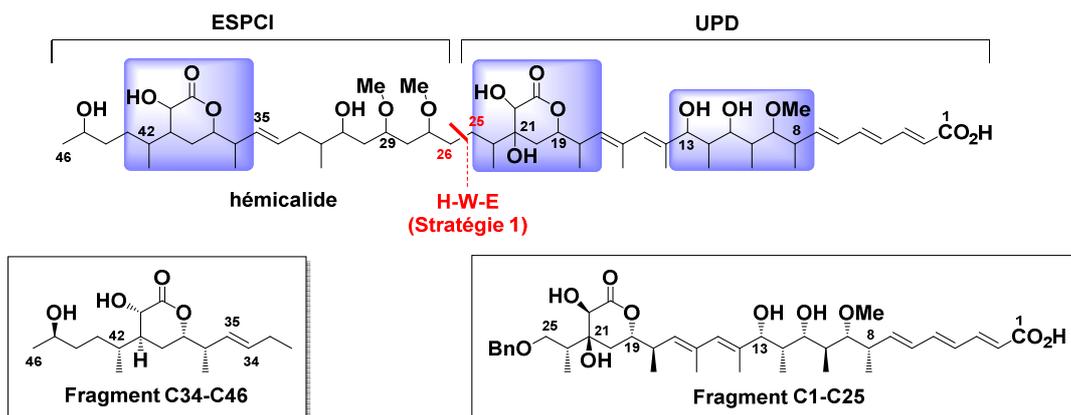


Figure 39

En 2013, un financement ANR (ANR Amical) nous a permis de poursuivre l'ensemble des travaux, en partenariat avec des chimistes organiciens de l'ESPCI [Guillaume Boissonnat (étudiant en thèse) et les Drs Christophe Meyer et Pr. Janine Cossy] et les laboratoires Pierre Fabre (Drs Georges Massiot et François Sautel). Pour accéder à une synthèse totale de l'hémicalide, une nouvelle stratégie a été proposée, s'appuyant sur une déconnexion en C27-C28 (**Stratégie 2**). Dans le cadre de cette

stratégie convergente et modulable, cinq fragments ont été définis : les fragments C1-C6 **A**, C7-C15 **B**, C16-C27 **C'**, C28-C34 **D'** et C35-C46 **E**. Ces différents segments pourront être reliés par réaction d'oléfination en C6-C7 et C34-C35, par réaction d'aldolisation en C27-C28 et par couplage final de Suzuki-Miyaura en C15-C16.

Globalement, la synthèse du fragment C28-C46 a été prise en charge par Guillaume Boissonnat (ESPCI) et celle du fragment C1-C27 par moi-même (Schéma 127).

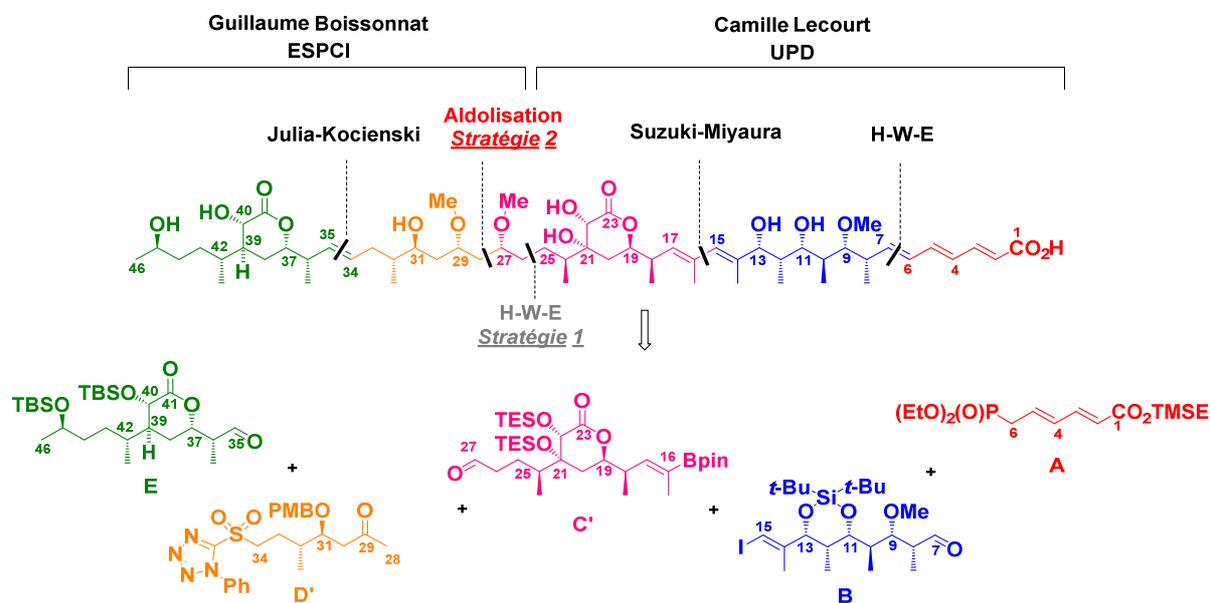


Schéma 127

Mes travaux de thèse ont consisté, après avoir validé les configurations relatives du motif δ -lactonique central, à synthétiser le fragment C16-C27 **C'** incluant cette lactone, puis à réaliser les réactions de couplage en C16 et C27, pour accéder aux sous-unités C1-C27 **ABC'** et C16-C46 **C'D'E**.

Détermination des configurations relatives du motif δ -lactonique central

Dans un premier temps, suite à une ambiguïté quant à la détermination des configurations relatives des cinq centres asymétriques du motif δ -lactonique central, nous avons entrepris la synthèse de la lactone C16-C25 *ent-42a*, diastéréoisomère de **42b** précédemment élaborée, selon une stratégie de synthèse similaire. Ce travail a permis de valider définitivement les configurations de cette sous-unité, en accord avec les travaux récents de Paterson et Goodman (Figure 40).

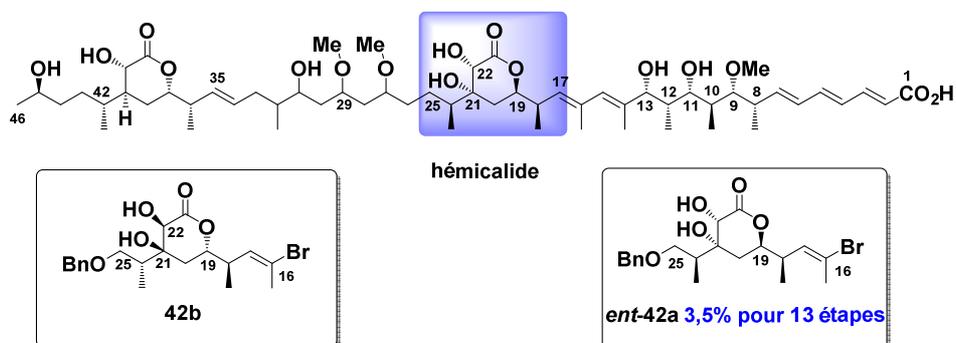
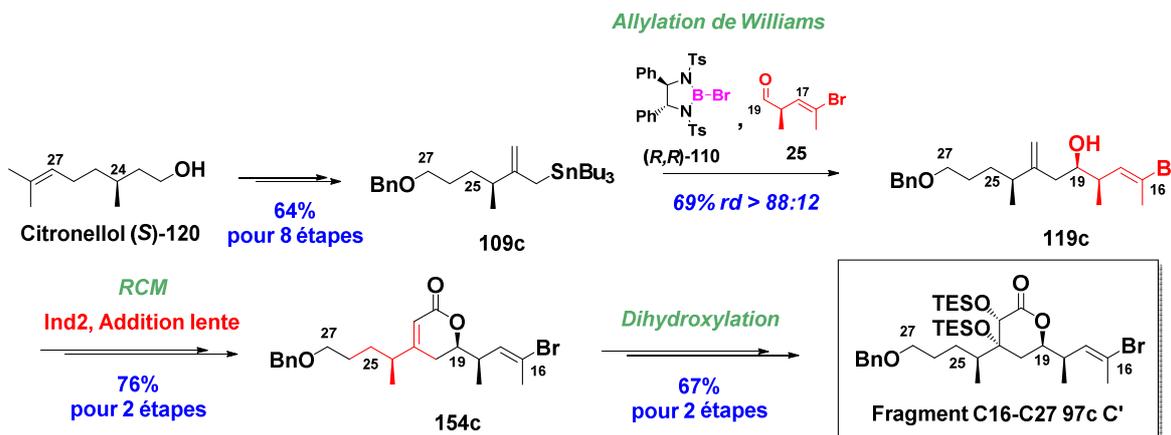


Figure 40

Synthèse du motif δ -lactonique central C16-C27

Le fragment C16-C27 97c C' a été élaboré en treize étapes à partir du citronellol (S)-120 avec un rendement global de 22,4%.

Cette synthèse comprend trois étapes-clés : une réaction d'allylation asymétrique de l'aldéhyde **25** avec l'allylétain **109c**, selon Williams, permettant la mise en place du centre en C19 au niveau de l'alcool homoallylique **119c**, une réaction de fermeture de cycle par métathèse par addition lente du catalyseur de Nolan **Ind2**, et enfin une réaction de dihydroxylation de la lactone α,β -insaturée ainsi obtenue **154c** (Schéma 128).



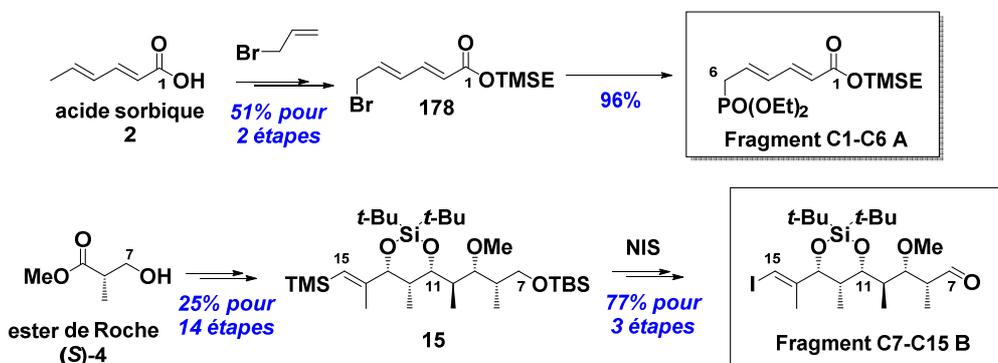
Nous avons ensuite étudié les couplages en C16 et C27, autour du fragment **97c C'**.

Synthèse du fragment C1-C27

Pour ce faire, il a été nécessaire de synthétiser à nouveau, les fragments **A** et **B** selon les séquences mises au point lors des travaux antérieurs (Schéma 129).

Le fragment C1-C6 **A** a été préparé en trois étapes à partir de l'acide sorbique **2** avec un rendement global de 49,4%.

La synthèse du fragment C7-C15 **B** a été réalisée en dix-sept étapes à partir de l'ester de Roche (S)-4 avec un rendement global de 19,2%, pour la séquence réactionnelle la plus longue.



Le fragment C1-C27 ABC' a été obtenu en 22 étapes avec un rendement global de 10,9%, pour la séquence réactionnelle la plus longue.

L'élaboration de ce fragment a fait intervenir un premier couplage en C6-C7 entre les enchaînements **A** et **B** par oléfination de H-W-E, puis une réaction de Suzuki-Miyaura en C15-C16, avec d'excellents rendements (Schéma 130).

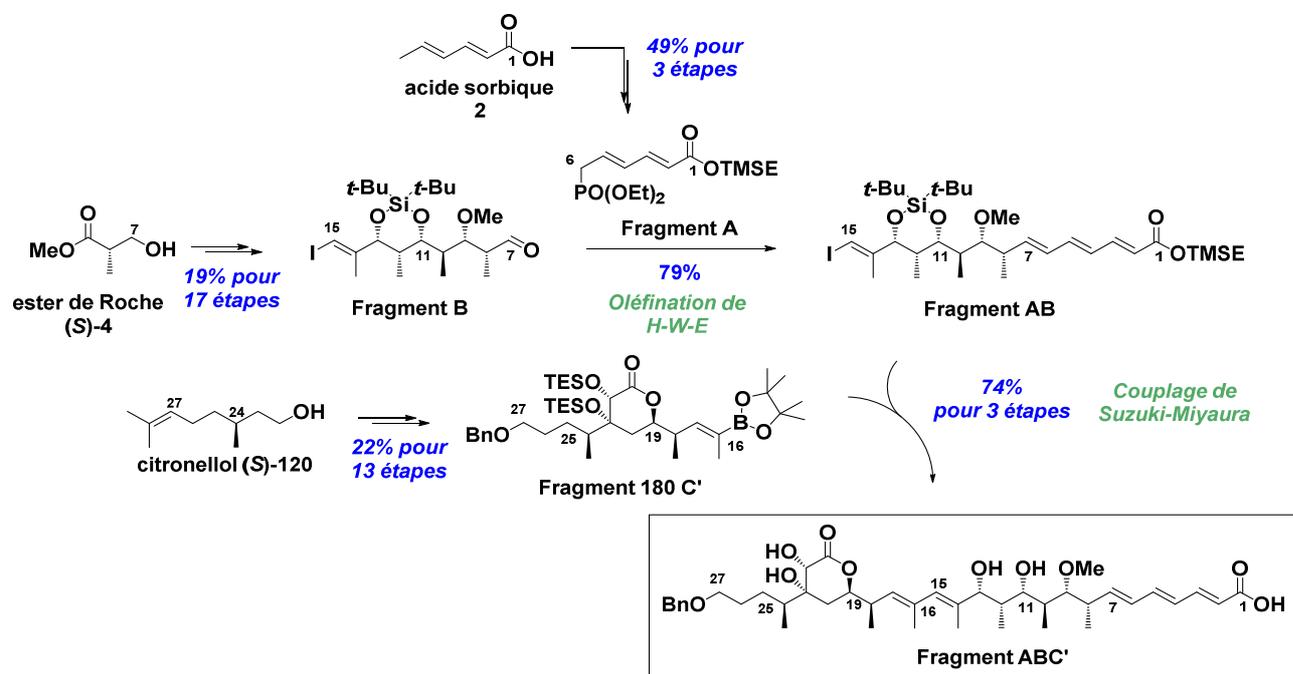


Schéma 130

Synthèse du fragment C16-C34

Tout d'abord, le fragment C28-C34 190 D' a été formé en douze étapes à partir du propane-1,3-diol 198 avec un rendement global de 20,9% selon la stratégie mise au point par nos partenaires de l'ESPCI.

La préparation de cette méthylcétone **190** a été réalisée en mettant en œuvre une réaction asymétrique de Sharpless et une ouverture sélective de cet époxyde par méthylation, afin d'installer les deux centres asymétriques en C31 et C32 (Schéma 131).

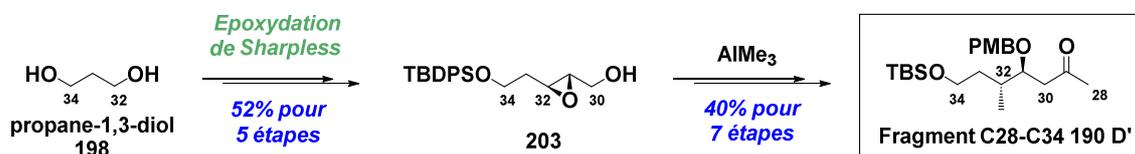


Schéma 131

Le fragment C16-C34 209 C'D' a ensuite été formé en douze étapes à partir du citronellol (S)-120 avec un rendement global de 8,5%, pour la séquence réactionnelle la plus longue.

Cette synthèse fait intervenir une réaction d'aldolisation entre l'aldéhyde **183**, correspondant à **C'** et la méthylcétone **190 D'**, avec un bon rendement (80%) et une excellente sélectivité ($rd = 95:5$). Il est à noter que la fonctionnalisation de l'aldol ainsi obtenu, a nécessité une importante optimisation pour accéder à **209** (Schéma 132).

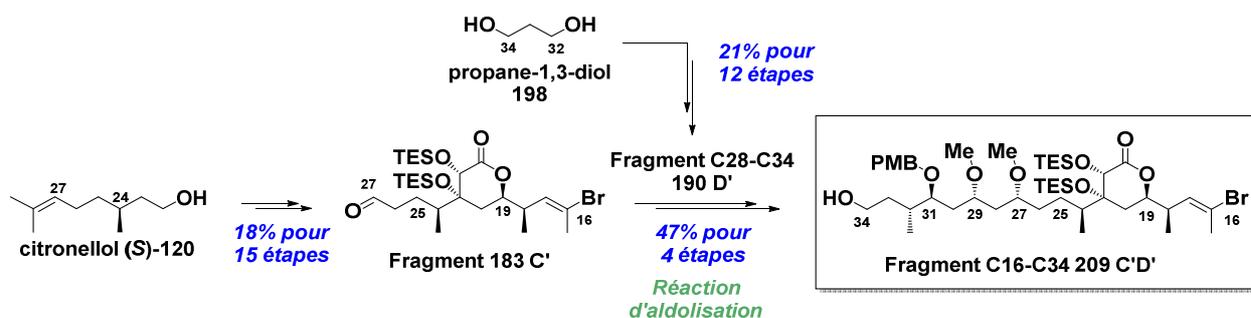


Schéma 132

Synthèse du fragment C16-C46

Au préalable, le fragment C35-C46 E a été élaboré en douze étapes avec un rendement global de 12,5%, pour la séquence réactionnelle la plus longue, selon le protocole décrit par nos partenaires.

Les différents centres asymétriques en C37, C39, C40 et C42, ont été mis en place par, respectivement, réaction d'allylation, addition 1,4, hydroxylation et enfin réduction stéréosélectives (Schéma 133).

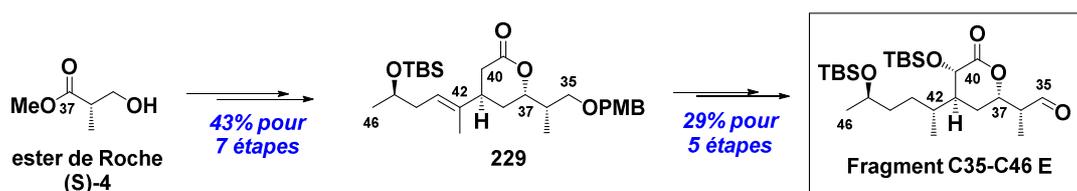


Schéma 133

Le fragment C16-C46 C'D'E a été obtenu en 22 étapes avec un rendement global de 1,3% (sur petite échelle), pour la séquence réactionnelle la plus longue.

Après installation de la sulfone en C34, une réaction d'oléfination de Julia-Kocienski réalisée à petite échelle (14 μ mol), a conduit à la formation de la double liaison C34-C35 (E) (Schéma 134).

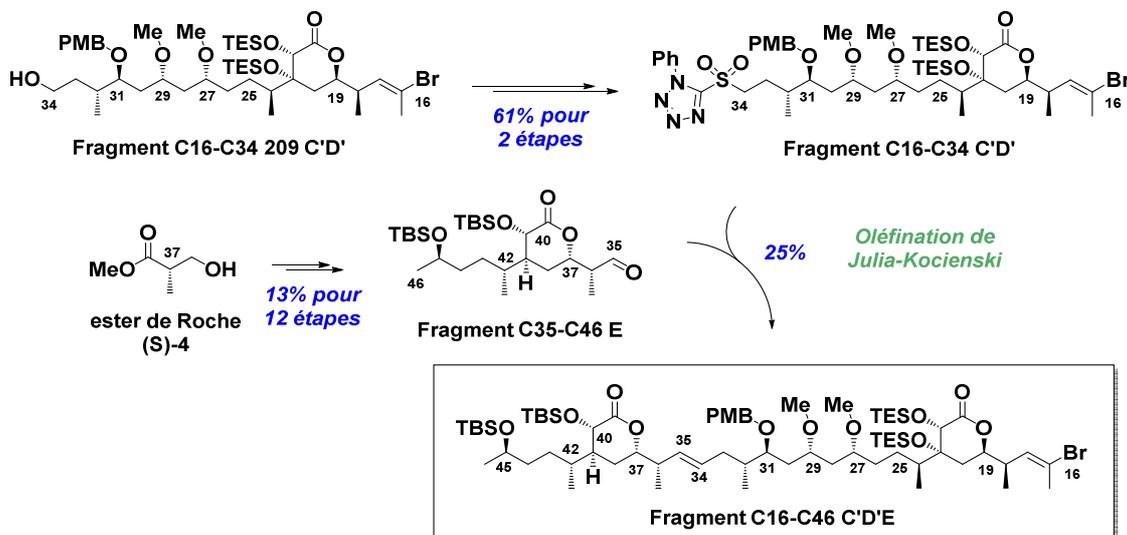


Schéma 134

Au final, au cours de ce travail de thèse, à l'issue de l'élaboration des fragments **A**, **B**, **C'**, **D'** et **E**, les fragments C1-C27 **ABC'** et C16-C46 **C'D'E** ont été élaborés.

En vue de la synthèse totale de l'hémicalide, la stratégie retenue consistera à réaliser un dernier couplage entre le fragment **C'D'E** et la sous-unité **AB** par réaction de Suzuki-Miyaura, déjà validée lors de la synthèse du fragment C1-C27.

L'ultime étape de déprotection, qui peut sembler triviale, a été largement optimisée dans ces travaux de thèse (lors de la formation du segment **ABC'**), pour des clivages d'éthers ou d'ester silylés. Il sera donc primordial de transformer l'éther de PMB en C31, en éther de silyle, au cours des dernières étapes de la synthèse.

La flexibilité de cette voie de synthèse pourra permettre l'accès à d'autres diastéréoisomères de l'hémicalide, ainsi qu'à des analogues, pour une meilleure compréhension du mécanisme d'action.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ (a) Gerwick, W. H.; Moore, B. S. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 85-98. (b) Schumacher, M.; Kelkel, M.; Dicato, M.; Diederich, M. *Molecules* **2011**, *16*, 5629-5646. (c) Hong, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10204-10212. Pour des revues récentes, voir : (d) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 237-323. (e) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 116-211.
- ² (a) Towle, M. J.; Salvato, K. A.; Budrow, J.; Wels, B. F.; Kuznetsov, G.; Aalfs, K. K.; Welsh, S.; Zheng, W.; Seletsk B. M.; Palme, M. H.; Habgood, G. J.; Singer, L. A.; Dipietro, L. V.; Wang, Y.; Chen, J. J.; Quincy, D. A.; Davis, A.; Yoshimatsu, K.; Kishi, Y.; Yu, M. J.; Littlefield, B. A. *Cancer Res* **2001**, *61*, 1013-1021. (b) Jackson, K. L.; Henderson, J. A.; Phillips A. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3044-3079.
- ³ Vuillet-A-Ciles, H.; Lagarde, A.; Buxeraud, J. *Actualités pharmaceutiques* **2014**, *540*, 16-24.
- ⁴ Cheeseman, I. M.; Desai, A. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2008**, *9*, 33-46.
- ⁵ Kollman, J. M.; Merdes, A.; Mourey, L.; Agard, D. A. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2011**, *12*, 709-721.
- ⁶ Les tubulines sont des protéines globulaires présentes dans toutes les cellules d'eucaryotes. Il en existe cinq types distincts avec les tubulines α , β , γ , δ et ϵ . Les tubulines α et β sont les plus communes et existent principalement sous forme d'hétérodimères dans lesquels l'extrémité correspondant à la sous-unité α est chargée négativement et celle correspondant à l'extrémité β est chargée positivement.
- ⁷ Schatten, H.; Sun, Q.-Y. *Molecular Human Reproduction* **2009**, *15*, 531-538.
- ⁸ Chez les humains, il existe deux principales isoformes de tubuline γ : TUBG1 et TUBG2. Bien que ces deux isoformes soient très proches, il a été montré que seule la forme TUBG1 serait impliquée dans la mitose et correspondrait réellement à la tubuline γ conventionnelle.
- ⁹ Kollman, J. M.; Polka, J. K.; Zelter, A.; Davis, T. N.; Agard, D. A. *Nature* **2010**, *466*, 879-883.
- ¹⁰ (a) Negi, A. S.; Gautam, Y.; Alam, S.; Chanda, D.; Luqman, S.; Sarkar, J.; Khan, F.; Konwar, R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, *23*, 373-389. (b) Dumontet, C.; Jordan, M. A. *Nature Reviews Drug Discovery* **2010**, *9*, 790-803. (c) Barbier, P.; Tsvetkov, P. O.; Breuzard, G.; Devred, F. *Phytochemistry Reviews* **2014**, *13*, 157-169.
- ¹¹ (a) Friesen, D. E.; Barakat, K. H.; Semenchenko, V.; Perez-Pineiro, R.; Fenske, B. W.; Mane, J.; Wishart, D. S.; Tuszyński, J. A. *Chem Biol Drug Des* **2012**, *79*, 639-652. (b) Cala, O.; Remy, M.-H.; Guillet, V.; Merdes, A.; Mourey, L.; Milon, A.; Czaplicki, G. *Plos One* **2013**, *8*, e63908.
- ¹² Fleury, E. *Thèse Université Paris-Descartes*, **2009**.
- ¹³ (a) Fleury, E.; Sorin, G.; Prost, E.; Pancrazi, A.; Sautel, F.; Massiot, G.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 855-864. (b) Sorin, G.; Fleury, E.; Tran, C.; Prost, E.; Molinier, N.; Sautel, F.; Massiot, G.; Specklin, S.; Meyer, C.; Cossy, J.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4734-4737.
- ¹⁴ Matsumori, N.; Murata, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12229-12238.
- ¹⁵ Les analyses ont été effectuées dans des tubes capillaires contenant 0.4 mg de produit naturel dans 160 μ L de méthanol- d_4 , ce qui correspond à une concentration de 2.3 mM.
- ¹⁶ Fleury, E.; Lannou, M.-I.; Bistri, O.; Massiot, G.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4992-5001.
- ¹⁷ (a) Hoffmann, R. W.; Weidmann, U. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3980-3992. (b) Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2076-2078. (c) Kobayashi, Y.; Czechtizky, W.; Kishi, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 93-96.
- ¹⁸ Il a été vérifié par synthèse que l'influence du diène C14-C17 sur l'hexade est comparable à celle du groupement vinylique trisubstitué du modèle **1**.
- ¹⁹ Fleury, E.; Lannou, M.-I.; Bistri, O.; Sautel, F.; Massiot, G.; Pancrazi, A.; Ardisson, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7034-7045.
- ²⁰ Smith, S. G.; Goodman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946-12959. Cette méthode DP4f GIAO sera développée à la fin du chapitre 4.
- ²¹ (a) Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 357-369. (b) Dias, L. C.; Augusto, T.; Perez, C. C.; Steil L. J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 802-812.
- ²² Ce sont les fragments présentés sur ce schéma, dont les configurations absolues sont en accord avec les configurations relatives définies précédemment, qui ont été synthétisés.
- ²³ (a) Colobert, F.; Choppin, S.; Ferreira-Mederos, L.; Obringer, M.; Luengo Arrata, S.; Urbano, A.; Carreno, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4451-4454. (b) Baker, T. M.; Edmonds, D. J.; Hamilton, D.; O'Brien, C. J.; Procter, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5631-5633.
- ²⁴ Cho, C.-G.; Kim W.-S.; Smith, III, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3569-3572.
- ²⁵ Zambrana, J.; Romea, P.; Urpí, F.; Luján, C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8575-8587.
- ²⁶ (a) Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Eade, S. J.; Walter M. W.; Baldwin, J. E.; Moses, J. E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4500-4509. (b) Mori, Y.; Nakamura, M.; Wakabayashi, T.; Mori, K.; Kobayashi, S. *Synlett* **2002**, 601-603. (c) Moses, J. E.; Adlington, R. M.; Rodriguez, R.; Eade, S.; Baldwin, J. E. *Chem. Commun.* **2005**, 1687-1689. (d) Yokokawa, F.; Fujiwara, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1759-1775.
- ²⁷ Sherma, G. V. M.; Cherukupalli, G. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1081-1088.
- ²⁸ (a) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176. Revues récentes concernant la réaction MT : (b) Lozano-Vila, A. M.; Monsaert, S.; Bajek, A.; Verpoort, F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4865-4909. (c) Vougioukalakis, G. C.;

- Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746-1787. (d) Nelson, D. J.; Manzini, S.; Urbina-Blanco, C. A.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10355-10375. (e) Hoveyda, A. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4763-4792.
- ²⁹ Thiel, V.; Wannowius, K.-J.; Wolff, C.; Thiele, C. M.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16403-16414.
- ³⁰ (a) Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3327-3329. (b) Calderon, N. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 127-132.
- ³¹ Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; Oregan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
- ³² Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J., Jr.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
- ³³ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- ³⁴ Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.
- ³⁵ Pour des premières revues à propos de la réaction de métathèse, voir : (a) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 446-452. (b) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2037-2056. (c) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413-4450. (d) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388. (e) Ivin, K. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *133*, 1-16. (f) Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1565-1604. (g) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043. (h) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923. (i) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633. (j) Donohoe, T. J.; Orr, A. J.; Bingham, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2664-2670. (k) Binder, J. B.; Raines, R. T. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2008**, *12*, 767-773.
- ³⁶ Trzaskowski, B.; Grela, K. *Organometallics* **2013**, *32*, 3625-3630.
- ³⁷ Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4954-4955.
- ³⁸ Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2403-2405.
- ³⁹ Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325.
- ⁴⁰ Nelson, D. J.; Manzini, S.; Urbina-Blanco, C. A.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10355-10375.
- ⁴¹ (a) Urbina-Blanco, C. A.; Poater, A.; Lebl, T.; Manzini, S.; Slawin, A. M. Z.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7073-7079. (b) Monsaert, S.; Drozdak, R.; Dragutan, V.; Dragutan, I.; Verpoort, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 432-440.
- ⁴² Nelson, D. J.; Queval, P.; Rouen, M.; Magrez, M.; Toupet, L.; Caijo, F.; Borré, E.; Laurent, I.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Mauduit, M.; Percy, J. M. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 259-264.
- ⁴³ (a) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750. (b) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554.
- ⁴⁴ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- ⁴⁵ White, D. E.; Stewart, I. C.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 810-811.
- Cat Stewart Grubbs:** Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrödi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.
- ⁴⁶ **Phosphines :** Tolman, C. A. *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 313-348. **NHC :** Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841-861.
- ⁴⁷ (a) Conrad, J. C.; Eelman, M. D.; Silva, J. A. D.; Monfette, S.; Parnas, H. H.; Snelgrove, J. L.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1024-1025. (b) Nelson, D. J.; Ashworth, I. W.; Hillier, I. H.; Kyne, S. H.; Pandian, S.; Parkinson, J. A.; Percy, J. M.; Rinaudo, G.; Vincent, M. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13087-13094.
- ⁴⁸ Hinderling, C.; Adlhart, C.; Chen, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2685-2689.
- ⁴⁹ (a) Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6161-6165. (b) Dubberley, S. R.; Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R.; Parvez, M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2658-2664. (c) Leitao, E. M.; van der Eide, E. F.; Romero, P. E.; Piers, W. E.; McDonald, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2784-2794.
- ⁵⁰ (a) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415. (b) Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7961-7968.
- ⁵¹ Thiel, V.; Wannowius, K.-J.; Wolff, C.; Thiele, C. M.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16403-16414.
- ⁵² Bieniek, M.; Michrowska, A.; Usanov, D. L.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806-818.
- ⁵³ Les différents catalyseurs exposés dans ce chapitre ne sont pas classés par ordre chronologique.
- ⁵⁴ (a) Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318-9325. (b) Yao, Q.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 74-75. (c) Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253. (d) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 4787-4790.
- ⁵⁵ Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8029-8036.
- ⁵⁶ Torborg, C.; Szczepaniak, G.; Zielin'ski, A.; Malin'ska, M.; Woz'niak, K.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3188-3190.
- ⁵⁷ Songis, O.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1266-1268.
- ⁵⁸ Berlin, J. M.; Campbell, K.; Ritter, T.; Funk, T. W.; Chlenov, A.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1339-1342.
- ⁵⁹ Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrödi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592.
- ⁶⁰ (a) **RCM:** Chung, C. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2693-2696. **C-H activation:** (b) Hong, S. H.; Chlenov, A.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5148-5151. (c) Vehlouw, K.; Gessler, S.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8082-8085.
- ⁶¹ Kuhn, K. M.; Bourg, J.-B.; Chung, C. K.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5313-5320.

- ⁶² (a) Grisi, F.; Mariconda, A.; Costabile, C.; Bertolasi, V.; Longo, P. *Organometallics* **2009**, *28*, 4988-4995. (b) Costabile, C.; Mariconda, A.; Cavallo, L.; Longo, P.; Bertolasi, V.; Ragone, F.; Grisi, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8618-8629. (c) Peretto, A.; Costabile, C.; Longo, P.; Grisi, F. *Organometallics* **2014**, *33*, 2747-2759.
- ⁶³ Vorfalt, T.; Leuthöfer, S.; Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5191-5194.
- ⁶⁴ (a) Sashuk, V.; Peeck, L. H.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3983-3993. (b) Peeck, L. H.; Plenio, H. *Organometallics* **2010**, *29*, 2761-2766.
- ⁶⁵ Thiel, V.; Wannowius, K.-J.; Wolff, C.; Thiele, C. M.; Plenio, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16403-16414.
- ⁶⁶ (a) Rost, D.; Porta, M.; Gessler, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 5968-5971. (b) Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Zarecki, A.; Kadyrovb, R.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2008**, 6282-6284. (c) Vieille-Petit, L.; Luan, X.; Gatti, M.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Clavier, H.; Nolan, S. P.; Dorta, R. *Chem. Commun.* **2009**, 3783-3785.
- ⁶⁷ Samojłowicz, C.; Borr, E.; Mauduit, M.; Grela, K. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1993-2002.
- ⁶⁸ (a) Rix, D.; Caijo, F.; Laurent, I.; Boeda, F.; Clavier, H.; Nolan, S. P.; Mauduit, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4225-4228. (b) Clavier, H.; Caijo, F.; Borré, E.; Rix, D.; Boeda, F.; Nolan, S. P.; Mauduit, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4254-4265.
- ⁶⁹ (a) D'Annibale, A.; Ciaralli, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6067-6074. (b) Bassetti, M.; D'Annibale, A.; Fanfoni, A.; Minissi, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1805-1808.
- ⁷⁰ Green, A. P.; Hardy, S.; Thomas, E. J. *Synlett* **2008**, 2103-2106.
- ⁷¹ Wadsworth, A. D.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11179-11193.
- ⁷² Greszler, S. N.; Malinowski, J. T.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3206-3209.
- ⁷³ Fujioka, K.; Yokoe, H.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 244-247.
- ⁷⁴ Neuhaus, C. M.; Liniger, M.; Stieger, M.; Altmann, K.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5866-5870.
- ⁷⁵ (a) Matsuya, Y.; Yamakawa, Y.,-I.; Tohda, C.; Teshigawara, K.; Yamada, M.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3970-3973. (b) Sugimoto, K.; Yajima, H.; Hayashi, Y.; Minato, D.; Terasaki, S.; Tohda, C.; Matsuya, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5910-5913.
- ⁷⁶ Svenda, J.; Sheremet, M.; Kremer, L.; Maier, L.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Ziegler, S.; Kumar, K.; Waldmann, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5596-5602.
- ⁷⁷ En raison des stocks d'esters de Roche **4** au laboratoire, à ce moment là, c'est l'énantiomère de **42a**, *ent-42a*, que nous avons synthétisé, pour conduire au fragment C16-C27 **C'**.
- ⁷⁸ (a) Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6556-6558. (b) Molander, G. A.; Brown, G. A.; Storch de Gracia, I. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3459-3463.
- ⁷⁹ MacGregor, C. I.; Han, B. Y.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4632-4635.
- ⁸⁰ Blakey, S. B.; Atkinson, S. J.; Lee, L. Y. W.; Fink, S. J.; Paterson, I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3118-3121.
- ⁸¹ Merten, J.; Hennig, A.; Schwab, P.; Fröhlich, R.; Tokalov, S. V.; Gutzeit, H. O.; Metz, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *5*, 1144-1161.
- ⁸² Il est possible de remarquer que les deux premières méthodes conduisent à des structures comprenant deux esters dont un cyclique, qu'il sera nécessaire de différencier pour la suite de la synthèse. Cela impliquera, sans aucun doute, une protection de la lactone.
- ⁸³ Audia, J. E.; Grote, J.; Marshall, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1186-1194.
- ⁸⁴ (a) Kim, U. B.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 658-661. (b) Norley, M.; Faller, A.; Kocienski, P. *Synlett* **1996**, *9*, 900-902.
- ⁸⁵ Kim, S. S.; Yu, C.-M.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5495-5496.
- ⁸⁶ (a) Patnaik, S.; Shamim, K.; Meyer, K. G.; Williams, D. R. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 120-130. (b) Plummer, S. V.; Patnaik, S.; Williams, D. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5035-5038. (c) Williams, D. R.; Plummer, S. V.; Patnaik, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5083-5097. (d) Williams, D. R.; Plummer, S. V.; Patnaik, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3934-3938; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4064-4068. (e) Williams, D. R.; Atwater, B. A.; Bawel, S. A.; Ke, P.; Gutierrez, O.; Tantillo, D. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 468-471.
- ⁸⁷ Lee, T. W.; Corey, E. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1321-1329.
- ⁸⁸ Il est important de noter que cet aldéhyde **25** est relativement instable et volatil. Après formation, il est extrait par du DCM distillé, séché puis le solvant est évaporé précautionneusement sous un vide réduit (supérieur à 600 mbars). Enfin le produit est engagé tel quel dans la réaction suivante.
- ⁸⁹ (a) Chandrasekhar, S.; Mahipal, B.; Kavitha, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9531-9534. (b) Uchiro, H.; Kato, R.; Arai, Y.; Hasegawa, M.; Kobayakawa, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6268-6271. (c) Craig, D.; Henry, G. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3558-3561. (d) Magauer, T.; Martin, H.; Mulzer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6032-6036; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6148-6152. (e) Jira, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9034-9037; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9196-9199. (f) Tsuji, J.; Nagashima, H.; Nemoto, H. *Org. Synth.* **1990**, *7*, 137-139.
- ⁹⁰ Les configurations des carbones C19 et C21 indiquées dans le schéma 68 pour le diol **136** n'ont pas été prouvées. Il a juste été montré, selon la méthode des acétonides de Rychnovsky, une relation *trans* au niveau du diol 1,3. Rychnovsky, S. D.; Skalizky, S. D. *J. Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 945-948.
- ⁹¹ Il est à noter que la configuration absolue de la fonction alcool en C19 de **117-OBn** n'a pu être déterminée par la méthode des mandélates, en raison de problèmes d'élimination (cf. paragraphe 3.2). (a) Trost, B. M.; O'Krongly, D. O.; Belletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595-7596; (b) Trost, B. M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4929-4932; (c) Trost, B. M.; Belletire, J. L.; Goldleski, P. G.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370-2374.
- ⁹² Nous avons choisi ces trois allylstannanes pour les raisons suivantes. L'allylstannane **109a** (avec un groupe dithiane, particulièrement robuste) a déjà été décrit par Williams et permettait d'accéder directement à l'aldéhyde correspondant.

Cependant, sa compatibilité avec la réaction RCM restait à démontrer. D'autre part, opter pour un éther silylé de grande taille (TBDPS) comme groupement protecteur, comme dans le cas de l'allylstannane **109b**, nous a également semblé pertinent. Enfin, nous avons aussi sélectionné l'allylstannane **109c** avec un éther de benzyle en C27, car il avait été montré lors des travaux antérieurs, que ce groupement protecteur était facilement clivable par action de DDQ à chaud.

⁹³ Sheffold, R.; Saladin, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 229-231. (b) Harmata, M.; Bohnert, G. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 59-61.

⁹⁴ (a) Trost, B. M.; Herndon, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6835-6837. (b) Smith, III, A. B.; Sfougataki, C.; Risatti, C. A.; Sperry, J. B.; Zhu, W.; Doughty, V. A.; Tomioka, T.; Gotchev, D. B.; Bennett, C. S.; Sakamoto, S.; Atasoylu, O.; Shirakami, S.; Bauer, D.; Takeuchi, M.; Koyanagi, J.; Sakamoto, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6489-6509.

⁹⁵ Erkkilä, A.; Pihko, P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2538-2541.

⁹⁶ A propos de l'importance du temps d'addition du catalyseur dans la réaction RCM : (a) Hughes, R. C.; Dvorak, C. A.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5545-5551. (b) Kong, J.; Chen, C.-y.; Balsells-Padros, J.; Cao, Y.; Dunn, R. F.; Dolman, S. J.; Janey, J.; Li, H.; Zacuto, M. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3820-3828.

⁹⁷ Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron letters* **1978**, *27*, 2417-2420.

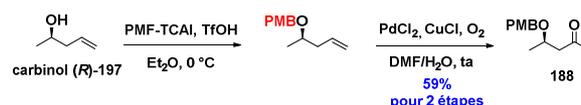
⁹⁸ (a) Dupau, P.; Epple, R.; Thomas, A. A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 421-433. (b) Bobinski, T. P.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4151-4154.

⁹⁹ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980. (b) Uenishi, J.-I.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756-4758. (c) Ghidui, V. P.; Wang, J.; Wu, B.; Liu, Q.; Jacobs, A.; Marnett, L. J.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4949-4955. (d) Wu, B.; Liu, Q.; Sulikowski, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6673-6675. (e) Francais, A.; Leyva, A.; Etxebarria-Jardi, G.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 340-343.

¹⁰⁰ Paterson, I.; Housden, M. P.; Cordier, C. J.; Burton, P. M.; Mühlthau, F. A.; Loiseleur, O. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5716-5733.

¹⁰¹ Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253-1263.

¹⁰² Cette méthylcétone **188** a déjà été synthétisée par Dias en deux étapes avec un rendement global de 59%, à partir du carbinol **197**. Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 451-469.



¹⁰³ Cette sélectivité moyenne pourrait, peut-être, s'expliquer par le fait que la pureté optique de l'alcool (R)-**194** commercial (fournisseur : Fluorochem), n'était pas optimale.

¹⁰⁴ Fürstner, A.; Kattnig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194-9204.

¹⁰⁵ Chandrasekhar, S.; Rajesh, G.; Naresh, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 252-255.

¹⁰⁶ Galla Raju, G.; Nomula, R.; Ramakrishna, K. V. S.; Krishna P. R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6655-6657.

¹⁰⁷ Il faut signaler que les configurations des centres en C27 et C29 **210** n'ont pas été confirmées. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons préféré, étant donné la quantité de matière première dont nous disposions, valider la suite de la synthèse. Il est important de rappeler qu'un seul diastéréoisomère est formé aussi bien à l'issue de la réaction d'aldolisation que de la réduction. De plus, la configuration de ces centres au niveau du produit naturel n'est pas connue.

¹⁰⁸ Douglas, A.; Hansen, A. A.; Koch, D. H. *Sherman J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3735-3738.

¹⁰⁹ Sulake, R. S.; Lin, H.-H.; Hsu, C.-Y.; Weng, C.-F.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10820-10828.

¹¹⁰ (a) Stockton, K. P.; Greatrex, B. W.; Taylor, D. K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5088-5096. (b) Paterson, I.; Britton, R.; Ashton, K.; Knust, H.; Stafford, J. *PNAS* **2004**, *101*, 11986-11991.

¹¹¹ Paterson, I.; Ashton, K.; Britton, R.; Cecere, G.; Chouraqui, G.; Florence, G. J.; Stafford, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6167-6171.

¹¹² (a) Wang, M.; Li, Yin, D.; Liang, X.-T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8727-8729. (b) Lia, J.; Menche, D. *Synthesis* **2009**, *11*, 1904-1908.

¹¹³ Specklin, S.; Boissonnat, G.; Lecourt, C.; Sorin, G.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J.; Sautel, F.; Massiot, G.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2446-2449.

¹¹⁴ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1997**, 26-28.

¹¹⁵ Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

¹¹⁶ Sorin, G.; Fleury, E.; Tran, C.; Prost, E.; Molinier, N.; Sautel, F.; Massiot, G.; Specklin, S.; Meyer, C.; Cossy, J.; Lannou, M.-I.; Ardisson, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4734-4737.

¹¹⁷ Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem.* **1998**, *9*, 357-369.

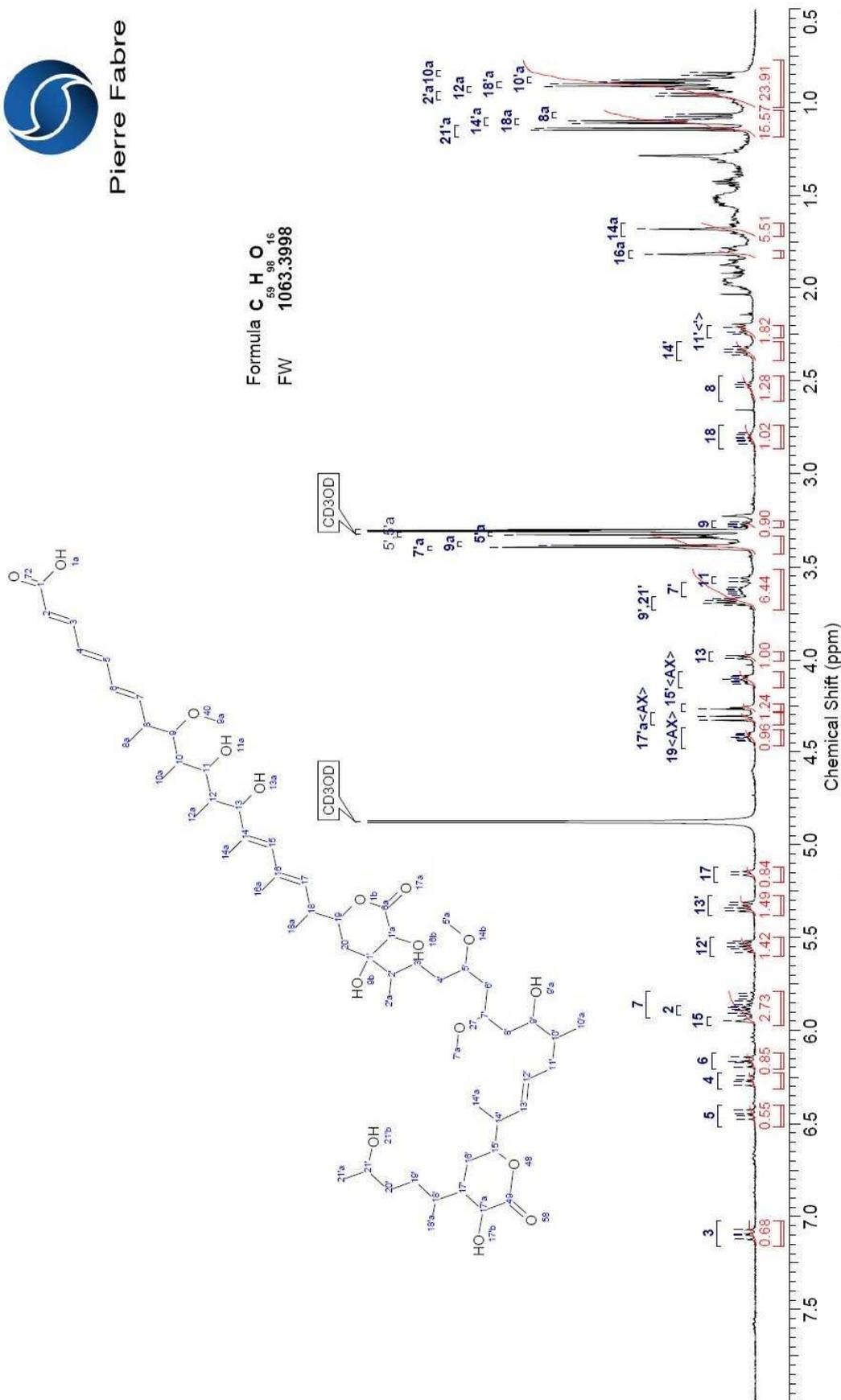
¹¹⁸ A. Stolle, B. Ondruschka, W. Bonrath, T. Netscher, M. Findeisen, M. M. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6805-6814.

¹¹⁹ T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6032-6036.

ANNEXE 1 : SPECTRE RMN ¹H DE L'HEMICALIDE

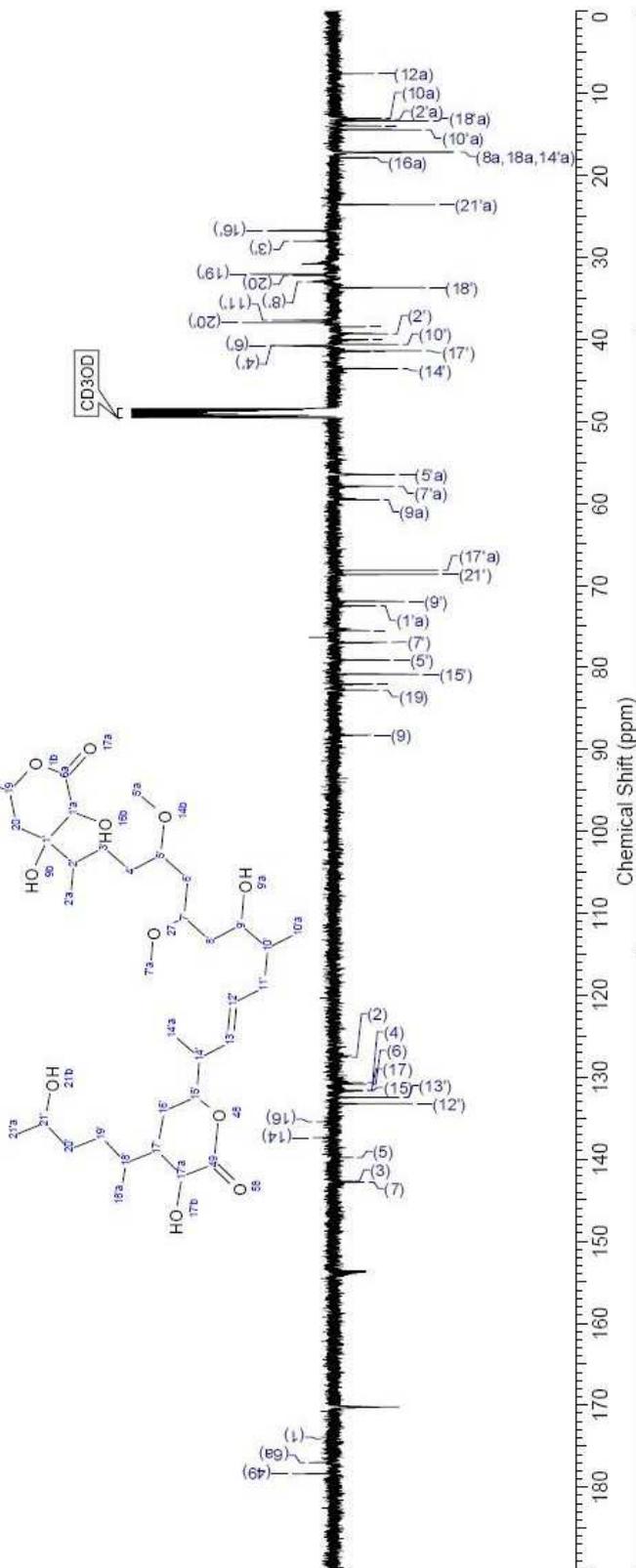
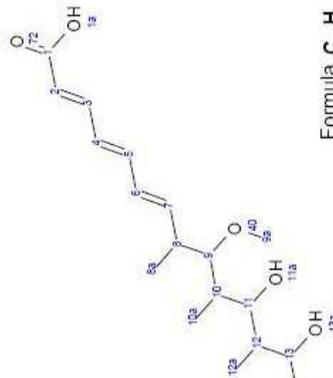


Formula $C_{50}H_{98}O_{16}$
FW 1063.3998



Comment	Date	Frequency (MHz)
lot1 PROTON 160ul MeOD		500.13
Nucleus	1H	Receiver Gain
Solvent	CD3OD	71.80
	Acquisition Time (sec)	Pulse Sequence
	3.2768	zg30
	Number of Transients	
	128	
	Temperature (degree C)	
	29.160	

ANNEXE 2 : SPECTRE RMN ¹³C DE L'HÉMICALIDE



Comment	lot1 DEPTQ 160µL MeOD	Frequency (MHz)	125.76
Nucleus	13C	Acquisition Time (sec)	1.1010
Receiver Gain	2050.00	Solvent	CD3OD
		Number of Transients	9341
		Pulse Sequence	deptqgsp135.14.be
		Temperature (degree C)	29.160

ANNEXE 3

La préparation des allylstannanes **109a** et **109b**, à partir du citronellole (*S*)-**120**, ainsi que leur engagement dans la réaction d'allylation de l'aldéhyde **25**, selon Williams, sont présentées dans cette annexe.

Préparation des allylstannanes **109a** et **109b**

L'allylstannane **109a** (série dithiane) a été élaboré en sept étapes avec un rendement global de 41,9%. La séquence réactionnelle comporte une réaction d'ozonolyse de la double liaison du citronellole (*S*)-**120**, la formation du dithiane en C27 (**236**) à partir de l'aldéhyde précédemment formé (**235**), puis comme décrit pour l'allylstannane **109c** (série OBn), une oxydation selon Swern, une homologation de Mannich, une réduction, une benzylation et enfin une réaction pallado-catalysée selon Trost (Schéma 135).

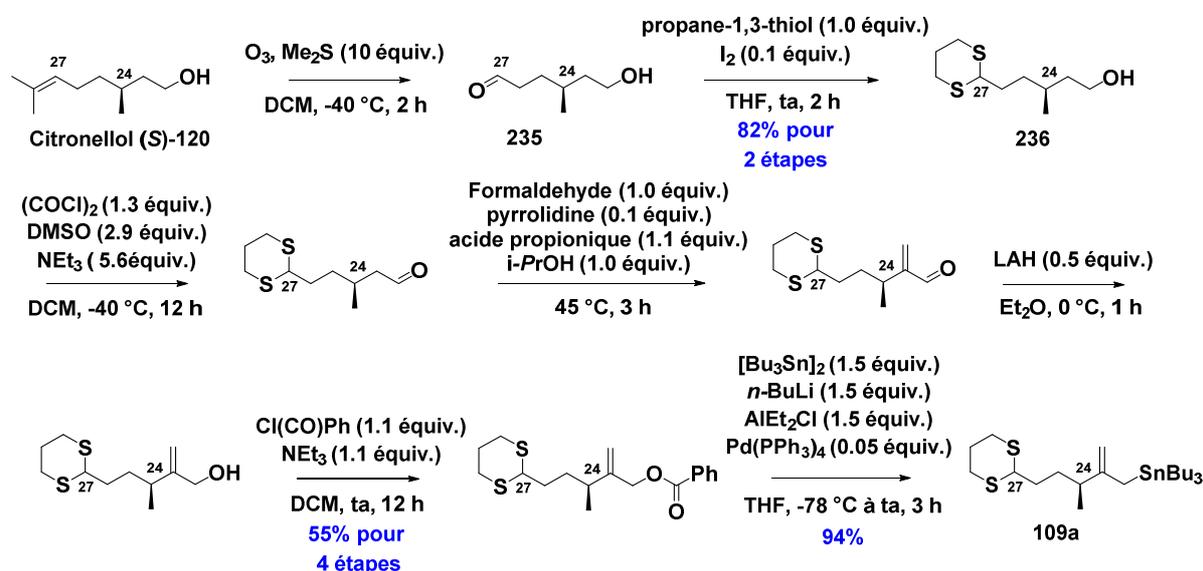
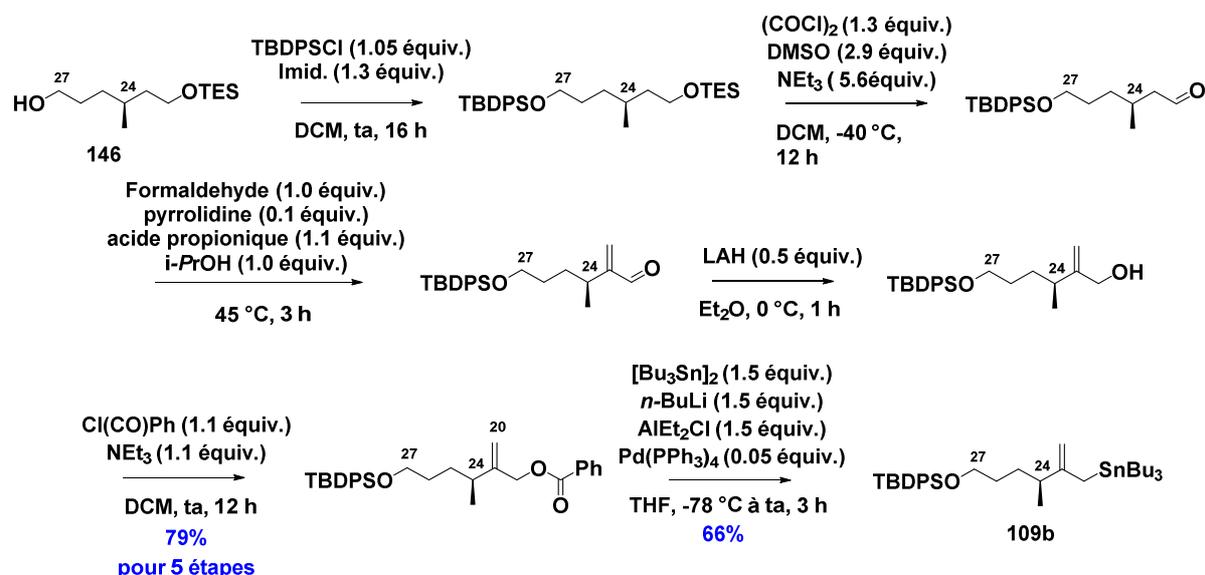


Schéma 135

L'allylstannane **109b** (série OTBDPS) a été synthétisé selon la même suite de réactions que celle mise en œuvre pour la préparation de **109c** (Série OBn), à partir de l'alcool primaire **146**. Ainsi, en huit étapes à partir du citronellole (*S*)-**120**, nous avons pu accéder au composé attendu **109b** avec un rendement global de 52,1% (Schéma 136).

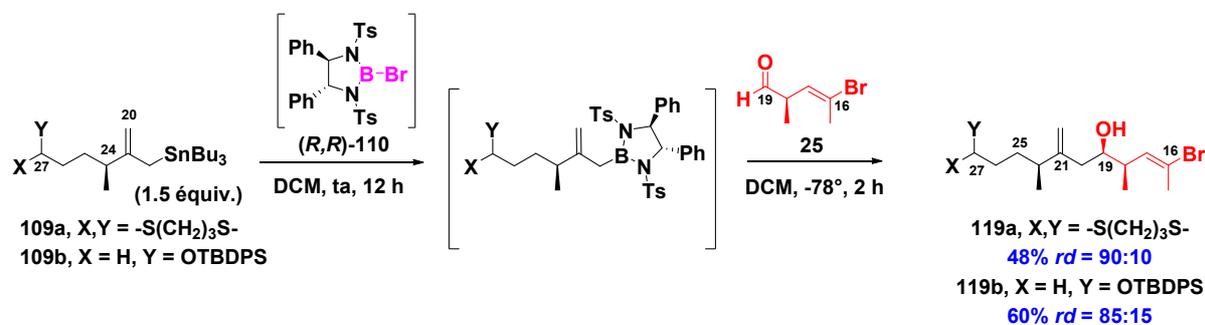


Préparation des alcools homoallyliques 119a et 119b

Les allylstannanes **109a** et **109b** précédemment synthétisés, ont ensuite été engagés dans la réaction d'allylation de l'aldéhyde **25**, selon le même protocole que celui mis au point en série OBn (Schéma 137).

Ainsi, à partir de **109a**, l'alcool homoallylique **119a** a pu être obtenu avec un rendement de 48% et une sélectivité de 90:10. Cette réaction n'a pas été optimisée.

En série OTBDPS, l'alcool homoallylique **119b** a, quant à lui, été isolé avec un rendement de 60% et une sélectivité de 85:15.



La configuration du centre C19 de l'alcool **119a** a été confirmée par l'étude RMN ^1H des dérivés d'acides mandéliques (*R*) et (*S*)-MPA (acide α -méthoxy- α -phényl acétique) correspondants.⁹¹

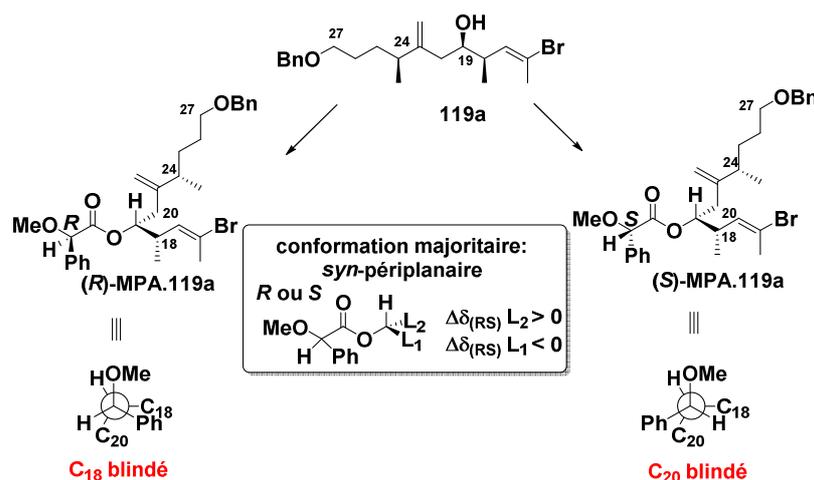


Schéma 138

Les effets de blindage les plus significatifs sont visibles au niveau des déplacements chimiques des protons H22, H17, H24 et des deux méthyles C18-CH3 et C24-CH3 (Tableau 8).

Protons	$\delta(R)$ -MPA.119a (ppm)	$\delta(S)$ -MPA.119a (ppm)	$\Delta\delta(RS)$ (ppm)
H17	5.40	5.65	-0.25
CH3-C18	0.72	0.94	-0.22
H22a	4.81	4.49	+0.32
H22b	4.78	4.39	+0.39
CH3-C24	1.00	0.86	+0.14
H18	2.43	2.62	-0.19
H24	2.11	1.92	+0.19
H20a	2.26	2.20	+0.06
H20b	2.18	2.06	+0.13

Tableau 12

Le calcul des différences de déplacements chimiques entre les dérivés **(R)-MPA.119a** et **(S)-MPA.119a** a été réalisé.

- Une différence négative a été observée pour les éléments portés par la chaîne en C18. Pour le dérivé **(R)-MPA 119a**, cette chaîne est blindée donc éclipsée par le phényle.
- Une différence positive a été observée pour les éléments portés par la chaîne en C20. Pour le dérivé **(S)-MPA 119a**, cette chaîne est blindée donc éclipsée par le phényle.

Ceci permet donc de déterminer sans ambiguïté la stéréochimie **(R)** du centre en position C19 du composé **119a**.

Après acylation, ces deux alcools **119a** et **119b** ont été engagés dans une réaction de fermeture de cycle par métathèse, afin d'accéder aux lactones α,β -insaturées correspondantes **154a** et **154b** (cf. Chapitre 3).

EXPERIMENTAL PART**Table of contents**

1. General considerations	176
2. General procedures.....	177
3. Synthesis of C16-C25 lactone ent-42a through Reformatski route.....	178
4. Synthesis of C16-C25 lactone ent-29a through RCM route.....	186
5. Synthesis of C16-C19 aldehyde 25.....	192
6. Synthesis of C16-C27 aldol 117-OBn	196
7. Synthesis of C16-C27 homoallyl alcohol, benzyl series	203
8. Synthesis of C17-C27 model lactone 157.....	211
9. Synthesis of C16-C27 lactone 97c through RCM route.....	214
10. Synthesis of C1-C27 fragment of hemicalide ABC.....	217
11. Synthesis of C16-C32 model fragment of hemicalide 188: validation of the aldol reaction at C27-C28.....	225
12. Synthesis of C28-C34 fragment of hemicalide 190	228
13. Synthesis of C16-C34 fragment of hemicalide C'D'	235
14. Synthesis of C16-C27 acrylate 118a (dithiane series).....	244
15. Synthesis of C16-C27 α,β-lactone 154b (OTBDPS series).....	250

1. General considerations

Usual procedures

Unless otherwise stated, all commercially available reagents and solvents were used without further purification.

All reactions were carried out in oven or flame-dried glassware under an argon atmosphere employing standard techniques in handling air-sensitive materials. For reactions requiring anhydrous conditions, dry solvents were freshly distilled prior to use (THF, diethyl ether and toluene over sodium/benzophenone system, CH_2Cl_2 and DMSO over calcium hydride and MeOH and EtOH over magnesium turnings).

Reactions were magnetically stirred and monitored by thin layer chromatography with 0.20 mm Merck 60F₂₅₄ pre-coated silica gel plates. Visualization was accomplished with UV light and subsequent treatment with a 10% ethanolic phosphomolybdic acid solution followed by heating at 100-110 °C.

Flash chromatography was performed with silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 μm) supplied by SDS Carlo Erba. Yield refers to chromatography and spectroscopically pure compounds, unless otherwise noted.

Whenever "deactivated silica gel" is mentioned, the corresponding flash chromatography was performed using solvents containing 3% of triethylamine.

Physical data and spectroscopic measurements

NMR Spectra were recorded on Bruker Avance 300 MHz or 400 MHz spectrometers and Bruker Avance 500 MHz equipped with a cryoprobe.

¹H NMR spectra were recorded using an internal deuterium lock at ambient temperature. Internal references of δ_{H} 7.26 and 3.35 were used respectively for CDCl_3 and methanol-*d*₄ (MeOD). Data are represented as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = single, d = doublet, t = triplet, q = quartet and *br.* = broad), integration, coupling constant (*J*), expressed in Hz, attribution. ¹³C-NMR spectra were recorded at 75 MHz, 100 MHz or 125 MHz. Internal references of δ_{C} 77.00 and 49.8 were used respectively for CDCl_3 and methanol-*d*₄ (MeOD). ¹³C NMR assignments were confirmed by 2D COSY, HSQC and HMBC spectra.

Mass spectra were recorded on a GC/MS coupling unit with a MSD 5973 spectrometer and a Hewlett-Packard HP-GC 6890 chromatograph. Ionization was obtained either by electronic impact (EI) or chemical ionization with methane (CI, CH_4). Mass spectral data are reported as *m/z*.

High-resolution mass-spectra were obtained on a Thermo-Electron MAT-95 or Q-TOF1 spectrometer (Waters). Ionization was obtained by electrospray (ES) using Na, K or Li. Mass spectral data are reported as *m/z*.

Optical rotations were recorded on a Perkin Elmer Model 341 polarimeter at 589 nm and reported as follows: $[\alpha]_{\text{D}}$, concentration (*c* in g/100 mL) and solvent.

Organometallic titration

The procedure of S.C. Watson and J.F. Eastham was used.¹¹⁵ The solution of organolithium or organomagnesium compound to be titrated was slowly added at 0 °C to a solution of benzylalcohol

¹¹⁵ Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

(500 μL , 4.83 mmol, 1.0 equiv) in dry diethyl ether or THF containing a small amount of 2,2-biquinoline or 1,10-phenanthroline. The addition was stopped when the colourless solution became red.

Nomenclature

IUPAC nomenclature was used for all the compounds.

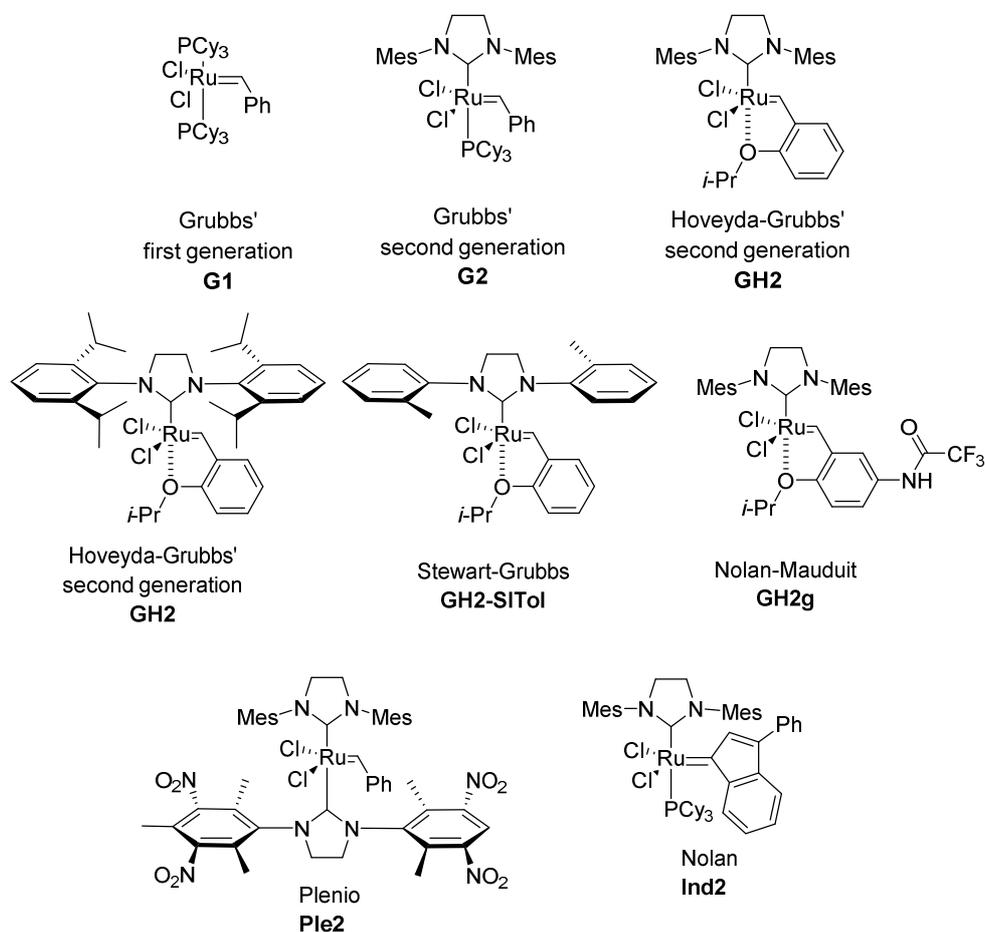
2. General procedures

GP1: Ring-closing Metathesis – one pot procedure

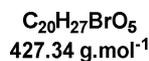
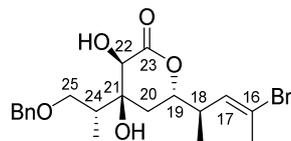
In an oven-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and a reflux condenser were placed acrylate (0.112 mmol, 1 equiv.) and **catalyst** (0.0112 mmol, 10 mol%) in dry and degassed toluene (4.6 mL). The reaction mixture was heated to 100 °C for 20 h under argon, then stopped and solvent was evaporated. Conversion was calculated from ^1H NMR analysis of the crude mixture.

GP2: Ring-closing Metathesis – slow addition procedure

In an oven-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and a reflux condenser was placed acrylate (0.112 mmol) in dry and degassed solvent (toluene or dichloromethane, 2.3 mL). The reaction mixture was heated to 40°C (dichloromethane) or 100 °C (toluene) then **catalyst** (0.0112 mmol, 10 mol%) diluted in dry and degassed toluene (2.3 mL) was slowly added over 8 h *via* syringe-pump. The reaction was stopped after 20 h and solvent was evaporated. Conversion was calculated from ^1H NMR analysis of the crude mixture. Subsequent purification by flash chromatography over silica gel afforded pure unsaturated δ -lactone.



(3*S*,4*R*,6*R*)-4((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-((*R*,*E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-3,4-dihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-one 42b



Lactone **42b** was previously synthesized by our group.¹¹⁶

¹H NMR (500 MHz, MeOD): δ = 7.39-7.24 (m, 5H, H-ar), 5.73 (qd, J = 1.4, 10.1 Hz, 1H, H-17), 4.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH_aH_b-Ar), 4.49 (ddd, J = 4.3, 4.8, 10.7 Hz, 1H, H-19), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH_aH_b-Ar), 4.19 (s, 1H, H-22), 3.53 (dd, J = 5.7, 9.8 Hz, 1H, H_a-25), 3.50 (dd, J = 5.0, 9.8 Hz, 1H, H_b-25), 2.61 (ddq, J = 4.3, 7.0, 10.1 Hz, 1H, H-18), 2.29 (m, 1H, H-24), 2.21 (d, J = 1.4 Hz, 3H, C-16-CH₃), 1.89 (dd, J = 4.8, 14.2 Hz, 1H, H_a-20), 1.83 (dd, J = 10.7, 14.2 Hz, 1H, H_b-20), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C-18-CH₃); 1.04 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24-CH₃).

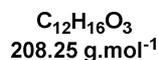
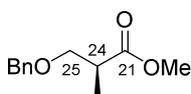
¹³C NMR (125 MHz, MeOD): δ = 176.4 (C, C-23), 139.5 (C, C-ar), 133.5 (CH, C-17), 129.4 (2CH, C-ar), 129.0 (2CH, C-ar), 128.9 (CH, C-ar), 122.4 (C, C-16), 81.7 (CH, C-19), 75.5 (C, C-21), 74.3 (CH₂, Ar-CH₂-O), 73.3 (CH₂, C-25), 73.2 (CH, C-22), 40.2 (CH, C-18), 40.0 (CH, C-24), 33.9 (CH₂, C-20), 23.9 (CH₃, C-16-CH₃), 17.0 (CH₃, C-18-CH₃), 11.9 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

FTIR (neat): ν = 3432, 2971, 2926, 2860, 1733, 1655, 1452, 1384, 1228, 1106, 862, 741 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₇BrO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 449.0940, found: 449.0944.

3. Synthesis of C16-C25 lactone *ent*-42a through Reformatski route

(*S*)-Methyl 3-(benzyloxy)-2-methylpropanoate



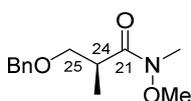
A solution of methyl (-)-methyl D- β -hydroxyisobutyrate (*S*)-**4** (10 mL, 90.2 mmol, 1.0 equiv) in an anhydrous DCM/cyclohexane mixture (1:2, 120 mL) was cooled to 0°C and successively treated with crude benzyl trichloroimidate (27.3 g, 108.1 mmol, 1.2 equiv) and triflic acid (800 mL, 9.0 mmol, 0.1 equiv) over 10 min. After 3 h, the mixture was warmed to room temperature and stirred for two days. The solution was filtered through a pad of Celite[®] and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 90:10) to give 15.8 g (85% yield) of corresponding ester as a yellow oil.

RN: 74924-27-9.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37-7.27 (m, 5H, H-ar), 4.52 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 3.69 (s, 3H, O- CH_3), 3.65 (dd, J = 1.7, 9.3 Hz, 1H, H_a -25), 3.49 (dd, 1H, J = 4.9, 9.3 Hz, H_b -25), 2.79 (qdd, J = 1.7, 4.9, 7.1 Hz, 1H, H-24), 1.18 ppm (d, J = 7.1 Hz, 3H, C-24- CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 175.3 (C, C=O), 138.1 (C, C-ar), 128.3 (2CH, C-ar), 127.6 (2CH, C-ar), 127.5 (CH, C-ar), 73.0 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 71.9 (CH_2 , C-25), 51.7 (CH_3 , O- CH_3), 40.1 (CH, C-24), 13.9 ppm (CH_3 , C-24- CH_3).

(S)-3-(benzyloxy)-N-methoxy-N,2-dimethylpropanamide



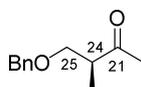
$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
237.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of benzyl ether (9.0 g, 42.7 mmol, 1.0 equiv.) in THF (82 mL) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ were successively added *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (10.8 g, 111 mmol, 2.6 equiv.) and a solution of isopropylmagnesium chloride (1.6 M in THF, 64.8 mmol, 103.6 mL, 2.4 equiv.) The mixture was stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 8 h and subsequently quenched by an aqueous semi-sat. NH_4Cl solution, extracted with diethyl ether (x 3), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate 90:10 to 70:30) to afford amide (7.0 g, 69% yield) as a pale yellow oil.

RN: 160691-30-5.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.36-7.26 (m, 5H, H-ar), 4.56 (d, J = 12.1 Hz, 1H, Ar- CH_2H_b), 4.48 (d, J = 12.1 Hz, 1H, Ar- CH_2H_a), 3.71 (m, 1H, H_a -25), 3.69 (s, 3H, O- CH_3), 3.43 (dd, J = 5.9, 8.8 Hz, 1H, H_b -25), 3.28 (m, 1H, H-24), 3.21 (bs, 3H, N- CH_3), 1.11 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24- CH_3).

(S)-4-(benzyloxy)-3-methylbutan-2-one *ent*-28



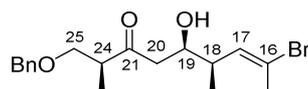
$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$
192.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of amide (6.9 g, 29.0 mmol, 1.0 equiv.) in THF (60 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ was added MeMgBr (3.0 M solution in Et_2O , 19.3 mL, 58.0 mmol, 2 equiv.). After stirring for 1 h at this temperature, an aqueous sat. NH_4Cl solution was slowly added and the mixture was extracted with diethyl ether (x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate 70:30) to afford ketone *ent*-28 (5.5 g, 98% yield) as a pale yellow oil.

RN: 112763-31-2.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{--}7.27$ (m, 5H, H-ar), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, Ar- CH_aH_b), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, Ar- CH_aH_b), 3.64 (dd, $J = 7.5, 9.4$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-25}$), 3.50 (dd, $J = 5.4, 9.4$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-25}$), 2.85 (dq, $J = 5.3, 7.1, 7.5$ Hz, 1H, H-24), 2.17 (s, 3H, C-21- CH_3), 1.11 ppm (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C-24- CH_3).

(2S,5R,6R,E)-1-(benzyloxy)-8-bromo-5-hydroxy-2,6-dimethylnon-7-en-3-one *ent*-94a



$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$
369.30 g.mol $^{-1}$

Neat Titanium (IV) chloride (0.57 mL, 5.2 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise to a solution of ketone *ent*-28 (1.0 g, 5.2 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (26 mL) at -78 °C under argon, and the resulting yellow mixture was stirred for 2-3 min. Then, diisopropylethylamine (1.0 mL, 5.7 mmol, 1.1 equiv.) was carefully added, and the ensuing dark-red solution was stirred for 30 min at -78 °C followed by addition of neat TiCl_4 (0.57 mL, 5.2 mmol, 1.0 equiv.). After stirring for 10 min at -78 °C, a solution of aldehyde **25** (1.4 g, 7.9 mmol, 1.5 equiv.) in dry DCM (4 mL) was added, and the reaction was stirred for 30 min at -78 °C. The mixture was finally quenched by addition of an aqueous sat. NH_4Cl solution and diluted with Et_2O . The aqueous layer was extracted with Et_2O (x 3) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was submitted to flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate 90:10) to provide desired aldol *ent*-94a (mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 90:10, 1.27 g, 66% yield) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} = +41.5$ ($c = 0.857$, CHCl_3).

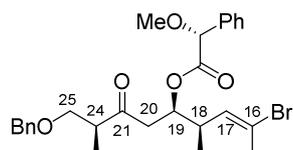
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) *major diastereoisomer*: $\delta = 7.39\text{--}7.27$ (m, 5H, H-ar), 5.64 (qd, $J = 1.2, 10.3$ Hz, 1H, H-17), 4.50 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-O}$), 4.47 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-O}$), 3.82 (ddd, $J = 2.2, 7.4, 9.5$ Hz, 1H, H-19), 3.60 (dd, $J = 8.6, 9.1$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-25}$), 3.48 (dd, $J = 5.2, 9.1$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-25}$), 2.90 (dq, $J = 5.2, 7.1, 8.6$ Hz, 1H, H-24), 2.74 (dd, $J = 2.2, 17.5$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-20}$), 2.51 (dd, $J = 9.5, 17.5$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-20}$), 2.42 (dq, $J = 6.9, 7.4, 10.3$ Hz, 1H, H-18), 2.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-16- CH_3), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C-24- CH_3), 1.03 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-18- CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) *major diastereoisomer*: $\delta = 214.7$ (C, C-21), 137.8 (C, C-ar), 134.2 (CH, C-17), 128.6 (2CH, C-ar), 127.9 (CH, Car), 127.8 (2CH, C-ar), 120.5 (C, C-16), 73.5 (CH_2 , Ar- $\text{CH}_2\text{-O}$), 72.3 (CH_2 , C-25), 71.6 (CH, C-19), 46.9 (CH, C-24), 46.7 (CH_2 , C-20), 40.2 (CH, C-18), 23.8 (CH_3 , C-16- CH_3), 16.5 (CH_3 , C-18- CH_3), 13.3 ppm (CH_3 , C-24- CH_3).

FTIR (neat): $\nu = 3466, 3028, 2972, 2931, 2871, 1706, 1455, 1379, 1096, 752, 699$ cm^{-1} .

MS (ESI): $m/z = 391, 392, 393, 394$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

(4*R*,5*R*,8*S*,*E*)-9-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-oxonon-2-en-5-yl (*R*)-2-methoxy-2-phenylacetate



C₂₇H₃₃BrO₅
517.46 g.mol⁻¹

Aldol **ent-94a** (63 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (2.5 mL) and (*R*)-methoxyphenylacetic acid (77 mg, 0.43 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and DCC (88 mg, 0.43 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before addition of diethyl ether (10 mL). The crude mixture was filtered through a pad of Celite[®], which was rinsed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate, 90:10) to furnish corresponding (*R*)-MPA ester (23 mg, 26%) as a colourless oil.

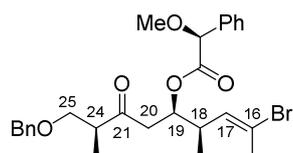
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.26 (m, 10H, H-ar), 5.34 (qd, J = 1.3, 10.3 Hz, 1H, H-17), 5.19 (q_{app.}, J = 6.0 Hz, 1H, H-19), 4.65 (s, 1H, CH-OCH₃), 4.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H, Ar-CH₂H_b-O), 4.45 (d, J = 11.9 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 3.57 (dd, J = 8.0, 9.2 Hz, 1H, H_a-25), 3.46 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H, H_b-25), 3.39 (s, 3H, O-CH₃), 2.82 (dq, J = 5.2, 7.0, 8.0 Hz, 1H, H-24), 2.74 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H-20), 2.61 (qdd, J = 6.9, 7.0, 10.3 Hz, 1H, H-18), 1.96 (d, J = 1.3 Hz, 3H, C-16-CH₃), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.71 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-18-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 209.6 (C, C-21), 170.0 (C, C-23), 137.9 (C, C-ar), 136.3 (C, C-ar), 132.5 (CH, C-17), 128.9 (1CH, C-ar), 128.8 (2CH, C-ar), 128.6 (2CH, C-ar), 127.9 (CH, C-ar), 127.8 (2CH, C-ar), 127.4 (2CH, C-ar), 121.5 (C, C-16), 82.6 (CH₂, C-22), 73.5 (CH₂, Ar-CH₂-O), 73.4 (CH, C-19), 72.3 (CH₂, C-25), 57.5 (CH₃, O-CH₃), 46.9 (CH, C-24), 43.4 (CH₂, C-20), 37.4 (CH, C-18), 23.3 (CH₃, C-16-CH₃), 15.5 (CH₃, C-18-CH₃), 13.3 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

FTIR (neat): ν = 3058, 3033, 2972, 2933, 2855, 1749, 1715, 1650, 1496, 1455, 1380, 1359, 1255, 1199, 1175, 1104, 1075, 999, 737, 698 cm⁻¹.

MS (ESI) : m/z = 539, 541 [M+Na]⁺.

(4*R*,5*R*,8*S*,*E*)-9-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-oxonon-2-en-5-yl (*S*)-2-methoxy-2-phenylacetate



C₂₇H₃₃BrO₅
517.46 g.mol⁻¹

Aldol **ent-94a** (63 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (2.5 mL) and (*R*)-methoxyphenylacetic acid (77 mg, 0.43 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (21 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and DCC (88 mg, 0.43 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at

room temperature for 30 min before addition of diethyl ether (10 mL). The crude mixture was filtered through a pad of Celite[®], which was rinsed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate, 90:10) to furnish corresponding (*S*)-MPA ester (45 mg, 51%) as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43-7.24 (m, 10H, H-ar), 5.59 (qd, J = 1.2, 10.2 Hz, 1H, H-17), 5.25 (ddd, J = 5.0, 6.7, 7.7 Hz, 1H, H-19), 4.71 (s, 1H, CH-OCH₃), 4.46 (d, J = 12.2 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.41 (d, J = 12.2 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 3.47 (dd, J = 8.2, 8.8 Hz, 1H, H_a-25), 3.39 (s, 3H, O-CH₃), 3.37 (dd, J = 5.3, 8.8 Hz, 1H, H_b-25), 2.75 (dq, J = 6.7, 7.1, 10.2 Hz, 1H, H-18), 2.69 (dd, J = 7.7, 17.8 Hz, 1H, H_a-20), 2.66 (m, 1H, H-24), 2.61 (dd, J = 5.0, 17.8 Hz, 1H, H_b-20), 2.11 (d, J = 1.2 Hz, 3H, C-16-CH₃), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.86 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 209.2 (C, C-21), 170.1 (C, C-23), 138.0 (C, C-ar), 136.2 (C, C-ar), 132.6 (CH, C-17), 128.8 (1CH, C-ar), 128.7 (2CH, C-ar), 128.5 (2CH, C-ar), 127.8 (CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.3 (2CH, C-ar), 121.6 (C, C-16), 82.9 (CH₂, C-22), 73.4 (CH₂, Ar-CH₂-O), 73.3 (CH, C-19), 72.1 (CH₂, C-25), 57.6 (CH₃, O-CH₃), 46.7 (CH, C-24), 43.1 (CH₂, C-20), 37.5 (CH, C-18), 23.6 (CH₃, C-16-CH₃), 16.0 (CH₃, C-18-CH₃), 13.0 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

FTIR (neat): ν = 3033, 2972, 2933, 2876, 1749, 1726, 1651, 1495, 1455, 1380, 1253, 1200, 1175, 1103, 996, 911, 734, 698 cm⁻¹.

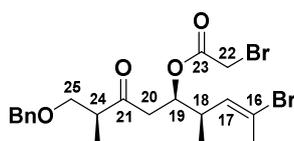
MS (ESI) : m/z = 539, 540 [M+Na]⁺.

Assignment of absolute configuration at C-19 by ¹H NMR of (*R*)- and (*S*)-MPA esters of C16-C25 aldol *ent*-94a

Protons	$\delta_{(R)\text{-MPA}}$ (ppm)	$\delta_{(S)\text{-MPA}}$ (ppm)	$\Delta\delta_{(RS)}$ (ppm)
H-17	5.34	5.59	-0.25
CH ₃ -C-18	0.71	0.88	-0.17
CH ₃ -C-16	1.96	2.11	-0.15
H _a -20	2.74	2.61	+0.13
H _b -20	2.74	2.69	+0.05
CH ₃ -C-24	1.03	0.86	+0.17
H _a -25	3.57	3.47	-0.10
H _b -25	3.46	3.37	+0.09

Anisotropic effects on chemical shift of (*R*) and (*S*)-MPA derivatives of aldol *ent*-94a

(4*R*,5*R*,8*S*,*E*)-9-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-oxonon-2-en-5-yl 2-bromoacetate *ent*-27a



C₂₀H₂₆Br₂O₄
490.23 g.mol⁻¹

To a solution of aldol **ent-94a** (1.1 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DCM (24 mL) at 0 °C was added pyridine (485 μ L, 6.0 mmol, 2.0 equiv.) followed by bromoacetyl bromide (392 μ L, 4.5 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred for 2 h at 0 °C and quenched with a Rochelle's salt saturated solution. The mixture was extracted with DCM (x 3), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue (mixture of 18,19- *syn/anti* diastereomers, *dr* = 90:10) was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate, 90:10) to provide desired ester **ent-27a** as a colorless oil (1.1 g, 78% yield).

$[\alpha]_D^{20} = +38.7$ ($c = 0.857$, CHCl_3).

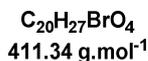
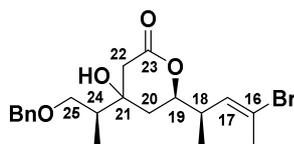
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), *major diastereoisomer*: $\delta = 7.38\text{--}7.27$ (m, 5H, H-ar), 5.64 (qd, $J = 1.3$, 10.3 Hz, 1H, H-17), 5.23 (q_{app.}, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-19), 4.49 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-O}$), 4.46 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{-O}$), 3.74 (s, 2H, H-22), 3.58 (dd, $J = 8.3$, 9.0 Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-25}$), 3.47 (dd, $J = 5.2$, 9.0 Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-25}$), 2.85 (dq, $J = 5.2$, 7.1, 8.3 Hz, 1H, H-24), 2.81-2.75 (m, H-18, 3H, H-20), 2.22 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H, C-16- CH_3), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C-24- CH_3), 0.97 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-18- CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3), *major diastereoisomer*: $\delta = 209.5$ (C, C-21), 166.6 (C, C-23), 138.0 (C, C-ar), 132.5 (CH, C-17), 128.6 (2CH, C-ar), 127.9 (CH, Car), 127.8 (2CH, C-ar), 121.8 (C, C-16), 74.6 (CH, C-19), 73.5 (CH_2 , Ar- $\text{CH}_2\text{-O}$), 72.3 (CH_2 , C-25), 46.9 (CH, C-24), 43.3 (CH_2 , C-20), 37.6 (CH, C-18), 25.8 (CH_2 , C-22), 23.9 (CH_3 , C-16- CH_3), 16.0 (CH_3 , C-18- CH_3), 13.2 ppm (CH_3 , C-24- CH_3).

FTIR (neat): $\nu = 3033$, 2972, 2931, 2871, 1739, 1719, 1650, 1454, 1391, 1277, 1164, 1103, 989, 751, 699 cm^{-1} .

MS (ESI) : $m/z = 511$, 513, 515 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(6R)-4-((S)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-((R,E)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-one *ent*-95a



In an oven-dried flask under argon was introduced a samarium diiodide solution (0.1 M in THF, 62 mL, 6.2 mmol, 2.2 equiv.). The solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and ketone *ent*-27a (1.37 g, 2.80 mmol, 1 equiv.) diluted in THF (38 mL) was slowly added. After 15 min, the mixture was allowed to room temperature and stirred for 45 min. The solution was quenched with an aqueous sat. solution of Rochelle's salt and extracted with Et₂O (x 3). The organic extracts were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue (mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 90:10, 1 single diastereomer at C21) was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc 100%) to furnish lactone *ent*-95a as a pale yellow oil (920 mg, 80% yield).

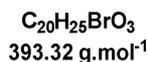
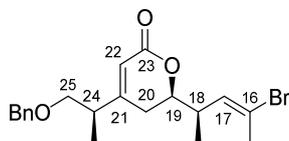
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) major diastereoisomer: δ = 7.41-7.28 (m, 5H, H-ar), 5.72 (qd, *J* = 1.2, 10.2 Hz, 1H, H-17), 4.56 (m, 1H, H-19), 4.55 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.25 (bs, 1H, OH), 3.66 (dd, *J* = 4.0, 9.7 Hz, 1H, H_a-25), 3.46 (dd, *J* = 8.0, 9.7 Hz, 1H, H_b-25), 2.63 (dq, *J* = 6.5, 6.9, 10.2 Hz, 1H, H-18), 2.58 (dd, *J* = 2.5, 17.4 Hz, 1H, H_a-22), 2.40 (d_{app.}, *J* = 17.4 Hz, 1H, H_b-22), 2.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, C-16-CH₃), 1.95 (m, 1H, H-24), 1.78 (td, *J* = 2.5, 13.4 Hz, 1H, H_a-20), 1.48 (dd, *J* = 12.0, 13.4 Hz, 1H, H_b-20), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.93 ppm (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), major diastereoisomer: δ = 170.9 (C, C-23), 136.9 (C, C-ar), 132.6 (CH, C-17), 128.8 (2CH, C-ar), 128.4 (CH, C-ar), 128.0 (2CH, C-ar), 121.5 (C, C-16), 79.0 (CH, C-19), 74.0 (CH₂, Ar-CH₂-O), 72.7 (CH₂, C-25), 72.3 (C, C-21), 41.5 (CH, C-24), 39.4 (CH, C-18), 39.2 (CH₂, C-22), 36.6 (CH₂, C-20), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 16.3 (CH₃, C-18-CH₃), 12.5 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

FTIR (neat): ν = 3455, 2967, 2928, 2876, 1730, 1650, 1455, 1382, 1251, 1215, 1098, 1060, 992, 752, 697, 668 cm⁻¹.

MS (ESI) : *m/z* = 433, 435 [M+Na]⁺.

(R)-4-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-((R,E)-4-bromopent-3-en-2-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one *ent*-29a



Lactone **ent-95a** (920 mg, 2.24 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DCM (30 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Pyridine (2.22 mL, 27.4 mmol, 12.2 equiv.) and thionyl chloride (1.08 mL, 14.8 mmol, 6.6 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The solution was then carefully quenched with an aqueous sat. NaHCO₃ solution, extracted with DCM (x 3), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue (mixture of 18,19- *syn/anti* diastereomers, *dr* = 90:10) was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/EtOAc 100:0 to 70:30) to furnish lactone **ent-29a** as a pale yellow oil (546 mg, 62% over two steps).

$[\alpha]_D^{20} = + 84.8$ ($c = 1.43$ CHCl₃).

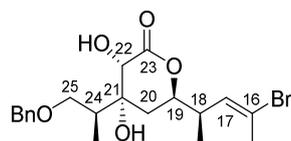
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.40$ -7.25 (m, 5 H, H-ar), 5.84 (s, 1H, H-22), 5.65 (qd, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H, H-17), 4.51 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.08 (ddd, $J = 4.6, 7.1, 11.0$ Hz, 1H, H-19), 3.46 (m, 2H, H-25), 2.65 (m, 2H, H-18, H-24), 2.28 (dd, $J = 4.6, 12.4$ Hz, 1H, H_a-20), 2.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-16-CH₃), 2.23 (m, 1H, H_b-20), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C-24-CH₃), 1.10 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C-18-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 165.2$ (C, C-23), 163.2 (C, C-21), 137.9 (C, C-ar), 132.3 (CH, C-17), 128.6 (2CH, C-ar), 128.0 (2CH, C-ar), 127.9 (CH, C-ar), 121.7 (C, C-16), 115.7 (CH₂, C-22), 80.2 (CH, C-19), 73.4 (CH₂, Ar-CH₂-O), 72.9 (CH₂, C-25), 40.4 (CH, C-24), 39.1 (CH, C-18), 29.7 (CH₂, C-20), 23.9 (CH₃, C-16-CH₃), 16.4 (CH₃, C-18-CH₃), 15.7 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 3032, 2967, 2875, 1716, 1651, 1381, 1249, 1096, 1026, 869, 735$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₅BrO₃Na⁺ [M+Na]⁺: 415.0885, found: 415.0891.

(3*S*,4*R*,6*R*)-4((*S*)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-((*R*,*E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-3,4-dihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-one *ent*-42a



C₂₀H₂₇BrO₅
427.34 g·mol⁻¹

Unsaturated lactone **ent-29a** (707 mg, 1.8 mmol, 1.0 equiv.) was placed in an acetone/water 1:1 solution (22 mL) at room temperature and potassium osmate (VI) dihydrate (34 mg, 0.09 mmol, 0.05 equiv.) was added. After 10 min stirring, NMO (1.46 g, 10.8 mmol, 6.0 equiv.) was added and the mixture was kept under very slight stirring until total consumption of the starting material. The dark brown solution was partitioned between AcOEt and an aqueous sat. Na₂SO₃ solution, and extracted with AcOEt (x 3). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate, 70:30) afforded diol **ent-42a** (236 mg, 45%) as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} = + 11.03$ ($c = 0.57$, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, MeOD): $\delta = 7.36$ -7.25 (m, 5H, H-ar), 5.72 (qd, $J = 1.5, 10.4$ Hz, 1H, H-17), 4.49 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 4.41 (ddd, $J = 4.1, 6.3, 11.3$ Hz, 1H, H-19), 4.24 (s, 1H, H-22), 3.56 (dd, $J = 5.7, 9.8$ Hz, 1H, H_a-25), 3.53 (dd, $J = 5.0, 9.8$ Hz, 1H, H_b-25), 2.67 (dq, $J = 6.3, 6.6, 10.4$ Hz, 1H, H-

18), 2.29 (ddd, $J = 5.0, 5.7, 7.3$ Hz, 1H, H-24), 2.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, C-16-CH₃), 1.90 (dd, $J = 4.1, 14.2$ Hz, 1H, H_a-20), 1.83 (dd, $J = 11.3, 14.2$ Hz, 1H, H_b-20), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, C-18-CH₃), 1.04 ppm (d, $J = 7.3$ Hz, 6H, C-24-CH₃).

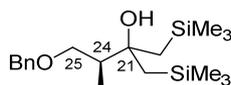
¹³C NMR (125 MHz, MeOD): $\delta = 176.3$ (C, C-23), 139.6 (C, C-ar), 133.9 (CH, C-17), 129.5 (2CH, C-ar), 129.0 (2CH, C-ar), 128.7 (CH, C-ar), 122.5 (C, C-16), 81.5 (CH, C-19), 75.4 (C, C-21), 74.4 (CH₂, Ar-CH₂-O), 73.4 (CH₂, C-25), 73.2 (CH, C-22), 40.5 (CH, C-18), 40.2 (CH, C-24), 33.4 (CH₂, C-20), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 16.1 (CH₃, C-18-CH₃), 12.0 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 3432, 2971, 2926, 2860, 1733, 1655, 1452, 1384, 1228, 1106, 862, 741$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₀H₂₇BrO₅Na⁺ [M+Na]⁺: 449.0940, found: 449.0944.

4. Synthesis of C16-C25 lactone *ent*-29a through RCM route

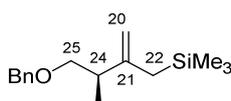
(S)-4-(Benzyloxy)-3-methyl-1-(trimethylsilyl)-2-((trimethylsilyl)methyl)butan-2-ol



C₁₉H₃₆O₂Si₂
352.66 g.mol⁻¹

In a 3-neck 500 mL round-bottom flask, powdered CeCl₃·7H₂O (17.9 g, 48 mmol, 5.0 equiv.) was heated under vacuum (~ 3 mmHg) at 160°C for 9h with vigorous stirring, resulting in the formation of a white mobile solid. The reaction flask was then flushed with argon and allowed to cool to room temperature before addition of THF (96 mL). The resulting uniform white suspension was stirred overnight at room temperature. After this time, this suspension was cooled to -78 °C and freshly prepared (trimethylsilyl)methylmagnesium chloride solution (1.3 M solution in THF, 37 mL, 48 mmol, 5.0 equiv.) was added dropwise, forming a brown-yellow suspension which was stirred at -78 °C for 1 h. Ester (2.0 g, 9.6 mmol, 1.0 equiv.) in THF (10 mL) was then added dropwise and the resulting mixture was warmed gradually to room temperature. Upon complete consumption of starting material (~ 3 h), the grey solution was cooled to 0°C and the flask was fitted with an overhead stirrer then quenched by addition of an aqueous 1M HCl solution (max. 48 mL) with vigorous stirring and careful control of the pH (**must be adjusted to 7**). The organic layer was separated and the aqueous layer was further extracted with diethyl ether (x 3). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*, affording the crude alcohol (2.27 g, 67% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.29-7.38$ (m, 5H, H-ar), 4.53 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 3.47 (dd, $J = 4.8, 9.1$ Hz, 1H, H_a-25), 3.21 (dd, $J = 8.1, 9.1$ Hz, 1H, H_b-25), 2.35-2.25 (m, 1H, H-24), 0.90-0.70 (m, 4H, C-21-(CH₂-Si(CH₃)₃)₂), 1.12 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, C-24-CH₃), 0.02 ppm (s, 18H, Si(CH₃)₃).

(R)-(4-(Benzyloxy)-3-methyl-2-methylenebutyl)trimethylsilane (R)-11

C₁₆H₂₆OSi
262.48 g.mol⁻¹

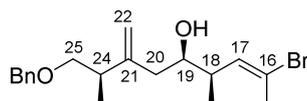
To a solution of alcohol (2.3 g, 6.5 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (15 mL) at 0°C was added amberlyst-15 (0.5 equiv.). The mixture was stirred until complete consumption of the starting material (about 1 h), then filtered off. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/diethyl ether: 98:2) to afford allylsilane **(R)-11** (1.54 g, 90%) as a colourless oil.

RN : 139747-92-5.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ = 7.38-7.29 (m, 5H, H-ar), 4.64 (s, 1H, H_a-22), 4.62 (s, 1H, H_b-22), 4.53 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 3.54 (dd, J = 4.8, 9.2 Hz, 1H, H_a-25), 3.26 (dd, J = 8.1, 9.2 Hz, 1H, H_b-25), 2.34-2.22 (m, 1H, H-24), 1.57 (m, 2H, H-20), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.03 ppm (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ = 149.9 (C, C-21), 138.8 (C, C-ar), 128.4 (2CH, C-ar), 127.6 (2CH, C-ar), 127.5 (CH, C-ar), 106.5 (CH₂, C-22), 75.0 (CH₂, Ar-CH₂-O), 72.9 (CH₂, C-25), 40.9 (CH, C-24), 26.6 (CH₂, C-20), 17.0 (CH₃, C-24-CH₃), -1.5 ppm (3CH₃, Si(CH₃)₃).

*Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.*¹¹⁷

(4R,5R,8R,E)-9-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-methylenenon-2-en-5-ol ent-26a

C₁₉H₂₇BrO₂
367.33 g.mol⁻¹

Tin (IV) chloride (0.11 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv) was slowly added to a cooled (-78°C) solution of allylsilane **(R)-11** (0.26 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (2.2 ml). The mixture was stirred 30 min at -78°C, then a solution of aldehyde **25** (0.185 g, 1.04 mmol, 1.04 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.8 ml) was added. The solution was stirred 1 hour at -78°C and quenched by addition of triethylamine (0.9 mL). The mixture was partitioned between CH₂Cl₂ and brine. The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/diethyl ether 100:0 to 80:20) in order to yield homoallylic alcohol **ent-26a** (mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 90:10, 0.292 g, 71%) as a pale yellow oil.

[α]_D²⁰ = + 20.00 (c = 0.144, CHCl₃).

¹¹⁷ Dias, L. C.; Giacomini, R. J. *Braz. Chem.* **1998**, *9*, 357-369.

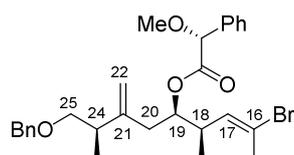
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, major diastereomer): δ = 7.36-7.28 (m, 5H, H-ar), 5.73 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-17), 4.95 (bs, 2H, H-22), 4.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.49 (d, J = 12.9 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 3.54 (m, 1H, H-19), 3.45 (m, 1H, H_a-25), 3.40 (dd, J = 5.6, 8.9 Hz, 1H, H_b-25), 2.76 (br.s, 1H, OH), 2.46 (m, 1H, H-18), 2.46 (m, 1H, H-24), 2.30 (br.d, J = 13.4 Hz, 1H, H_a-20), 2.25 (s, 3H, C-16-CH₃), 1.98 (dd, J = 10.4, 13.4 Hz, 1H, H_b-20), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-24-CH₃), 1.01 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-18-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, major diastereomer): δ = 149.4 (C, C-21), 137.9 (C, C-ar), 135.0 (CH, C-17), 128.5 (2CH, C-ar), 127.9 (2CH, C-ar), 127.8 (CH, C-ar), 119.9 (C, C-16), 112.7 (CH₂, C-22), 74.7 (CH₂, C-25), 73.3 (CH₂, Ar-CH₂-O), 72.2 (CH, C-19), 41.9 (CH₂, C-20), 40.9 (CH, C-24), 38.8 (CH, C-18), 23.8 (CH₃, C-16-CH₃), 17.9 (CH₃, C-24-CH₃), 16.6 ppm (CH₃, C-18-CH₃).

FTIR (neat): ν = 3445, 3066, 2961, 2927, 2871, 1646, 1454, 1379, 1368, 1205, 1090, 1073, 1040, 1029, 999, 897, 867, 735, 697 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₂₇BrO₂Na⁺ [M+Na]⁺: 389.1092, found: 389.1088.

(4*R*,5*R*,8*R*,*E*)-9-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-methylenenon-2-en-5-(*R*)-2-methoxy-2-phenylacetate



C₂₈H₃₅BrO₄
515.49 g.mol⁻¹

Homoallyl alcohol **ent-26a** (54.8 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (2 mL) and (*R*)-methoxyphenylacetic acid (56.4 mg, 0.37 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (19 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and DCC (70 mg, 0.37 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before addition of diethyl ether (10 mL). The crude mixture was filtered through a pad of Celite[®], which was rinsed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) to furnish corresponding (*R*)-MPA ester (50 mg, 65%) as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} = -18.92$ ($c = 0.230$, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.27 (m, 10H, H-ar), 5.37 (qd, J = 1.2, 10.4 Hz, 1H, H-17), 4.96 (m, 1H, H-19), 4.82 (br.s, 2H, H-22), 4.68 (s, 1H, CH-OCH₃), 4.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 3.47 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H, H_a-25), 3.37 (s, 3H, O-CH₃), 3.32 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H, H_b-25), 2.48-2.42 (m, 2H, H-18, H-24), 2.32 (dd, J = 4.4, 14.8 Hz, 1H, H_a-20), 2.20 (dd, J = 8.8, 14.8 Hz, 1H, H_b-20), 1.97 (d, J = 1.2 Hz, 3H, C-16-CH₃), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.71 ppm (d, J = 6.4 Hz, 3H, C-18-CH₃).

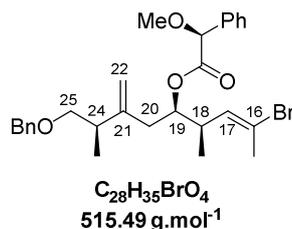
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.2 (C, C=O), 147.5 (C, C-21), 138.6 (C, C-ar), 136.4 (C, C-ar), 133.0 (CH, C-17), 128.8 (CH, C-ar), 128.7 (2CH, C-ar), 128.4 (2CH, C-ar), 127.6 (2CH, C-ar), 127.5 (CH, C-ar), 127.4 (2CH, C-ar), 120.7 (C, C-16), 112.2 (CH₂, C-22), 82.7 (CH, CH-OCH₃), 75.9 (CH,

C-19), 74.4 (CH, C-25), 73.0 (CH₂, Ar-CH₂-O), 57.4 (CH₃, O-CH₃), 39.4 (CH, C-24), 38.1 (CH, C-18), 37.4 (CH₂, C-20), 23.4 (CH₃, C-16-CH₃), 17.3 (CH₃, C-24-CH₃), 15.4 ppm (CH₃, C-18-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 3028, 2970, 2946, 1739, 1454, 1365, 1228, 1216, 1205, 1175, 1113, 1003, 899, 736, 697 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₈H₃₅BrNaO₄⁺ [M+Na]⁺: 537.1616, found: 537.1614.

(4R,5R,8R,E)-9-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-methylenenon-2-en-5-(S)-2-methoxy-2-phenylacetate



Homoallyl alcohol **ent-26a** (54.8 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (2 mL) and (*R*)-methoxyphenylacetic acid (56.4 mg, 0.37 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (19 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and DCC (70 mg, 0.37 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before addition of diethyl ether (10 mL). The crude mixture was filtered through a pad of Celite[®], which was rinsed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) to furnish corresponding (*S*)-MPA ester (49.0 mg, 63%) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} = +36.81$ ($c = 0.240$, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41\text{--}7.27$ (m, 10H, H-ar), 5.63 (qd, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H, H-17), 4.94 (m, 1H, H-19), 4.70 (s, 1H, CH-OCH₃), 4.51 (s, 1H, H_a-22), 4.47 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.46 (s, 1H, H_b-22), 4.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 3.39 (s, 3H, O-CH₃), 3.31 (dd, $J = 6.0, 9.6$ Hz, 1H, H_a-25), 3.18 (dd, $J = 7.6, 9.6$ Hz, 1H, H_b-25), 2.62 (m, 1H, H-18), 2.27-2.21 (m, 2H, H_a-20, H-24), 2.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-16-CH₃), 2.08 (dd, $J = 9.2, 15.2$ Hz, 1H, H_b-20), 0.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.93 ppm (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, C-18-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.3$ (C, C=O), 146.7 (C, C-21), 138.7 (C, C-ar), 136.3 (C, C-ar), 133.1 (CH, C-17), 128.7 (CH, C-ar), 128.6 (2CH, C-ar), 128.4 (2CH, C-ar), 127.6 (2CH, C-ar), 127.5 (CH, C-ar), 127.4 (2CH, C-ar), 120.9 (C, C-16), 112.0 (CH₂, C-22), 82.9 (CH, CH-OCH₃), 75.9 (CH, C-19), 74.4 (CH, C25), 73.0 (CH₂, Ar-CH₂-O), 57.5 (CH₃, O-CH₃), 39.0 (CH, C-24), 38.3 (CH, C-18), 37.4 (CH₂, C-20), 23.7 (CH₃, C-16-CH₃), 17.3 (CH₃, C-24-CH₃), 16.0 ppm (CH₃, C-18-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 3029, 2970, 2929, 1744, 1648, 1454, 1365, 1229, 1216, 1203, 1173, 1103, 1000, 903, 734, 696 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z C₂₈H₃₅BrNaO₄⁺ [M+Na]⁺: 537.1616, found: 537.1613.

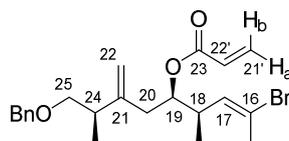
Assignment of absolute configuration at C-19 by ^1H NMR of (*R*)- and (*S*)-MPA esters of C16-C25 homoallyl alcohol *ent*-26a

(*R*)- and (*S*)-MPA derivatives of homoallylic alcohol

Protons	$\delta_{(R)\text{-MPA}}$ (ppm)	$\delta_{(S)\text{-MPA}}$ (ppm)	$\Delta\delta_{(RS)}$ (ppm)
H-17	5.37	5.63	-0.26
$\text{CH}_3\text{-C-18}$	0.71	0.93	-0.22
$\text{CH}_3\text{-C-16}$	1.97	2.15	-0.18
H _a -20	2.32	2.24	+0.08
H _b -20	2.20	2.08	+0.12
H _a -22	4.82	4.51	+0.31
H _b -22	4.82	4.46	+0.36
$\text{CH}_3\text{-C-24}$	1.08	0.95	+0.14
H _a -25	3.47	3.31	+0.16
H _b -25	3.32	3.18	+0.14

Anisotropic effects on chemical shift of (*R*) and (*S*)-MPA derivatives of homoallylic alcohol *ent*-26a

(4*R*,5*R*,8*R*,*E*)-9-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-methylenonon-2-en-5-yl acrylate *ent*-96a



$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrO}_3$
421.38 g.mol⁻¹

Alcohol *ent*-26a (85.3 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) and dichloromethane (2.5 mL) were placed in a flame-dried round bottom flask under argon. The reaction mixture was cooled to 0 °C, then were successively added triethylamine (47 μL , 0.35 mmol, 2.0 equiv.) and acryloyl chloride (28 μL , 0.35 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was allowed to warm to room temperature and the reaction was monitored by thin layer chromatography. Upon completion, the mixture was partitioned between CH_2Cl_2 (x 3) and an aqueous sat. NH_4Cl solution. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 100:0 to 95:5) to afford title compound *ent*-96a (80 mg, 82%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.32$ ($c = 0.236$, CHCl_3).

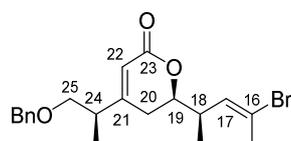
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34\text{--}7.26$ (m, 5H, H-ar), 6.38 (dd, $J = 1.2, 17.2$ Hz, 1H, H_b-21'), 6.09 (dd, $J = 10.4, 17.2$ Hz, 1H, H-22'), 5.81 (dd, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H, H_a-21') 5.71 (qd, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H, H-17), 5.00 (m, 1H, H-19), 4.85 (s, 2H, H-22), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2\text{H}_b\text{-O}$), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, Ar- $\text{CH}_2\text{H}_a\text{-O}$), 3.47 (dd, $J = 6.0, 9.2$ Hz, 1H, H_a-25), 3.32 (dd, $J = 7.2, 9.2$ Hz, 1H, H_b-25), 2.67 (m, 1H, H-18), 2.45 (dq, $J = 6.0, 6.8, 7.2$ Hz, 1H, H-24), 2.37 (dd, $J = 4.0, 14.8$ Hz, 1H, H_a-20), 2.24 (dd, $J = 8.8, 14.8$ Hz, 1H, H_b-20), 2.19 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-16- CH_3), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-24- CH_3), 1.01 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-18- CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.7 (C, C-23), 147.7 (C, C-21), 138.7 (C, C-ar), 133.3 (CH, C-17), 130.8 (CH_2 , C-21'), 128.6 (CH, C-22'), 128.4 (2CH, C-ar), 127.6 (2CH, C-ar), 127.5 (CH, C-ar), 120.8 (C, C-16), 112.1 (CH_2 , C-22), 75.7 (CH, C-19), 74.5 (CH_2 , C-25), 73.0 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 39.6 (CH, C-24), 38.3 (CH, C-18), 37.1 (CH_2 , C-20), 23.7 (CH_3 , C-16- CH_3), 17.3 (CH_3 , C-24- CH_3), 16.1 ppm (CH_3 , C-18- CH_3).

FTIR (neat): ν = 2963, 2928, 2855, 1722, 1637, 1454, 1404, 1294, 1268, 1189, 1084, 1046, 984, 899, 734 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{NaBr}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 443.1198, found: 443.1182.

(R)-4-((R)-1-(benzyloxy)propan-2-yl)-6-((R,E)-4-bromopent-3-en-2-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one *ent*-29a



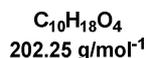
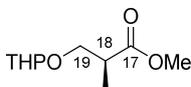
$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$
393.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

GP2 on C16-C25 acrylate *ent*-96a (47 mg, 0.112 mmol) using Grubbs II **G2** (9.5 mg, 0.0112 mmol, 10 mol%) in dichloromethane as solvent and subsequent purification of the crude residue by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10 to 80:20) afforded corresponding lactone *ent*-29a (23 mg, 52%) as a colourless oil.

For spectral datas, see page xx (page Reformatsky)

5. Synthesis of C16-C19 aldehyde 25

Methyl (2S)-2-methyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanoate 121

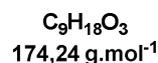
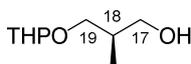


To a solution of (*S*)-**4** Roche ester (3.0 g, 2.8 mL, 25.4 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (90 mL) were successively added 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (4.0 mL, 43.9 mmol, 1.5 equiv.) and *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (960 mg, 3.8 mmol, 0.25 equiv.). The solution was stirred at room temperature for 24 h, then quenched with an aqueous semi-sat. brine solution and extracted with diethyl ether (x 3). The combined organic layers were washed with brine then with an aqueous sat. NaHCO₃ solution, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude ester **121** (6.2 g) was obtained as a yellow oil in quantitative yield and directly used in the next step.

RN: 96895-76-0.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, two diastereomers 1:1): δ = 4.58 (2t, *J* = 10.3 Hz, 2H, H-THP), 3.72-3.86 (2m, 2H, H_a-19), 3.70-3.82 (m, 4H, H₂-THP), 3.66 (2s, 6H, O-CH₃), 3.40-3.58 (2m, 2H, H_b-19), 2.75 (2m, 2H, H-18), 1.60-1.82 (m, 4H, H₂-THP), 1.42-1.58 (m, 8H, H₂-THP), 1.15 ppm (2d, *J* = 6.9 Hz, 6H, C18-CH₃).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(2*R*)-2-methyl-3-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)propan-1-ol

LiAlH₄ (61.3 g, 34 mmol, 1.1 equiv.) is suspended in dry THF (34 mL) at 0 °C. A solution of ester **121** (6.2 g, 30 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (21 mL) was added dropwise. After stirring for 30 min. 0 °C, the mixture was warmed to room temperature then stirred for 2 h then quenched by successive dropwise addition of water (1.3 mL), a NaOH 15% w/v (1.3 mL), and water (3.9 mL). After 10 min. stirring, the mixture was filtered through a pad of Celite[®], the filtrate was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Title alcohol (5.1 g) was obtained as a pale yellow oil in quantitative yield and directly used in the next step.

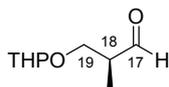
RN: 88728-99-8.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, two diastereomers 1:1) δ = 4.55 (2t, *J* = 11.8 Hz, 2H, H-THP), 3.62-3.84 (2dd, 2H, H_a-19), 3.78-3.91 (m, 4H, H₂-THP), 3.68 (2dd, *J* = 11.0, 5.0 Hz, 2H, H_a-17), 3.62-3.67 (2dd, *J* = 11.0, 6.4 Hz, 2H, H_b-17), 3.36-3.54 (2m, 2H, H_b-19), 2.81 (bs, 1H, OH), 1.90-2.10 (2m, 2H, H-

18), 1.62-1.85 (m, 4H, H₂-THP), 1.42-1.65 (m, 8H, H₂-THP), 0.88 ppm (2d, $J = 6.9$ Hz, 6H, C-18-CH₃).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(2S)-2-methyl-3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanal **122**



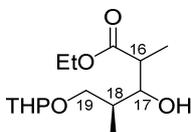
C₉H₁₆O₃
172.22 g.mol⁻¹

TEMPO (430 mg, 2.8 mmol, 001 equiv.) and BAIB (9.92 g, 31 mmol, 1.1 equiv) were added to a solution of the alcohol (4.8 g, 28 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (29 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. An aqueous semi-sat. Na₂S₂O₃ solution was then added, and the solution was extracted with CH₂Cl₂ (x 3). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude aldehyde **122** (5.0 g) was obtained as an orange oil in quantitative yield and directly used in the next step.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.74$ (t, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-17), 4.61 (m, 1H, H-THP), 3.97 (dd, $J = 7.1, 9.9$ Hz, 1H, H_a-19, *one diastereomer*), 3.96 (dd, $J = 5.3, 9.9$ Hz, 1H, H_a-19, *one diastereomer*), 3.82 (m, 1H, H-THP), 3.60 (dd, $J = 7.1, 9.9$ Hz, 1H, H_b-19, *one diastereomer*), 3.58 (dd, $J = 5.1, 9.9$ Hz, 1H, H_b-19, *one diastereomer*), 3.52 (m, 1H, H₂-THP), 2.67 (m, 1H, H-18), 1.83-1.66 (m, 2H, H₂-THP), 1.53 (m, 4H, H₂-THP), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C-18-CH₃, *one diastereomer*), 1.13 ppm (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C-18-CH₃, *one diastereomer*).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature

(4S)-ethyl 3-hydroxy-2,4-dimethyl-5-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pentanoate **123**



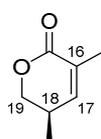
C₁₄H₂₆O₅
274.35 g.mol⁻¹

To a solution of diisopropylamine (DIPA, 5 mL, 34 mmol, 1.2 equiv.) in 32 mL of THF at -15 °C was added dropwise *n*-BuLi in hexanes (1.7 M, 20.0 mL, 34 mmol, 1.2 equiv.) *via* syringe. The reaction mixture was stirred for 15 min and at this temperature then cooled to -78 °C. Ethyl propionate (4.0 mL, 34 mmol, 1.2 equiv.) was slowly added *via* syringe over 10 min. and the resulting solution was stirred for 30 min. at -78 °C. Then, aldehyde **122** (5.2 g, 30 mmol, 1.0 equiv.) diluted in THF (4.6 mL) was added dropwise to the vigorously stirred solution at -78 °C over 10 min. After 2 h stirring, an aqueous sat. NH₄Cl solution was added, and the mixture was allowed to warm to rt. The phases

were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (x 3). The combined organic layers were successively washed with water and brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate, 80:20) provided hydroxy ester **123** (6.75 g, 82% yield) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomers): δ = 4.61 (m, 1H, H-THP), 4.16 (m, 2H, CH₃-CH₂-O), 3.96 (m, 1H, H-17), 3.85 (m, 1H, OH), 3.47 (m, 2H, H₂-THP), 3.45 (m, 2H, H-19), 2.62 (m, 1H, H-16), 2.05 (m, 1H, H-18), 1.56 (m, 6H, H₂-THP), 1.25 (m, 3H, CH₃-CH₂-O), 1.07 (m, 3H, C-16-CH₃), 0.96 ppm (m, 3H, C-18-CH₃).

(R)-5-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 124



C₇H₁₀O₂
126.16 g.mol⁻¹

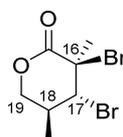
The aldol adduct **123** (5.0 g, 18 mmol, 1.0 equiv) is dissolved in dry toluene (175 mL) and *p*-toluenesulfonic acid (3.8 g, 22 mmol, 1.2 equiv) is added. The reaction mixture was heated to reflux for 5h then quenched by an aqueous sat. NaHCO₃ solution, then washed with brine dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. (3,2 g, Rdt = quantitatif).

RN: 1033555-43-9.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.49 (dq, J = 1.6, 4.6 Hz, 1H, H-17), 4.35 (ddd, J = 1.2, 5.1, 10.7 Hz, 1H, H_a-19), 4.00 (dd, J = 8.5, 10.7 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H, H-18), 1.91 (t_{app.}, J = 1.6 Hz, 3H, C-16-CH₃), 1.09 ppm (d, J = 7.2 Hz, 3H, C-18-CH₃)

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(3R,4R,5S)-3,4-dibromo-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-one 125



C₇H₁₀Br₂O₂
285.96 g.mol⁻¹

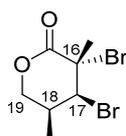
To a solution of lactone **124** (3.2 g, 25 mmol, 1 equiv.) in dichloromethane (21 mL) was added slowly bromine (12.2 g, 76 mmol, 3 equiv.) at 4°C. After 2 h, the reaction mixture was slowly poured into a beaker containing ice, an aqueous sat. Na₂S₂O₃ solution (60 mL) and ethyl acetate (60 mL). *Warning: the quench is exothermic.* The organic layer was separated, successively washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate, 95:5) provided **125** and **126** (well separated on

column, but do not need to be collected separately) (5.5 g, 77% yield) as a dark-brown oil that solidified upon standing.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.51 (m, 1H, H-17), 4.43-4.36 (m, 2H, H-19), 2.65 (m, 1H, H-18), 2.16 (s, 3H, C-16- CH_3), 1.22 ppm (d, J = 6.7 Hz, 3H, C-18- CH_3).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(3*S*,4*S*,5*S*)-3,4-dibromo-3,5-dimethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-one 126

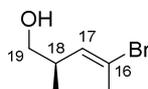


$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$
285.96 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.51 (m, 1H, H-17), 4.41-4.31 (m, 2H, H-19), 3.29 (m, 1H, H-18), 2.20 (s, 3H, C-16- CH_3), 1.07 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3H, C-18- CH_3).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(*R,E*)-4-bromo-2-methylpent-3-en-1-ol 129

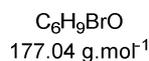
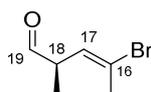


$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BrO}$
179.05 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a flask charged with a mixture of dibrominated lactones **125** and **126** (3.4 g, 12 mmol, 1.0 equiv.) in a DMF/water mixture 4:1 (35 mL) was added LiOH monohydrate (1.5 g, 36 mmol, 3.0 equiv.) at rt. After stirring for 16 h at rt, the reaction mixture was directly purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10 to 70:30) to provide alcohol **129** (1.46 g, 68% yield) as a pale yellow oil.

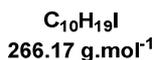
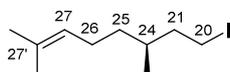
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.65 (dq, J = 1.2, 10.0 Hz, 1H, H-17), 3.50 (dd, J = 6.0, 10.7 Hz, 1H, H_a-19), 3.41 (dd, J = 7.8, 10.7 Hz, 1H, H_b-19), 2.60 (dqdd, J = 6.0, 6.8, 7.8, 10.0 Hz, 1H, H-18), 2.27 (d, J = 1.2 Hz, 3H, C-16- CH_3), 0.99 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-18- CH_3).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(*R,E*)-4-bromo-2-methylpent-3-en-1-al 25

TEMPO (122 mg, 0.78 mmol, 0.1 equiv.) and BAIB (2.76 g, 8.6 mmol, 1.1 equiv.) were added to a solution of the alcohol **129** (1.44 g, 7.8 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (8.4 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 h. A 1.0 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution was then added, and the solution was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was carefully removed under reduced pressure (> 600 mBars, product is highly volatile). The crude aldehyde **25** was quantitatively formed and directly used in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-19), 5.77 (dq, J = 1.4, 9.5 Hz, 1H, H-17), 3.23 (dq, J = 1.7, 7.1, 9.5 Hz, 1H, H-18), 2.31 (d, J = 1.4 Hz, 3H, C-16- CH_3), 1.23 (d, J = 7.1 Hz, 3H, C-18- CH_3).

6. Synthesis of C16-C27 aldol 117-OBn**(*S*)-8-iodo-2,6-dimethyloct-2-ene 130**

(*S*)-**120** citronellol (8.0 g, 51.2 mmol, 1.0 equiv.) was placed in dichloromethane (250 mL), triphenylphosphine (16.8 g, 64.1 mmol, 1.25 equiv.) and imidazole (7.68 g, 112.8 mmol, 2.2 equiv.) were added at room temperature and stirring was maintained at this temperature until complete dissolution. The reaction mixture was then cooled to 0°C and iodine (19.5 g, 76.4 mmol, 1.5 equiv.) was added portionwise. Stirring was continued for an additional 30 minutes at 0 °C then, the reaction was quenched by an aqueous sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution. The solution was extracted with dichloromethane, the combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent was carefully removed under light reduced pressure (min. 200 mBar). The crude product was first triturated in pentane to remove triphenylphosphine oxide then purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) to yield corresponding iodide **130** as a colourless liquid (12.5 g, 92%).

$[\alpha]_D^{20} = +10.14$ ($c = 0.157$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.09 (th, J = 1.5, 7.1 Hz, 1H, H-27), 3.25 (ddd, J = 5.7, 9.4, 17.6 Hz, 1H, H_a -20), 3.17 (m, 1H, H_b -20), 1.98 (m, 2H, H-26), 1.87 (m, 1H, H_a -21), 1.69 (s, 3H, C-27'-

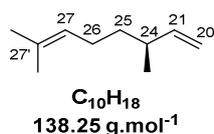
CH_3), 1.66 (m, 1H, H_b-21), 1.61 (s, 3H, C-27'-CH₃), 1.55 (m, 1H, H-24), 1.34 (m, 1H, H_a-25), 1.18 (m, 1H, H_b-25), 0.89 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 131.6$ (C, C-27'), 124.6 (CH, C-27), 41.1 (CH₂, C-21), 36.5 (CH₂, C-25), 33.7 (CH, C-24), 25.9 (CH₃, C-27'-CH₃), 25.5 (CH₂, C-26), 18.8 (CH₃, C-24-CH₃), 17.8 (CH₃, C-27'-CH₃), 5.3 ppm (CH₂, C-20).

FTIR (neat): $\nu = 2962, 2913, 2870, 2853, 1449, 1377, 1219, 1179, 1106, 984, 826, 734$ cm⁻¹.

HRMS: decomposition.

(S)-3,7-dimethylocta-1,6-diene **131**



Potassium *tert*-butoxide (10.5 g, 93.9 mmol, 2.5 equiv.) was added portionwise to a solution of iodide **130** (10.0 g, 37.5 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous tetrahydrofuran (150 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 h then quenched with an aqueous saturated NH₄Cl solution. The solution was extracted with diethyl ether (x 3) and combined organic layers were washed with brine. The organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was carefully removed under reduced pressure (min. 200 mBar). The crude product **131** was directly used in the next step without further purification (quantitative yield).

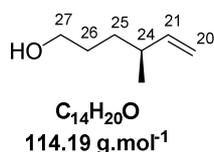
RN: 102881-55-7.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.11$ ($c = 0.148$, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.70$ (ddd, $J = 17.2, 10.3, 7.5$ Hz, 1H, H-21), 5.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-27), 4.97-4.90 (m, 2H, H-20), 2.13-2.08 (m, 1H, H-24), 1.98-1.93 (m, 2H, H-26), 1.68 (s, 3H, C-27'-CH₃), 1.59 (s, 3H, C-27'-CH₃), 1.34-1.28 (m, 2H, H-25), 0.99 ppm (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C-24-CH₃).

*Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.*¹¹⁸

(S)-4-methylhex-5-en-1-ol **132**



Citronellene **131** (11.5 g, 83.1 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in dichloromethane (100 mL) and cooled to -78 °C. Ozone was bubbled through the solution and the reaction progress was closely monitored by TLC. Upon completion of starting material on TLC, the ozone flow was stopped and the

¹¹⁸ A. Stolle, B. Ondruschka, W. Bonrath, T. Netscher, M. Findeisen, M. M. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6805-6814.

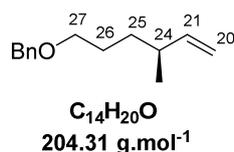
reaction was purged with argon several times. This solution was slowly added to a suspension of NaBH_4 (8 g, 210 mmol, 2.5 equiv) in methanol (70 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was allowed to warm to room temperature over 2 h with stirring. The reaction mixture was quenched by 1 N aqueous HCl at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The aqueous layer was extracted with dichloromethane, combined organic layers were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and carefully concentrated in *vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/diethyl ether, 70:30) to yield alcohol **132** as a colourless liquid (6.2 g, 65%).

RN: 69274-92-6.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.69$ (ddd, $J = 7.6, 10.3, 17.2$ Hz, 1H, H-21), 4.99-4.90 (m, 2H, H-20), 3.63 (dt, $J = 4.4, 6.4$ Hz, 2H, H-27), 2.13 (dq_{intd}_{app.}, $J = 6.2, 6.8, 7.6$ Hz, 1H, H-24), 1.61-1.51 (m, 2H, H-26), 1.38-1.30 (m, 2H, H-25), 1.00 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-24- CH_3).

*Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.*¹¹⁹

(S)-(((4-methylhex-5-en-1-yl)oxy)methyl)benzene 133



NaH (6.5 g (60%), 162.9 mmol, 3.0 equiv) was suspended in THF (80 mL) and the mixture was cooled to $0\text{ }^\circ\text{C}$. Alcohol **132** (6.2 g, 54.2 mmol, 1.0 equiv) in THF (20 mL) was added dropwise and the solution was stirred for 20 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$ until gas evolution ceased. Benzyl bromide (6.45 mL, 54.2 mmol, 1.0 equiv) was then slowly added, followed by TBAI (1.0 g, 2.7 mmol, 0.05 equiv). The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched at $0\text{ }^\circ\text{C}$ by addition of ice cold water. After warming to room temperature, the aqueous layer was extracted (x 3) with diethyl ether, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 then filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5) provided desired benzyl ether **133** (9.85 g, 89%) as a colourless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.11$ ($c = 0.148$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.40$ -7.27 (m, 5H, H-ar), 5.69 (ddd, $J = 7.7, 10.3, 17.6$ Hz, 1H, H-21), 4.96 (dd, $J = 1.2, 17.6$ Hz, 1H, H_a-20), 4.92 (dd, $J = 1.2, 9.9$ Hz, 1H, H_b-20), 4.50 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 3.46 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-27), 2.12 (hept_{app.}, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-24), 1.62 (m, 2H, H-26), 1.38 (m, 2H, H-25), 1.00 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C-24- CH_3).

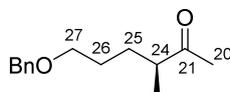
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.7$ (CH, C-21), 138.8 (C, C-ar), 128.5 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 112.8 (CH_2 , C-20), 73.0 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 70.7 (CH_2 , C-27), 37.8 (CH, C-24), 33.2 (CH_2 , C-25), 27.7 (CH_2 , C-26), 20.4 ppm (CH_3 , C-24- CH_3).

FTIR (neat): $\nu = 3066, 3030, 2938, 2853, 1640, 1496, 1454, 1361, 1099, 1028, 995, 909, 732, 696$ cm^{-1} .

¹¹⁹ T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6032–6036.

HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{14}H_{20}ONa^+$ $[M+Na]^+$: 227.1412; found: 227.1418.

(S)-6-(benzyloxy)-3-methylhexan-2-one 99-OBn



$C_{14}H_{20}O_2$
220.31 g. mol⁻¹

Alkene **133** (1.0 g, 4.9 mmol, 1.0 equiv), PdCl₂ (173 mg, 0.975 mmol, 0.2 equiv) and CuCl (727 mg, 7.35 mmol, 1.5 equiv) were placed in a DMF/H₂O solution (9:1, 20 mL). The mixture was bubbled with oxygen for 20 min and stirred at room temperature for 15 h under an oxygen atmosphere. Reaction was stopped by addition of water and diethyl ether, stirred for 10 additional minutes and filtered on a pad of clarcel flo[®]. The layers were separated and the aqueous layer was extracted (x 3) with diethyl ether. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) afforded ketone **99-OBn** (850 mg, 79%) as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} = +4.79$ ($c = 0.230$, CHCl₃).

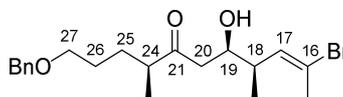
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.39$ -7.27 (m, 5H, H-ar), 4.49 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 3.46 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-27), 2.52 (sext._{app.}, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-24), 2.13 (s, 3H, H-20), 1.74 (m, 1H, H_a-25), 1.59 (m, 2H, H-26), 1.45 (m, 1H, H_b-25), 1.09 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 212.6$ (C, C-21), 138.5 (C, C-ar), 128.4 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 73.0 (CH₂, Ar-CH₂-O), 70.1 (CH₂, C-27), 46.9 (CH, C-24), 29.5 (CH₂, C-25), 28.1 (CH₃, C-20), 27.5 (CH₂, C-26), 16.3 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 3064, 2935, 2857, 1709, 1496, 1455, 1358, 1172, 1098, 1027, 953, 735, 696$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{14}H_{20}O_2Na^+$ $[M+Na]^+$: 243.1361; found: 243.1369.

(4S,7R,8R,E)-1-(benzyloxy)-10-bromo-7-hydroxy-4,8-dimethylundec-9-en-5-one 117-OBn



$C_{20}H_{29}BrO_3$
397.35 g. mol⁻¹

(-)-DIPCl (244.6 mg, 0.762 mmol, 1.8 equiv) was dissolved in dichloromethane (2.5 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Et₃N (0.14 mL, 1.05 mmol, 2.5 equiv) and a solution of ketone **99-OBn** (130.5 mg, 0.593 mmol, 1.4 equiv) in dichloromethane (1.5 mL) were successively added. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h, then cooled to -78 °C and stirred for 2 h. A solution of aldehyde **25** (75 mg, 0.423 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (1.5 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 2 h at -78 °C. The mixture was slowly warmed to -20 °C and stored in the freezer at -20 °C for 24 h. The reaction was then quenched by addition of a mixture of MeOH/pH = 7 buffer/35% aqueous H₂O₂ = 1:1:1 (6 mL) and the solution was slowly warmed to room temperature,

and stirred for 3 h. Water was finally added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5 to 90:10) provided aldol **117-OBn** (mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 85:15, 80 mg, 47%) as a colourless oil, along with diol **136** (67 mg, 40%).

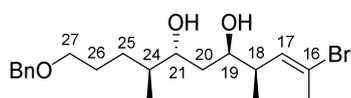
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , major diastereomer) δ = 7.38-7.25 (m, 5H, H-ar), 5.65 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-17), 4.47 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 3.78 (m, 1H, H-19), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-27), 3.18 (d, J = 4.0 Hz, 1H, OH), 2.62 (dd, J = 2.4, 18.0 Hz, 1H, H_a -20), 2.52 (m, 1H, H-24), 2.51 (dd, J = 8.8, 18.0 Hz, 1H, H_b -20), 2.42 (qdd, J = 6.8, 10.4, 16.0 Hz, 1H, H-18), 2.23 (s, 3H, C-16- CH_3), 1.74 (m, 1H, H_a -25), 1.58 (m, 2H, H-26), 1.43 (m, 1H, H_b -25), 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 3H, C-24- CH_3), 1.04 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-18- CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , major diastereomer) δ = 215.8 (C, C-21), 138.5 (C, C-ar), 134.2 (CH, C-17), 128.5 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 120.5 (C, C-16), 73.0 (CH_2 , O- CH_2 -Ar), 71.1 (CH, C-19), 70.1 (CH_2 , C-27), 46.8 (CH, C-24), 45.0 (CH_2 , C-20), 40.3 (CH, C-18), 29.4 (CH_2 , C-25), 27.5 (CH_2 , C-26), 23.8 (CH_3 , C-16- CH_3), 16.4 (CH_3 , C-18- CH_3), 16.3 ppm (CH_3 , C-24- CH_3).

FTIR (neat) ν = 3467, 3030, 2957, 2925, 2856, 1705, 1455, 1379, 1266, 1205, 1100, 1028, 1000, 866, 736, 699 cm^{-1} .

HRMS m/z calcd. for $[\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BrO}_3+\text{Na}]^+$: 419.1198; found: 419.1201.

(4*R*,5*R*,7*R*,8*S*,*E*)-11-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethylundec-2-ene-5,7-diol 136

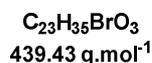
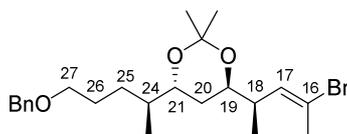


$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{BrO}_3$
399.37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.38-7.24 (m, 5H, H-ar), 5.76 (qd, J = 1.2, 10.0 Hz, 1H, H-17), 4.50 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 3.80 (m, 1H, H-21), 3.68 (m, 1H, H-19), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-27), 2.43 (m, 1H, H-18), 2.39 (m, 2H, OH), 2.25 (d, J = 1.2 Hz, 3H, C-16- CH_3), 1.79-1.41 (m, 6H, H-20, H-24, H_a -25, H-26), 1.21 (m, 1H, 1.79-1.41 H_b -25), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-18- CH_3), 0.91 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-24- CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 138.6 (C, C-ar), 134.2 (CH, C-17), 128.5 (2CH, C-ar), 127.8 (2CH, C-ar), 127.7 (CH, C-ar), 121.0 (C, C-16), 73.1 (CH_2 , O- CH_2 -Ar), 72.6 (CH, C-19), 71.8 (CH, C-21), 70.7 (CH_2 , C-27), 41.1 (CH, C-18), 38.7 (CH, C-24), 37.4 (CH_2 , C-20), 29.6 (CH_2 , C-25), 27.6 (CH_2 , C-26), 23.9 (CH_3 , C-16- CH_3), 16.9 (CH_3 , C-18- CH_3), 14.5 ppm (CH_3 , C-24- CH_3).

(4*R*,6*R*)-4-((*S*)-5-(benzyloxy)pentan-2-yl)-6-((*R*,*E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane

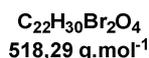
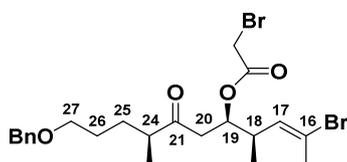


Diol **136** (25 mg, 62.10⁻² mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) at room temperature. 2, 2-dimethoxypropane (60 μL, 0.75 mmol, 12.0 equiv.) and PPTS (1.5 mg, 6.2.10⁻³ mmol, 0.1 equiv.) were successively added to the reaction mixture, The reaction was monitored by thin layer chromatography and upon complete conversion of starting material, triethylamine (300 μL) was added. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 100:0 to 80:20). Title compound (22 mg, 80% yield) was obtained as a pale oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37-7.27 (m, 5H, H-ar), 5.78 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-17), 4.50 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 3.57 (m, 1H, H-19), 3.49 (m, 1H, H-21), 3.47 (m, 2H, H-27), 2.38 (m, 1H, H-18), 2.25 (bs, 3H, C-16-CH₃), 1.71 (m, 1H, H_a-26), 1.61-1.44 (m, 3H, H-24, H_a-25, H_b-26), 1.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-20), 1.30 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.13 (m, 1H, H_b-25), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.91 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.8 (C, C-ar), 134.5 (CH, C-17), 128.5 (2CH, C-ar), 127.8 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 119.9 (C, C-16), 100.4 (C, C(CH₃)₂), 73.0 (CH₂, O-CH₂-Ar), 70.7 (CH₂, C-27), 70.5 (CH, C-19), 70.1 (CH, C-21), 39.3 (CH, C-18), 37.7 (CH, C-24), 34.1 (CH₂, C-20), 28.4 (CH₂, C-25), 27.3 (CH₂, C-26), 24.5 (CH₃, C(CH₃)₂), 24.4 (CH₃, C(CH₃)₂), 23.8 (CH₃, C-16-CH₃), 16.3 (CH₃, C-18-CH₃), 15.2 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

(4*R*,5*R*,8*S*,*E*)-11-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-oxoundec-2-en-5-yl 2-bromoacetate
116-OBn



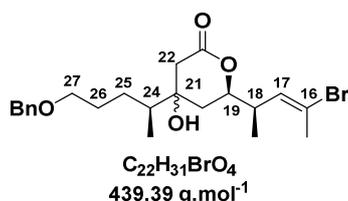
To a solution of aldol **117-OBn** (195 mg, 0.49 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous DCM (4 mL) at 0 °C was added pyridine (80 μL, 0.98 mmol, 2.0 equiv.) followed by bromoacetyl bromide (66 μL, 0.73 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred for 2 h at 0 °C and quenched with an aqueous sat. solution of Rochelle's salt. The mixture was extracted with DCM (x 3), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude

residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate, 90:10) to provide desired ester **116-OBn** as a colorless oil (228 mg, 90% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), major diastereoisomer: δ = 7.38-7.27 (m, 5H, H-ar), 5.65 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-17), 5.21 (m, 1H, H-19), 4.49 (s, 1H, Ar-CH₂-O), 3.76 (s, 2H, H-22), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 1H, H-27), 2.77 (m, 2H, H-18, H_a-20), 2.62 (dd, J = 4.0, 17.2 Hz, 1H, H_b-20), 2.51 (m, 1H, H-24), 2.24 (d, J = 1.2 Hz, 3H, C-16-CH₃), 1.73 (m, 1H, H_a-25), 1.57 (m, 2H, H-26), 1.42 (m, 1H, H_b-25), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.99 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), major diastereoisomer: δ = 210.5 (C, C-21), 166.7 (C, C-23), 138.4 (C, C-ar), 132.4 (CH, C-17), 128.5 (2CH, C-ar), 127.8 (3CH, C-ar), 121.9 (C, C-16), 74.8 (CH, C-19), 73.5 (CH₂, Ar-CH₂-O), 70.2 (CH₂, C-25), 46.6 (CH, C-24), 41.9 (CH₂, C-20), 37.8 (CH, C-18), 29.3 (CH₂, C-26), 27.5 (CH₂, C-25), 25.9 (CH₂, C-22), 23.4 (CH₃, C-16-CH₃), 16.3 (CH₃, C-24-CH₃), 16.2 ppm (CH₃, C-18-CH₃).

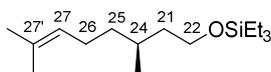
(6R)-4-((S)-5-(benzyloxy)pentan-2-yl)-6-((R,E)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-one 153



In an oven-dried flask under argon was introduced a samarium diiodide solution (0.1 M in THF, 6.3 mL, 0.55 mmol, 2.2 equiv.). The solution was cooled to -78 °C and ketone **116-OBn** (129 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) diluted in THF (5 mL) was slowly added. After 15 min, the mixture was allowed to room temperature and stirred for 45 min. The solution was quenched with an aqueous sat. solution of Rochelle's salt and extracted with Et₂O (x 3). The organic extracts were combined, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue (mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 90:10, 1 single diastereomer at C21) was purified by flash chromatography over silica gel (EtOAc 100%) to furnish lactone **153** as a pale yellow oil (92 mg, 84%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) major diastereoisomer: δ = 7.40-7.27 (m, 5H, H-ar), 5.71 (dd, J = 1.2, 10.5 Hz, 1H, H-17), 4.50 (m, 1H, H-19), 4.46 (s, 1H, Ar-CH₂-O), 4.25 (bs, 1H, OH), 3.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H, H-27), 2.62 (m, 1H, H-18), 2.51 (m, 2H, H-22), 2.26 (s, 3H, C-16-CH₃), 1.82 (m, 1H, H-24), 1.78-1.60 (m, 3H, H-20, H_a-25), 1.58-1.48 (m, 3H, H-26, H_b-25), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.93 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3H, C-24-CH₃).

7. Synthesis of C16-C27 homoallyl alcohol, benzyl series

(S)-((3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)oxy)triethylsilane 145

C₁₆H₃₄O_{Si}
270.53 g.mol⁻¹

(S)-**120** citronellol (12.95 g, 83.0 mmol, 1 equiv.) and CH₂Cl₂ (170 mL) were placed in a flame-dried round bottom flask under argon. The reaction mixture was cooled to 0 °C, then triethylamine (12.8 mL, 91.3 mmol, 1.1 equiv.) and triethylsilyl chloride (12.8 mL, 91.3 mmol, 1.1 equiv.) were successively added. At the end of addition, the solution was warmed to room temperature, stirred overnight then quenched at 0 °C with an aqueous sat. NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (x 3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Purification over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10 deactivated with 5% Et₃N) afforded title silyl ether **145** (22.4 g, quant.) as a colourless oil.

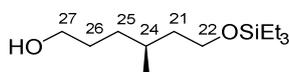
RN: 480443-85-4.

[α]_D²⁰ = + 17.87 (*c* = 0.733, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-27), 3.70-3.57 (m, 2H, H-22), 1.97 (m, 2H, H-26), 1.68 (s, 3 H, C-27'-CH₃), 1.62-1.49 (m, 2 H, H-24, H_a-21), 1.60 (s, 3 H, C-27'-CH₃), 1.40-1.27 (m, 2H, H_b-21, H_a-25), 1.21-1.11 (m, 1H, H_b-25), 0.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.60 ppm (q, *J* = 7.8 Hz, 6H, CH₃-CH₂-Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 131.2 (C, C-27'), 125.0 (CH, C-27), 61.3 (CH₂, C-22), 40.2 (CH₂, C-21), 37.4 (CH₂, C-25), 29.3 (CH, C-24), 25.8 (CH₃, C-27'-CH₃), 25.6 (CH₂, C-26), 19.8 (CH₃, C-24-CH₃), 17.7 (CH₃, C-27'-CH₃), 6.9 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 4.6 ppm (3CH₂, CH₃-CH₂-Si).

FTIR (neat): ν = 2955, 2912, 2876, 1458, 1377, 1238, 1091, 1004, 893, 738, 725, 671 cm⁻¹.

(S)-((3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)oxy)triethylsilane 146

C₁₃H₃₀O₂Si
246.47 g.mol⁻¹

A stream of ozone was bubbled into a magnetically stirred solution of alkene (83.0 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (150 mL) at -78 °C for 4 h, until a light blue colour appeared. The solution was vigorously flushed under argon at -78 °C and methanol (130 mL) was added. Finally, sodium borohydride was added portionwise (36.4 g, 830 mmol, 10 equiv.) at the same temperature, then the reaction was allowed to stir at room temperature for 2 h. Upon completion, the reaction mixture was added to an aqueous sat. NH₄Cl solution at 0 °C, stirred for 2 h and filtered on Celite[®]. The phases were separated and the aqueous layer was extracted (x 3) with CH₂Cl₂, then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude alcohol **21** was obtained in quantitative yield and directly used in the next step.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.00$ ($c=0.200$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.70\text{--}3.59$ (m, 4H, H-27, H-22), 1.66–1.49 (m, 5H, H-26, H-24, H_a -21), 1.43–1.29 (m, 3H, H_b -21, H_a -25, OH), 1.23–1.15 (m, 1H, H_b -25), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, CH_3 - CH_2 -Si), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C-24- CH_3), 0.59 ppm (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, CH_3 - CH_2 -Si).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 63.5$ (CH_2 , C-27), 61.2 (CH_2 , C-22), 40.1 (CH_2 , C-21), 33.2 (CH_2 , C-25), 30.4 (CH_2 , C-26), 29.5 (CH, C-24), 19.8 (CH_3 , C-24- CH_3), 6.9 (3 CH_3 , CH_3 - CH_2 -Si), 4.6 ppm (3 CH_2 , CH_3 - CH_2 -Si).

FTIR (neat): $\nu = 3351, 2935, 2876, 1458, 1414, 1379, 1239, 1091, 1005, 906, 727$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{NaO}_2\text{Si}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 269.1907, found: 269.1922.

(S)-((6-(benzyloxy)-3-methylhexyl)oxy)triethylsilane **147c**



$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$
336.59 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

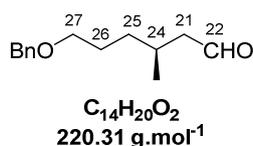
NaH (5.3 g (60%), 132.8 mmol, 1.6 equiv) was suspended in THF (60 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Alcohol **146** (83.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (50 mL) was added dropwise and the reaction was stirred for 20 min at 0 °C. Benzyl bromide (15.8 mL, 132.8 mmol, 1.6 equiv) was slowly added, followed by TBAI (1.5 g, 4.15 mmol, 0.05 equiv). The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. Ice cold water was added and the reaction mixture was warmed to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was further extracted with diethyl ether (x 3). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude benzyl ether **147c**, obtained as a colourless oil, was directly used in the next step without further purification.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.38$ ($c = 0.580$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.43\text{--}7.22$ (m, 5H, H-ar), 4.51 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 3.66 (m, 2H, H-22), 3.46 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, H-27), 1.73–1.51 (m, 4H, H-26, H_a -21, H-24), 1.43–1.36 (m, 2H, H_b -21, H_a -25), 1.21 (m, 1H, H_b -25), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, CH_3 - CH_2 -Si), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C-24- CH_3), 0.62 ppm (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, CH_3 - CH_2 -Si).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.8$ (C, C-ar), 128.4 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 73.0 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 70.9 (CH_2 , C-27), 61.2 (CH_2 , C-22), 40.1 (CH_2 , C-21), 33.6 (CH_2 , C-25), 29.5 (CH, C-24), 27.3 (CH_2 , C-26), 19.7 (CH_3 , C-24- CH_3), 6.9 (3 CH_3 , CH_3 - CH_2 -Si), 4.6 ppm (3 CH_2 , CH_3 - CH_2 -Si).

FTIR (neat): $\nu = 3066, 2955; 2875, 1456, 1091, 1005, 906, 726, 697$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 359.2382, found: 359.2365.

(S)-6-(benzyloxy)-3-methylhexanal 148c

A solution of oxalyl chloride (9.3 mL, 108 mmol, 1.3 equiv.) in CH₂Cl₂ (220 mL) was cooled to -78 °C. DMSO (17.1 mL, 241 mmol, 2.9 equiv.) was added dropwise and stirring was maintained at -78 °C, until gas evolution ceased (10 min). A solution of silyl ether **147c** (83.0 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (55 mL) was slowly added and the mixture was stirred successively at -78 °C for 20 min then at -50 °C for 45 min at cooled again to -78 °C. Triethylamine (64 mL, 465 mmol, 5.6 equiv.) was added dropwise and the mixture was allowed to warm to room temperature over 2 h. The resulting cloudy white solution was diluted in diethyl ether and washed successively with an aqueous sat. NH₄Cl solution and water. The organic layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude aldehyde **148c** was directly used in the next step without further purification.

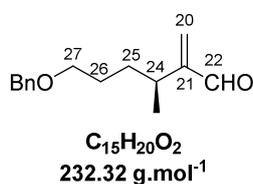
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.5$ ($c = 0.4$, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.75$ (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-22), 7.36-7.27 (m, 5H, H-ar), 4.50 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 3.46 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-27), 2.41 (ddd, $J = 2.4, 5.7, 16.2$ Hz, 1H, H_a-21), 2.24 (ddd, $J = 2.4, 7.8, 16.2$ Hz, 1H, H_b-21), 2.07 (m, 1H, H-24), 1.73-1.54 (m, 2H, H-26), 1.46-1.26 (m, 2H, H-25), 0.97 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 179.2$ (CH, C-22), 138.4 (C, C-ar), 128.4 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, Ar), 72.9 (CH₂, Ar-CH₂-O), 70.4 (CH₂, C-27), 41.6 (CH₂, C-21), 33.1 (CH₂, C-25), 30.1 (CH, C-24), 27.2 (CH₂, C-26), 19.7 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 2936, 2857, 1722, 1455, 1362, 1266, 1096, 733, 697$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₂₀O₂Na⁺ [M+Na]⁺: 243.1361, found: 243.1351.

(S)-6-(benzyloxy)-3-methyl-2-methylenehexanal 150c

An aqueous formaldehyde solution (37% w/v, 7 mL, 91.3 mmol, 1.0 equiv.) and previously prepared aldehyde **148c** (83 mmol, 1.0 equiv.) were placed in isopropanol (7 mL, 91.3 mmol 1.1 equiv), then propionic acid (645 μ L, 8.3 mmol, 0.1 equiv.) and pyrrolidine (692 μ L, 8.3 mmol, 0.1 equiv.) were successively added. The reaction mixture was stirred at 45 °C for 2 h. An aqueous saturated NaHCO₃ solution was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in *vacuo*. The crude aldehyde **150c** was directly used in the next step without further purification.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.3$ ($c = 0.300$, CHCl₃).

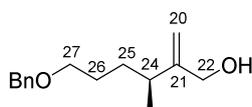
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.52 (s, 1H, H-22), 7.36-7.27 (m, 5H, H-ar), 6.23 (s, 1H, H_a -20), 5.99 (s, 1H, H_b -20), 4.49 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 3.45 (m, 2H, H-27), 2.71 (sext._{app.}, J = 6.8 Hz, 1H, H-24), 1.64-1.44 (m, 4H, H-26, H-25), 1.07 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-24- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 194.6 (CH, C-22), 155.2 (C, C-21), 138.6 (C, C-ar), 133.4 (CH_2 , C-20), 128.3 (2CH, C-ar), 127.6 (2CH, C-ar), 127.5 (CH, C-ar), 72.9 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 70.3 (CH_2 , C-27), 32.0 (CH_2 , C-25), 31.1 (CH, C-24), 27.5 (CH_2 , C-26), 19.5 ppm (CH_3 , C-24- CH_3).

FTIR (neat): ν = 3939, 2857, 1690, 1454, 1362, 1266, 1099, 946, 734, 697 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 255.1361, found: 255.1359.

(S)-6-(benzyloxy)-3-methyl-2-methylenehexan-1-ol



$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$
234.34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aldehyde **150c** (83 mmol, 1.0 equiv.) in THF (40 mL) was added dropwise to a suspension of lithium aluminium hydride (1.66 g, 42 mmol, 0.5 equiv.) in THF (100 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h, then quenched by successive addition of water (1.6 mL), 15% w/v sodium hydroxide solution in water (1.6 mL), and water (4.8 mL). Stirring was maintained until a white precipitate appears, then the solution is directly dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude allyl alcohol **150c** was directly used in the next step without further purification.

$[\alpha]_D^{20} = +11.90$ ($c = 0.320$, CHCl_3).

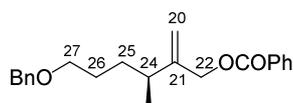
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.38-7.28 (m, 5 H, H-ar), 5.05 (m, 1H, H_a -20), 4.89 (m, 1H, H_b -20), 4.50 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 4.08 (d, J = 4.8 Hz, 2H, H-22), 3.46 (t, J = 6.3 Hz, 2H, H-27), 2.19 (sext._{app.}, J = 6.9 Hz, 1H, H-24), 1.67-1.36 (m, 4H, H-26, H-25), 1.06 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 153.8 (C, C-21), 138.7 (C, C-ar), 128.5 (2CH, C-ar), 127.8 (2CH, C-ar), 127.7 (CH, C-ar), 108.4 (CH_2 , C-20), 73.0 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 70.6 (CH_2 , C-27), 64.8 (CH_2 , C-22), 36.9 (CH, C-24), 32.2 (CH_2 , C-25), 27.7 (CH_2 , C-26), 20.3 ppm (CH_3 , C-24- CH_3).

FTIR (neat): ν = 3405, 2934, 2861, 1455, 1364, 1265, 1095, 897, 732, 697 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calc for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 257.1517, found: 257.1512.

(S)-6-(benzyloxy)-3-methyl-2-methylenehexyl benzoate 144c



$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$
338.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Allylic alcohol **150c** (83 mmol, 1.0 equiv.) and triethylamine (13 mL, 91.3 mmol, 1.1 equiv.) were placed in a round-bottomed flask filled with DCM (150 mL) at 0 °C. Benzoyl chloride (10.8 mL, 91.3 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was warmed to room temperature and

stirred overnight. An aqueous sat. NH_4Cl solution was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5 to 90:10) afforded allyl benzoate **144c** (18.0 g, 64% over 7 steps) as a colourless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.86$ ($c = 0.700$, CHCl_3).

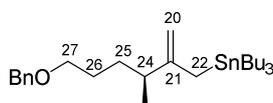
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10$ (m, 2H, H-ar), 7.57 (m, 1H, H-ar), 7.46 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 5H), 5.19 (q_{app.}, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_a-20), 5.04 (s, 1H, H_b-20), 4.83 (s, 2H, H-22), 4.51 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 3.49 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-27), 2.32 (sext, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-24), 1.74-1.58 (m, 3H, H_a-25, H-26), 1.52 (m, 1H, H_b-25), 1.16 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-24- CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3$ (C, CO), 148.3 (C, C-21), 138.7 (C, C-ar), 133.0 (CH, C-ar), 130.3 (C, C-ar), 129.7 (2CH, C-ar), 128.5 (2CH, C-ar), 128.4 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 111.8 (CH_2 , C-20), 73.0 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 70.5 (CH_2 , C-27), 66.2 (CH_2 , C-22), 37.4 (CH, C-24), 32.1 (CH_2 , C-25), 27.7 (CH_2 , C-26), 20.1 ppm (CH_3 , C-24- CH_3).

FTIR (neat): $\nu = 3066, 2939, 2860, 1717, 1453, 1271, 1110, 1097, 1027, 905, 727, 710, 697$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 361.1780, found: 361.1770.

(S)-(6-(benzyloxy)-3-methyl-2-methylenehexyl)tributylstannane **109c**



$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{OSn}$
507.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ (14.6 mL, 26.0 mmol, 1.5 equiv.) and THF (60 mL) were placed in a flame-dried round bottom flask under argon. The mixture was cooled to 0 °C, and $n\text{-BuLi}$ (2.0 M, 13 mL, 26.0 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise *via* syringe-pump. The resulting clear pale yellow solution was stirred at 0 °C for 20 min and the reaction mixture was cooled to -78 °C. Et_2AlCl (31.0 mL, 26.0 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise *via* syringe-pump and stirring was maintained at -78 °C for 1 h. A degassed solution of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.0 g, 0.87 mmol, 0.05 equiv.) in THF (10 mL) and a solution of benzoate **144c** (5.86 g, 17.3 mmol, 1 equiv.) in THF (20 mL) were successively added dropwise at -78 °C and the reaction mixture was warmed up to ambient temperature over 2 h. After cooling to 0 °C, quench was performed by dropwise addition of a solution of NaHCO_3 . The resulting suspension was filtered through a pad of Celite[®] and the layers were separated and the aqueous layer was extracted with Diethyl ether (x 3). The organic solutions were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on deactivated silica gel (cyclohexane/ Et_3N 95:5) provided allylstannane **109c** in a quantitative yield along with unseparable tetrabutyl tin.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35$ -7.27 (m, 5H, H-ar), 4.50 (m, 4H, H-20, Ar- CH_2 -O), 3.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-27), 1.93 (sext_{app.}, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-24), 1.78 (dd, $J = 0.9, 13.8$ Hz, 1H, H_a-22), 1.74 (dd, $J = 0.9, 13.8$ Hz, 1H, H_b-22), 1.67-1.38 (m, 10H, H-26, H-25, CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -Sn), 1.36-

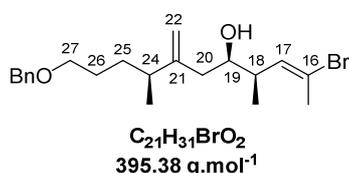
1.25 (sext., $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Sn}$), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-24- CH_3), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Sn}$), 0.86 ppm (m, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Sn}$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.7$ (C, C-21), 138.8 (C, C-ar), 128.5 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 103.7 (CH_2 , C-20), 73.0 (CH_2 , Ar- $\text{CH}_2\text{-O}$), 70.9 (CH_2 , C-27), 40.8 (CH, C-24), 32.5 (CH_2 , C-25), 29.3 (3 CH_2 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Sn}$), 27.9 (CH_2 , C-26), 27.6 (3 CH_2 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Sn}$), 19.8 (CH_3 , C-24- CH_3), 17.8 (CH_2 , C-22), 13.9 (3 CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Sn}$), 9.7 ppm (3 CH_2 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Sn}$).

FTIR (neat): $\nu = 2959, 2931, 2856, 1646, 1455, 1374, 1100, 908, 889, 732, 697$ cm^{-1} .

HRMS: decomposition.

(4*R*,5*R*,8*S*,*E*)-11-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-methyleneundec-2-en-5-ol 119c



A 200 mL schlenk flask was charged with (*R,R*)-**110** 1,2-*bis*-*para*-toluenesulfonyl-1,2-diphenylethane (4.4 g, 8.45 mmol, 1.3 equiv.) and heated at 90 °C under vacuum for 12 h. The white solid was cooled to room temperature and CH_2Cl_2 (35 mL) was added under argon. The resultant solution was cooled to 0 °C and treated with fresh boron tribromide in CH_2Cl_2 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 8.45 mL, 8.45 mmol, 1.3 equiv.). The resulting orange solution was stirred at 0 °C for 10 min, warmed to room temperature and stirred for 1 h. The solvent and HBr were carefully removed under reduced pressure, then, the resulting solid was dissolved in CH_2Cl_2 (20 mL), stirred for 10 min and concentrated under vacuum. This procedure was conducted with pH control of the aqueous phase, and repeated until pH value was adjusted to 7, in order to remove any trace of HBr. The bromoborane complex **152c**, obtained as a yellow solid, was then diluted again in CH_2Cl_2 (30 mL) under argon, cooled to 0°C and a solution of the allylstannane **119c** (4.95 g, 9.75 mmol, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (~ 5 mL) was added. The yellow solution was stirred for 16 h at room temperature. After this time, the reaction was cooled to -78 °C and a solution of crude aldehyde **25** (1.15 g, 6.5 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (~ 5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h, and subsequently quenched with pH 7 buffer (10 mL). After warming to room temperature, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 . The organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , and the aqueous phase was extracted (x 3) with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was taken up with Diethyl ether and filtered to recover the sparingly soluble chiral auxiliary *i.e.* *bis*-tosylated (*R,R*)-1,2-diamino-1,2-diphenylethane. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) to yield title compound **119c** as a 88:12 mixture of diastereomers, (2.0 g, 78 % yield) as a colourless oil. After a second purification by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 98:2 to 90:10), major diastereoisomer was isolated (1.7 g, 69 % yield).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.87$ ($c = 0.733$, CHCl_3).

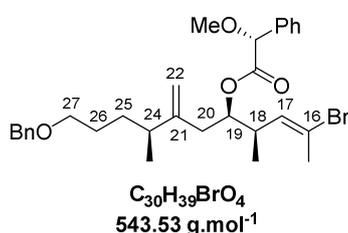
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35-7.28 (m, 5H, H-ar), 5.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-17), 4.92 (s, 1H, H_a-22), 4.86 (s, 1H, H_b-22), 4.50 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 3.47 (m, 3H, H-19, H-27), 2.41 (m, 1H, H-18), 2.30 (d, J = 14.0 Hz, 1H, H_a-20), 2.25 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.07 (m, 1H, H-24), 1.93 (dd, J = 10.4, 14.0 Hz, 1H, H_b-20), 1.63-1.48 (m, 3H, H-26, H_a-25), 1.46-1.33 (m, 1H, H_b-25), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 3H, C-18-CH₃), 1.02 ppm (d, J = 7.2 Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.1 (C, C-21), 138.7 (C, C-ar), 134.7 (CH, C-17), 128.5 (2CH, C-ar), 127.8 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 120.1 (C, C-16), 111.1 (CH₂, C-22), 73.1 (CH₂, Ar-CH₂-O), 72.3 (CH, C-19), 70.6 (CH₂, C-27), 40.9 (CH, C-18), 40.3 (CH₂, C-20), 39.6 (CH, C-24), 31.9 (CH₂, C-25), 27.9 (CH₂, C-26), 23.8 (CH₃, C-16-CH₃), 20.6 (CH₃, C-24-CH₃), 16.2 ppm (CH₃, C-18-CH₃).

FTIR (neat): ν = 3541, 2958, 2871, 1737, 1455, 1334, 1154, 1090, 735, 697 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₁H₃₁BrO₂Na⁺ [M+Na]⁺: 417.1405, found: 417.1404.

(R)-((4R,5R,8S,E)-11-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-methyleneundec-2-en-5-yl) 2-methoxy-2-phenylacetate (R)-MPA.119c



Homoallyl alcohol **119c** (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (1 mL) and (*R*)-methoxyphenylacetic acid (53 mg, 0.32 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (16 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) and DCC (65 mg, 0.32 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before addition of diethyl ether (10 mL). The crude mixture was filtered through a pad of Celite[®], which was rinsed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) to furnish corresponding (*R*)-MPA.119c ester (67 mg, 97% yield) as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} = -17.30$ ($c = 0.867$, CHCl₃).

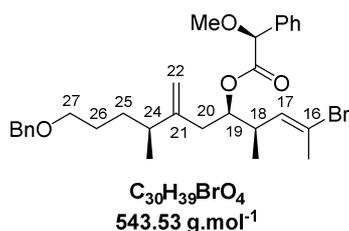
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.27 (m, 10H, H-ar), 5.40 (d, J = 10.4 Hz, 1H, H-17), 4.96 (m, 1H, H-19), 4.80 (s, 1H, H_a-22), 4.77 (s, 1H, H_b-22), 4.68 (s, 1H, CH-O-CH₃), 4.51 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-27), 3.38 (s, 3H, O-CH₃), 2.45 (m, 1H, H-18), 2.27 (dd, J = 4.0, 15.2 Hz, 1H, H_a-20), 2.19-2.07 (m, 2H, H_b-20, H-24), 1.99 (s, 3H, C-16-CH₃), 1.62-1.51 (m, 2H, H-26), 1.49-1.35 (m, 2H, H-25), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.72 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-18-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.2 (C, C=O), 149.7 (C, C-21), 138.9 (C, C-ar), 136.6 (C, C-ar), 133.1 (CH, C-17), 128.9 (CH, C-ar), 128.8 (2CH, C-ar), 128.5 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 127.5 (2CH, C-ar), 120.7 (C, C-16), 111.1 (CH₂, C-22), 82.8 (CH₂, CH-OCH₃), 75.9 (CH, C-19), 73.1 (CH₂, Ar-CH₂-O), 70.8 (CH₂, C-27), 57.5 (CH₃, O-CH₃), 39.5 (CH, C-24), 38.3 (CH, C-18), 36.3 (CH₂, C-20), 31.9 (CH₂, C-25), 27.8 (CH₂, C-26), 23.4 (CH₃, C-16-CH₃), 20.0 (CH₃, C-24-CH₃), 15.5 ppm (CH₃, C-18-CH₃).

FTIR (neat): ν = 3031, 2929, 2856, 1748, 1647, 1455, 1361, 1175, 1112, 1003, 907, 732, 697 cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₃₀H₃₉BrO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 565.1929, found: 565.1925.

(S)-((4R,5R,8S,E)-11-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-methyleneundec-2-en-5-yl) 2-methoxy-2-phenylacetate (S)-MPA.119c



Homoallyl alcohol **119c** (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (1 mL) and (*S*)-methoxyphenylacetic acid (53 mg, 0.32 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (16 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) and DCC (65 mg, 0.32 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before addition of diethyl ether (10 mL). The crude mixture was filtered through a pad of Celite[®], which was rinsed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) to furnish corresponding (*S*)-MPA.**119c** ester (65 mg, 94% yield) as colourless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.00$ ($c = 0.500$, CHCl₃).

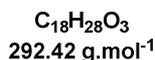
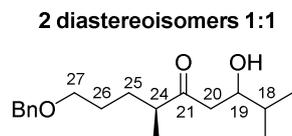
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41$ -7.26 (m, 10H, H-ar), 5.65 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-17), 4.94 (ddd, $J = 3.7, 6.2, 9.0$ Hz, 1H, H-19), 4.70 (s, 1H, CH-OCH₃), 4.51 (s, 1H, H_a-22), 4.49 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 4.42 (s, 1H, H_b-22), 3.43-3.38 (m, 2H, H-27), 3.40 (s, 3H, O-CH₃), 2.62 (m, 1H, H-18), 2.20 (dd, $J = 3.6, 15.2$ Hz, 1H, H_a-20), 2.17 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.05 (dd, $J = 9.0, 15.2$ Hz, 1H, H_b-20), 1.92 (m, 1H, H-24), 1.45 (m, 2H, H-26), 1.28 (m, 2H, H-25), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.88 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 170.3$ (C, CO), 149.1 (C, C-21), 139.0 (C, C-ar), 136.4 (C, C-ar), 133.3 (CH, C-17), 128.8 (CH, C-ar), 128.6 (2CH, C-ar), 128.5 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 127.5 (2CH, C-ar), 120.9 (C, C-16), 110.9 (CH₂, C-22), 83.1 (CH, CH-OCH₃), 76.1 (CH, C-19), 73.0 (CH₂, Ar-CH₂-O), 70.7 (CH₂, C-27), 57.6 (CH₃, O-CH₃), 39.1 (CH, C-24), 38.4 (CH, C-18), 36.3 (CH₂, C-20), 31.8 (CH₂, C-25), 27.6 (CH₂, C-26), 23.7 (CH₃, C-16-CH₃), 19.9 (CH₃, C-24-CH₃), 16.0 ppm (CH₃, C-18-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 2929, 2857, 1746, 1650, 1455, 1362, 1265, 1175, 1104, 1002, 908, 731, 698$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₃₀H₃₉BrO₄Na⁺ [M+Na]⁺: 565.1929, found: 565.1901.

8. Synthesis of C17-C27 model lactone 157

(4S)-1-(benzyloxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylnonan-5-one 159

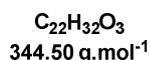
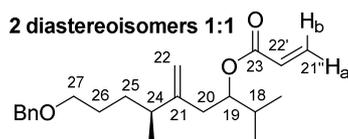
A freshly prepared LDA solution (2 mL, 0.51 mol.L⁻¹, 1.02 mmol, 2 equiv.) was placed in a flame dried round bottom flask under argon at -78°C and ketone **99** (150 mg, 0.68 mmol, 1 equiv.) dissolved in THF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 1 h at -78 °C then isobutyraldehyde (120 µL, 1.36 mmol, 2 equiv.) was slowly added. Stirring was maintained 1 h at -78 °C and the reaction was quenched with an aqueous sat. NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted (x 3) with diethyl ether and the organic layers were washed with brine, filtered, dried over MgSO₄, and solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5 to 70:30) provided aldol **159** (mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 50:50, 165 mg, 83%, colourless oil).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37-7.27 (m, 5H, H-ar), 4.51 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 3.80 (m, 1H, H-19), 3.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H-27), 3.16 and 3.12 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, OH), 2.68-2.46 (m, 3H, H-20, H-24), 1.79 (m, 1H, H_a-25), 1.68 (m, 1H, H-18), 1.61 (m, 2H, H-26), 1.47 (m, 1H, H_b-25), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.95 and 0.93 ppm (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C-18-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 216.4 and 216.3 (C, C-21), 138.5 (C, C-ar), 128.4 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.6 (CH, C-ar), 73.0 (CH₂, O-CH₂-Ar), 72.4 and 72.2 (CH, C-19), 70.1 (CH₂, C-27), 46.8 (CH, C-24), 44.5 and 44.4 (CH₂, C-20), 33.1 (CH, C-18), 29.4 (CH₂, C-25), 27.5 and 27.4 (CH₂, C-26), 18.5 and 17.8 (CH₃, C-18-CH₃), 16.3 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

FTIR (neat): ν = 3477, 2960, 2934, 2872, 1702, 1455, 1365, 1205, 1098, 1028, 998, 917, 869, 735, 697 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₁₈H₂₈O₃ Na⁺ [M+Na]⁺: 315.1936; found: 315.1929.

(6S)-9-(benzyloxy)-2,6-dimethyl-5-oxononan-3-yl acrylate 156

Step 1: Aldol **159** (810 mg, 2.77 mmol, 1 equiv.) and dichloromethane (30 mL) were placed in a flame-dried round bottom flask under argon. The reaction mixture was cooled to -78 °C, then were successively added DIPEA (2.41 mL, 13.8 mmol, 5 equiv.) and acryloyl chloride (450 µL, 5.5 4

mmol, 2 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1.5 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ then quenched by addition of an aqueous sat. NaHCO_3 solution. The aqueous layer was extracted (x 3) with dichloromethane, combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . Subsequent filtration and evaporation of the volatiles afforded corresponding acrylate quantitatively. The product was engaged in the next step without further purification.

Step 2: A slurry of Zn dust (3.26 g, 49.8 mmol, 18 equiv.) in THF (47 mL) was submitted to a vigorous stirring and CH_2I_2 (2.22 mL, 27.6 mmol, 10 equiv.) was added. After 30 min, the gray slurry was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and TiCl_4 (1.0 M in dichloromethane, 3.6 mL, 3.6 mmol, 1.3 equiv.) was added *via* syringe. The solution was stirred for 1 h at room temperature and acrylate (959 mg, 2.77 mmol, 1 equiv.) diluted in THF (11.6 mL) was added dropwise *via* syringe. Stirring was maintained for 1 h at room temperature, then the reaction was diluted with diethyl ether and a 5% HCl solution (v/v). The solution was extracted (x 3) with diethyl ether and the organic layer was successively washed with a saturated NaHCO_3 solution and brine and subsequently dried over MgSO_4 , and solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 100:0 to 98:2) to afford pure acrylate **156** as a colourless oil (mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 50:50, 330 mg, 35% over two steps).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36-7.27 (m, 5H, H-ar), 6.36 (dd, J = 1.4, 17.6 Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-21}'$), 6.09 (dd, J = 10.3, 17.6 Hz, 1H, H-22'), 5.78 and 5.77 (dd, J = 1.4, 10.3 Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-21}'$), 5.02 (m, 1H, H-19), 4.79 (s, 2H, H-22), 4.50 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.46 and 3.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H-27), 2.31-2.20 (m, 2H, H-20), 2.14 (hept._{app.}, J = 6.8 Hz, 1H, H-24), 1.90 (m, 1H, H-18), 1.64-1.29 (m, 4H, H-26, H-25), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-24- CH_3), 0.93 ppm (2d, J = 6.8 Hz, 6 H, C-18- CH_3).

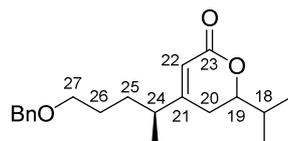
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.0 (C, C-23), 150.3 and 150.1 (C, C-21), 138.8 (C, C-ar), 130.2 (CH_2 , C-21'), 129.0 (CH, C-22'), 128.4 (2CH, C-ar), 127.7 (2CH, C-ar), 127.5 (CH, C-ar), 110.8 (CH_2 , C-22), 76.9 and 76.8 (CH, C-19), 73.0 and 72.9 (CH_2 , Ar- $\text{CH}_2\text{-O}$), 70.7 (CH_2 , C-27), 39.6 and 38.9 (CH, C-24), 36.5 and 35.8 (CH_2 , C-20), 32.2 and 31.9 (CH_2 , C-25), 31.7 and 31.6 (CH, C-18), 27.7 and 27.6 (CH_2 , C-26), 20.1 and 19.7 (CH_3 , C-24- CH_3), 18.8 (CH_3 , C-18- CH_3), 17.4 and 17.3 ppm (CH_3 , C-18- CH_3).

FTIR (neat): ν = 3067.0, 3031, 2962, 2938, 2872, 1718, 1637, 1455, 1404, 1368, 1294, 1270, 1194, 1101, 1046, 985, 895, 807, 734, 697, 675 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 367.2249; found: 367.2257.

(6*S*)-9-(benzyloxy)-2,6-dimethyl-5-oxononan-3-yl acrylate **157**

2 diastereoisomers 1:1



$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$
316.44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

GP2 on acrylate **156** (39 mg, 0.112 mmol) using Nolan ruthenium-indenylidene catalyst **Ind2** (10.6 mg, 0.0112 mmol, 10 mol%) in toluene as solvent and subsequent purification of the crude residue by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10 to 80:20) afforded lactone **157**

(mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 50:50, 30 mg, 85%) as a colourless oil along with homodimer **160** (5 mg, 7%).

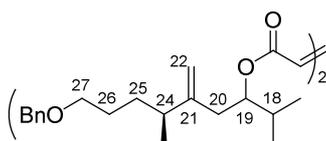
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39-7.25 (m, 5H, H-ar), 5.78 (bs, 1H, H-22), 4.49 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 4.06 (m, 1H, H-19), 3.46 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-27), 2.42-2.07 (m, 3H, H-24, H-20), 1.94 (oct._{app}, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-18), 1.65-1.42 (m, 4H, H-26, H-25), 1.11 and 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-24-CH₃), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.99 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-18-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.9 (C, C-23), 165.3 and 165.1 (C, C-21), 138.5 (C, C-ar), 128.5 (2CH, C-ar), 127.7 (3CH, C-ar), 115.2 and 115.0 (CH, C-22), 82.3 (CH, C-19), 73.1 (CH₂, O-CH₂-Ar), 70.0 (CH₂, C-27), 40.3 (CH, C-24), 32.1 (CH, C-18), 31.1 and 30.7 (CH₂, C-25), 28.0 and 27.9 (CH₂, C-20), 27.6 and 27.5 (CH₂, C-26), 18.2 (CH₃, C-24-CH₃), 18.1 and 17.9 ppm (CH₃, C-18-CH₃).

FTIR (neat): ν = 3063, 3030, 2962, 2933, 2873, 1713, 1455, 1389, 1361, 1249, 1100, 1075, 1028, 868, 734, 697 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd. for C₂₀H₂₈O₃Na⁺ [M+Na]⁺: 339.1936; found: 3339.1943.

Bis-((6*S*)-9-(benzyloxy)-2,6-dimethyl-5-methylenenonan-3-yl) fumarate **160**



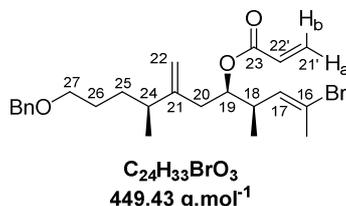
C₄₂H₆₀O₆
660.94 g.mol⁻¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.27 (m, 10H, H-ar), 6.79 and 6.78 (2s, 2H, H-22'), 5.04 (2m, 2H, H-19), 4.79 and 4.77 (2s, 2H, H-22), 4.49 (s, 4H, Ar-CH₂-O), 3.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H, H-27), 2.24 (m, 4H, H-20), 2.14 (hept._{app}, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-24), 1.87 (m, 2H, H-18), 1.55 (m, 4H, H-26), 1.47 (m, 2H, H_a-25), 1.29 (m, 2H, H_b-25), 1.00 (2d, *J* = 6.9 Hz, 6H, C-24-CH₃), 0.93 ppm (2d, *J* = 6.9 Hz, 12H, C-18-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 164.8 (2C, C-23), 150.0 and 149.9 (2C, C-21), 138.7 (2C, C-ar), 133.8 (2CH, C-22'), 128.4 (4CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 127.6 (2CH, C-ar), 111.1 and 110.9 (2CH₂, C-22), 78.0 (2CH, C-19), 73.0 and 72.9 (2CH₂, Ar-CH₂-O), 70.6 (2CH₂, C-27), 39.5 and 38.8 (2CH, C-24), 36.4 and 35.9 (2CH₂, C-20), 32.2 and 31.9 (2CH₂, C-25), 31.6 and 31.5 (2CH, C-18), 27.6 and 27.5 (2CH₂, C-26), 20.0 and 19.5 (2CH₃, C-24-CH₃), 18.9 and 18.8 (2CH₃, C-18-CH₃), 17.4 and 17.3 ppm (2CH₃, C-18-CH₃).

FTIR (neat) ν = 3019, 2964, 2932, 1716, 1277, 1215, 1116, 1027, 754, 714, 668 cm⁻¹.

9. Synthesis of C16-C27 lactone 97c through RCM route

(4R,5R,8S,E)-11-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-methyleneundec-2-en-5-yl acrylate 118c

Alcohol **119c** (490 mg, 1.24 mmol, 1.0 equiv.) and dichloromethane (10 mL) were placed in a flame-dried round bottom flask under argon. The reaction mixture was cooled to -78°C , then were successively added DIPEA (1.1 mL, 6.20 mmol, 5.0 equiv.) and acryloyl chloride (210 μL , 2.48 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture was stirred 30 min at -78°C then quenched with an aqueous sat. NaHCO_3 solution. The aqueous layer was extracted (x 3) with dichloromethane and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Flash purification over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) afforded title compound **118c** (506 mg, 91%) as a yellow oil.

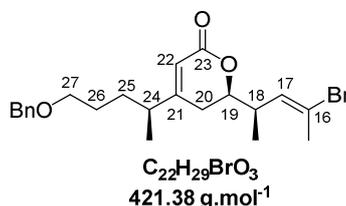
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.48$ ($c = 0.667$, CHCl_3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34\text{--}7.27$ (m, 5H, H-ar), 6.36 (dd, $J = 1.4, 17.1$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-}21'$), 6.08 (dd, $J = 10.2, 17.1$ Hz, 1H, H-22'), 5.80 (dd, $J = 1.5, 10.2$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-}21'$), 5.72 (qd, $J = 1.2, 10.2$ Hz, 1H, H-17), 5.00 (ddd, $J = 4.2, 6.3, 9.0$ Hz, 1H, H-19), 4.80 (s, 1H, $\text{H}_a\text{-}22$), 4.78 (s, 1H, $\text{H}_b\text{-}22$), 4.49 (s, 2H, Ar- $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.45 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-27), 2.66 (m, 1H, H-18), 2.31 (dd, $J = 3.6, 14.7$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-}20$), 2.21 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-}20$), 2.20 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-16- CH_3), 2.11 (m, 1H, H-24), 1.62-1.51 (m, 2H, H-26), 1.50-1.33 (m, 2H, H-25), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-18- CH_3), 0.99 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-24- CH_3).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.6$ (C, C-23), 149.5 (C, C-21), 138.7 (C, C-ar), 133.2 (CH, C-17), 130.7 (CH_2 , C-21'), 128.5 (CH, C-22'), 128.3 (2CH, C-ar), 127.6 (2CH, C-ar), 127.4 (CH, C-ar), 120.7 (C, C-16), 110.9 (CH_2 , C-22), 75.4 (CH, C-19), 72.8 (CH_2 , Ar- $\text{CH}_2\text{-O}$), 70.5 (CH_2 , C-27), 39.4 (CH, C-24), 38.3 (CH, C-18), 35.8 (CH_2 , C-20), 31.7 (CH_2 , C-25), 27.5 (CH_2 , C-26), 23.6 (CH_3 , C-16- CH_3), 19.9 (CH_3 , C-24- CH_3), 16.1 ppm (CH_3 , C-18- CH_3).

FTIR (neat): $\nu = 2924, 2853, 1723, 1637, 1455, 1405, 1267, 1191, 1102, 985, 736, 697$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{BrNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 471.1512; found: 471.1511.

(R)-4-((S)-5-(benzyloxy)pentan-2-yl)-6-((R,E)-4-bromopent-3-en-2-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 9 154c

GP2 on acrylate **118c** (50 mg, 0.112 mmol) using Nolan ruthenium-indenylidene catalyst **Ind2** (10.6 mg, 0.0112 mmol, 10 mol%) in toluene as solvent and subsequent purification of the crude residue by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10 to 80:20) afforded lactone **9** (39 mg, 83%) along with homodimer **161c** (6 mg, 6%).

$[\alpha]_D^{20} = +63.21$ ($c = 0.560$, CHCl_3).

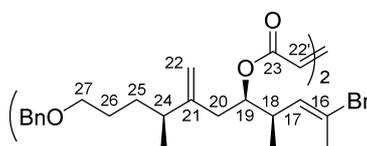
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36$ -7.26 (m, 5H, H-ar), 5.78 (s, 1H, H-22), 5.70 (qd, $J = 1.2$, 10.4 Hz, 1H, H-17), 4.48 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 4.08 (td, $J = 7.1$, 8.4 Hz, 1H, H-19), 3.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-27), 2.68 (m, 1H, H-18), 2.31 (m, 1H, H-24), 2.25 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-16- CH_3), 2.20 (m, 2H, H-20), 1.61-1.44 (m, 4H, H-26, H-25), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-18- CH_3), 1.09 ppm (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, C-24- CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.2$ (C, C-23 or C-21), 165.1 (C, C-23 or C-21), 138.5 (C, C-ar), 132.4 (CH, C-17), 128.5 (2CH, C-ar), 127.7 (3CH, C-ar), 121.7 (C, C-16), 115.1 (CH_2 , C-22), 80.3 (CH, C-19), 73.2 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 70.0 (CH_2 , C-27), 40.3 (CH, C-24), 39.2 (CH, C-18), 30.7 (CH_2 , C-25), 28.8 (CH_2 , C-20), 27.6 (CH_2 , C-26), 23.9 (CH_3 , C-16- CH_3), 18.8 (CH_3 , C-24- CH_3), 16.5 ppm (CH_3 , C-18- CH_3).

FTIR (neat): $\nu = 2927$, 2857, 1716, 1454, 1251, 1103, 908, 732 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{BrNa}^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 443.1198, found: 443.1196.

Bis-((4R,5R,8S,E)-11-(benzyloxy)-2-bromo-4,8-dimethyl-7-methyleneundec-2-en-5-yl) fumarate
161c



$\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Br}_2$
870.80 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\alpha]_D^{20} = +82.88$ ($c = 0.333$, CHCl_3).

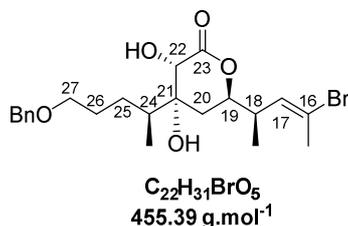
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34$ -7.28 (m, 10H, H-ar), 6.79 (s, 2H, H-22'), 5.71 (qd, $J = 1.5$, 10.2 Hz, 2H, H-17), 5.01 (m, 2H, H-19), 4.81 (s, 2H, H_a-22'), 4.77 (s, 2H, H_b-22), 4.49 (s, 4H, Ar- CH_2 -O), 3.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H, H-27), 2.66 (m, 2H, H-18), 2.33 (m, 2H, H_a-20), 2.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 6H, C-16- CH_3), 2.23-2.15 (m, 2H, H_b-20), 2.09 (m, 2H, H-24), 1.61-1.46 (m, 4H, H-26), 1.46-1.34 (m, 4H, H-25), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, C-18- CH_3), 1.00 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, C-24- CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.5$ (2C, C-23), 149.6 (2C, C-21), 138.8 (2C, C-ar), 133.8 (2CH, C-22'), 133.2 (2CH, C-17), 128.5 (4C, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 127.6 (2CH, C-ar), 121.1 (2C, C-16), 111.3 (2 CH_2 , C-22), 76.7 (2CH, C-19), 73.3 (2 CH_2 , Ar- CH_2 -O), 70.6 (2 CH_2 , C-27), 39.5 (2CH, C-24), 38.3 (2CH, C-18), 36.3 (2 CH_2 , C-20), 32.0 (2 CH_2 , C-25), 27.7 (2 CH_2 , C-26), 23.8 (2 CH_3 , C-16- CH_3), 20.0 (2 CH_3 , C-24- CH_3), 16.1 ppm (2 CH_3 , C-18- CH_3).

FTIR (neat): $\nu = 2929$, 2856, 1720, 1647, 1455, 1294, 1259, 1156, 1101, 1000, 909, 733 cm^{-1} .

HRMS m/z calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{62}\text{Br}_2\text{O}_6\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 891.2808, found 891.2811.

(3*S*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-5-(benzyloxy)pentan-2-yl)-6-((*R*,*E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-3,4-dihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-one 162c



To a solution of lactone **154c** (500 mg, 1.19 mmol, 1.0 equiv.) in a THF/water 8:2 solution (10 mL) at room temperature were successively added citric acid (860 mg, 2.37 mmol, 2.0 equiv.), potassium osmate (VI) dihydrate (8 mg, 23.8 μmol, 0.02 equiv.) and NMO (170 mg, 1.31 mmol, 1.1 equiv.). The mixture was vigorously stirred for 25 h then quenched with an aqueous sat. Na₂SO₃ solution and extracted with AcOEt (x 3). The organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ ethyl acetate, 80:20 to 70:30) afforded **162c** as a single diastereoisomer (379 mg, 70%) as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} = -12.67$ ($c = 0.300$, CHCl₃).

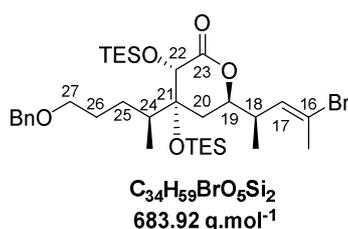
¹H NMR (500 MHz, MeOD) $\delta = 7.36$ -7.24 (m, 5H, H-ar), 5.75 (qd, $J = 1.5, 10.2$ Hz, 1H, H-17), 5.48 (m, 2H, OH), 4.49 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 4.42 (ddd, $J = 3.9, 6.7, 11.7$ Hz, 1H, H-19), 4.22 (s, 1H, H-22), 3.52 (dt, $J = 1.2, 6.3$ Hz, 2H, H-27), 2.72 (quintd, $J = 6.7, 10.2$ Hz, 1H, H-18), 2.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, C-16-CH₃), 1.98 (m, dqd, $J = 2.6, 6.9, 11.0$ Hz, 1H, H-24), 1.87 (dd, $J = 3.9, 14.3$ Hz, 1H, H_a-20), 1.77 (m, 1H, H_a-26), 1.64 (dd, $J = 11.7, 14.3$ Hz, 1H, H_b-20), 1.60-1.48 (m, 2H, H_b-26, H_a-25), 1.10 (m, 1H, H_b-25), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.99 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, MeOD), $\delta = 176.7$ (C, C-23), 139.8 (C, C-ar), 133.9 (CH, C-17), 129.4 (2CH, C-ar), 128.9 (2CH, C-ar), 128.7 (CH, C-ar), 122.4 (C, C-16), 81.6 (CH, C-19), 76.3 (C, C-21), 73.9 (CH₂, Ar-CH₂-O), 72.5 (CH, C-22), 71.6 (CH₂, C-27), 40.6 (CH, C-18), 39.0 (CH, C-24), 31.4 (CH₂, C-20), 29.5 (CH₂, C-26), 29.4 (CH₂, C-25), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 16.1 (CH₃, C-18-CH₃), 12.9 ppm (CH₃, C-24-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 3465, 2966, 2860, 1732, 1455, 1228, 1103, 1060, 737, 689$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₃₁O₅BrNa⁺ [M+Na]⁺: 477.1253, found 477.1255.

(3*S*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-5-(benzyloxy)pentan-2-yl)-6-((*R*,*E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one 97c



TESOTf (2.0 mL, 8.7 mmol, 9.0 equiv.) and 2,6-lutidine (1.3 mL, 11.6 mmol, 12.0 equiv.) were successively added to a stirred solution of alcohol **162c** (440 mg, 0.97 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (3.0 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 48 h at room temperature then quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with CH₂Cl₂ (x 3). The organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate, 100:0 to 95:5) to yield the expected disilyl ether **97c** (650 mg, 96%) as colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} = -1.72$ (*c* 0.540, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38-7.27 (m, 5H, H-ar), 5.68 (qd, *J* = 1.4, 10.1 Hz, 1H, H-17), 4.51 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 4.38 (ddd, *J* = 3.4, 6.5, 11.6 Hz, 1H, H-19), 4.19 (s, 1H, H-22), 3.47 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-27), 2.62 (ddq, *J* = 6.5, 7.2, 9.8 Hz, 1H, H-18), 2.27 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, C-16-CH₃), 2.01 (m, 1H, H-24), 1.79 (dd, *J* = 3.4, 13.9 Hz, 1H, H_a-20), 1.77 (m, 1H, H_a-26), 1.47 (m, 1H, H_b-26), 1.39 (dd, *J* = 11.6, 13.9 Hz, 1H, H_b-20), 1.38 (m, 2H, H-25), 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.75 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.64 ppm (m, 6H, CH₃-CH₂-Si).

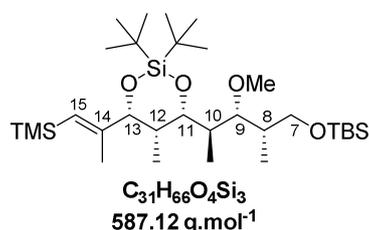
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 172.7 (C, C-23), 138.6 (C, C-ar), 132.4 (CH, C-17), 128.5 (2CH, C-ar), 127.7 (3CH, C-ar), 121.6 (C, C-16), 79.8 (C, C-21), 79.7 (CH, C-19), 73.2 (CH, C-22), 73.1 (CH₂, Ar-CH₂-O), 70.6 (CH₂, C-27), 39.4 (CH, C-18), 37.5 (CH, C-24), 31.7 (CH₂, C-20), 29.2 (CH₂, C-25), 28.7 (CH₂, C-26), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 16.5 (CH₃, C-18-CH₃), 12.9 (CH₃, C-24-CH₃), 7.4 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 7.3 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 6.7 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), 5.3 ppm (3CH₂, CH₃-CH₂-Si).

FTIR (neat): ν = 2953, 2876, 1748, 1455, 1380, 1265, 1150, 1091, 1006, 829, 728 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₄H₅₉BrO₅Si₂Na⁺ [M+Na]⁺: 705.2982, found 707.2972.

10. Synthesis of C1-C27 fragment of hemicalide ABC

(4*R*,5*S*,6*R*)-2,2-di-*tert*-butyl-4-((2*R*,3*R*,4*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-4-methylpentan-2-yl)-5-methyl-6-((*E*)-1-(trimethylsilyl)prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxasilinane **15**



m.p.: 63 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +16.6$ (*c* = 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.66 (s, 1H, H-15), 4.56 (s, 1H, H-13), 4.20 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H, H-11), 3.57 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H, H_a-7), 3.51 (dd, *J* = 9.3, 7.8 Hz, 1H, H_b-7), 3.43 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-9), 3.36 (s, 3H, CH₃-O), 2.13-2.04 (m, 2H, H-10, H-8), 1.84-1.79 (m, 1H, H-12), 1.69 (s, 3H, C-14-CH₃), 1.07 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.06 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-8-CH₃),

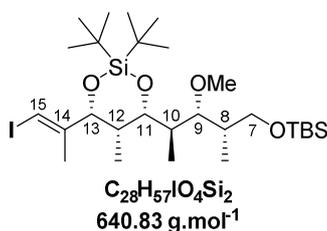
0.88 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, C-10-CH₃), 0.75 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C-12-CH₃), 0.13 (s, 9H, CH₃-Si-C-15), 0.02 ppm (s, 6H, Si-C(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.3 (C, C-14), 121.5 (CH, C-15), 83.0 (CH, C-9), 81.5 (CH, C-13), 78.5 (CH, C-11), 67.3 (CH₂, C-7), 59.0 (CH₃, CH₃-O), 38.9 (CH, C-10), 37.7 (CH, C-8), 35.6 (CH, C-12), 28.8 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 28.2 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 26.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 23.8 (C, Si-C(CH₃)₃), 20.9 (C, Si-C(CH₃)₃), 18.8 (CH₃, C-14-CH₃), 18.4 (C, Si-C(CH₃)₃), 13.3 (CH₃, C-8-CH₃), 12.2 (CH₃, C-10-CH₃), 4.9 (CH₃, C-12-CH₃), 0.3 (3CH₃, CH₃-Si-C-15), -5.2 (CH₃, Si(CH₃)₂), -5.3 ppm (CH₃, Si(CH₃)₂).

FTIR (neat): ν = 2951, 2932, 2859, 1473, 1248, 1094, 836 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₃₁H₆₇O₄Si₃ [M+H]⁺: 587.4342, found: 587.4343.

(4*R*,5*S*,6*R*)-2,2-di-*tert*-butyl-4-((2*R*,3*R*,4*S*)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-4-methylpentan-2-yl)-6-(*E*)-1-(iodoprop-1-en-2-yl)-5-methyl-1,3,2-dioxasilane 16



Vinylsilane **15** (150 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry THF (6 mL) at 0 °C. *N*-iodosuccinimide (86 mg, 0.38 mmol, 1.5 equiv.) was added and the mixture was stirred for 2 h. The reaction was quenched by addition of an aqueous sat. Na₂S₂O₃ and extracted with diethyl ether (x 3). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/diethyl ether: 100:0 to 95:5) to furnish vinyl iodide **16** as a yellow oil (155 mg, 94%).

[α]_D²⁰ = + 7.7 (*c* = 0.3, CHCl₃).

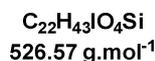
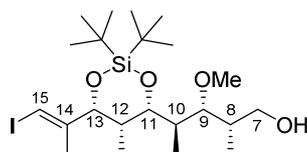
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.34 (s, 1H, H-15), 4.71 (s, 1H, H-13), 4.22 (dd, *J* = 8.1, 2.0, Hz, 1H, H-11), 3.55 (dd, *J* = 5.7, 9.3 Hz, 1H, H_a-7), 3.51 (dd, *J* = 6.7, 9.3 Hz, 1H, H_b-7), 3.41 (m, 1H, H-9), 3.36 (s, 3H, O-CH₃), 2.13-2.05 (m, 2H, H-10, H-8), 1.92-1.84 (m, 1H, H-12), 1.73 (s, 3H, C-14-CH₃), 1.06 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.03 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-8-CH₃), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, C-10-CH₃), 0.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C-12-CH₃), 0.02 ppm (s, 6H, Si-C(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 146.9 (C, C-14), 83.0 (CH, C-9), 81.6 (CH, C-13), 78.2 (CH, C-11), 77.9 (CH, C-15), 67.2 (CH₂, C-7), 59.1 (CH₃, CH₃-O), 38.8 (CH, C-10), 37.8 (CH, C-8), 35.6 (CH, C-12), 28.7 (CH₃, Si-C(CH₃)₃), 28.1 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 26.0 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 23.7 (C, Si-C(CH₃)₃), 21.9 (CH₃, C-14-CH₃), 20.8 (C, Si-C(CH₃)₃), 18.4 (C, Si-C(CH₃)₃), 13.3 (CH₃, C-8-CH₃), 12.3 (CH₃, C-10-CH₃), 5.0 (CH₃, C-12-CH₃), -5.2 (CH₃, Si-C(CH₃)₂), -5.3 ppm (CH₃, Si-C(CH₃)₂).

FTIR (neat): ν = 2933, 2858, 1473, 1251, 1093, 1003 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₈H₅₈IO₄Si₂ [M+H]⁺: 641.2913, found: 641.2913.

(2*S*,3*R*,4*R*)-4-(4*R*,5*S*,6*R*)-2,2-di-*tert*-butyl-6-((*E*)-1-iodoprop-1-en-2-yl)-5-methyl-1,3,2-dioxasilinan-4-yl)-3-methoxy-2-methylpentan-1-ol **179**



Previous silyl ether **16** (150 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in MeOH (12 mL) and cooled to 0 °C. Camphorsulfonic acid (16 mg, 70 μmol, 0.3 equiv.) was added and the mixture was stirred at 0 °C until completion (~18-24 h). The reaction was quenched by addition of an aqueous sat. NaHCO₃ solution. The mixture was extracted with diethyl ether, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/diethyl ether: 100:0 to 70:30) to afford alcohol **179** as a colorless oil (116 mg, 94%).

$[\alpha]_D^{20} = +7.9$ ($c = 0.4$, CHCl₃).

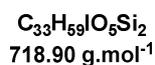
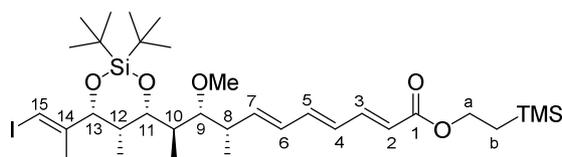
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.35$ (s, 1H, H-15), 4.72 (s, 1H, H-13), 4.25 (dd, $J = 10.0, 2.1$ Hz, 1H, H-11), 3.67 (dd, $J = 5.2, 10.4$ Hz, 1H, H_a-7), 3.57 (dd, $J = 6.5, 10.4$ Hz, 1H, H_b-7), 3.52 (dd, $J = 3.7, 4.0$ Hz, 1H, H-9), 3.40 (s, 3H, O-CH₃), 2.25-2.19 (m, 1H, H-10), 2.16-2.08 (m, 1H, H-8), 1.90 (tq, $J = 2.3, 7.3$ Hz, 1H, H-12), 1.74 (s, 3H, C-14-CH₃), 1.06 (s, 9H, CH₃-C-Si), 1.04 (s, 9H, CH₃-C-Si), 1.03 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, C-8-CH₃), 0.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, C-10-CH₃), 0.80 ppm (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, C-12-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 146.6$ (C, C-14), 85.4 (CH, C-9), 81.4 (CH, C-13), 78.5 (CH, C-11), 68.4 (CH₂, C-7), 58.6 (CH₃, CH₃-O), 38.1 (CH, C-10), 37.0 (CH, C-8), 35.5 (CH, C-12), 28.6 (3CH₃, CH₃-C-Si), 27.9 (3CH₃, CH₃-C-Si), 23.6 (2CH₃, CH₃-C-Si), 21.8 (CH₃, C-14-CH₃), 13.5 (CH₃, C-8-CH₃), 12.6 (CH₃, C-10-CH₃), 4.9 ppm (CH₃, C-12-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 3442, 2967, 2934, 2859, 1474, 1389, 1099, 1001$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₄₄IO₄Si [M+H]⁺: 527.2054, found: 527.2050.

(2*E*,4*E*,6*E*,8*S*,9*R*,10*R*)-2-(trimethylsilyl)ethyl 10-((4*R*,5*S*,6*R*)-2,2-di-*tert*-butyl-6-((*E*)-1-iodoprop-1-en-2-yl)-5-methyl-1,3,2-dioxasilinan-4-yl)-9-methoxy-8-methylundeca-2,4,6-trienoate **AB**



To a solution of alcohol **179** (129 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (13 mL) was added DMP (153 mg, 0.36 mmol, 1.5 equiv.). The solution was stirred for 20 min then diluted with Et₂O and quenched with an aqueous sat. Na₂S₂O₃ aqueous solution. The mixture was extracted with Et₂O (x 3), the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The

residue was purified under silica gel (pentane/Et₂O 100:0 to 90:10) to afford the corresponding aldehyde **B** as a colorless oil. The product was directly engaged in the next step.

To a solution of *i*-Pr₂NH (65 μL, 0.47 mmol, 2.0 equiv.) in dry THF (5 mL) at –78 °C was added *n*-BuLi (1.9 M in hexane, 0.25 mL, 0.47 mmol, 2.0 equiv.). The resulting pale yellow solution was stirred at 0 °C for 15 min. A solution of phosphonate **A** (200 mg, 0.47 mmol, 2.0 equiv.) in dry THF (2.5 mL) was slowly added at –78 °C. The resulting dark brown solution was stirred for 15 min at –78 °C and aldehyde **B** (124 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (2.5 mL) was added. The solution was stirred for 15 min at –78 °C then for 30 min at 0 °C. The mixture was diluted with Et₂O and quenched with an aqueous sat. NH₄Cl solution. The mixture was extracted with Et₂O (x 3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/Et₂O 100:0 to 90:10) to afford triene **AB** as a colorless oil (152 mg, 92% over two steps).

$[\alpha]_D^{20} = -5.3$ ($c = 0.30$, CHCl₃).

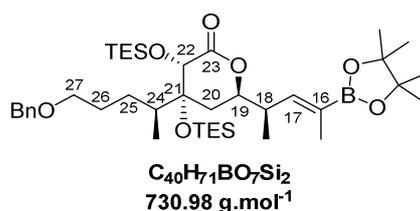
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.26 (dd, $J = 15.1, 11.4$ Hz, 1H, H-3), 6.49 (dd, $J = 14.7, 10.7$ Hz, 1H, H-5), 6.34 (s, 1H, H-15), 6.21 (dd, $J = 14.7, 11.4$ Hz, 1H, H-4), 6.16 (dd, $J = 15.3, 10.7$ Hz, 1H, H-6), 5.90 (dd, $J = 15.3, 8.7$ Hz, 1H, H-7), 5.84 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H-2), 4.71 (s, 1H, H-13), 4.25 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-a), 4.21 (m, 1H, H-11), 3.38 (s, 3H, CH₃-O), 3.25 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H, H-9), 2.72 (m, 1H, H-8), 2.01 (m, 1H, H-10), 1.83 (m, 1H, H-12), 1.72 (s, 3H, C14-CH₃), 1.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C8-CH₃), 1.07 (s, 9H, CH₃-C-Si), 1.06 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-b), 1.05 (s, 9H, CH₃-C-Si), 0.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C-10-CH₃), 0.77 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C-12-CH₃), 0.05 ppm (s, 9H, CH₃-Si).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 167.4 (C, C-1), 146.8 (C, C-14), 144.5 (CH, C-3), 143.8 (CH, C-7), 141.0 (CH, C-5), 129.4 (CH, C-6), 128.5 (C, C-4), 120.7 (CH, C-2), 86.1 (CH, C-9), 81.5 (CH, C-13), 78.0 (CH, C-11 or C15), 77.9 (CH, C-11 or C15), 62.6 (CH₂, C-a), 59.4 (CH₃, O-CH₃), 40.6 (CH, C-8), 39.6 (CH, C-10), 35.5 (CH, C-12), 28.6 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 28.1 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 23.7 (C, Si-C(CH₃)₃), 21.9 (CH₃, C-14-CH₃), 20.9 (C, Si-C(CH₃)₃), 18.0 (CH₃, C-8-CH₃), 17.4 (CH₂, C-b), 12.2 (CH₃, C-10-CH₃), 4.8 (CH₃, C12-CH₃), -1.3 ppm (3CH₃, SiC(CH₃)₃).

FTIR (neat): $\nu = 2935, 2859, 1709, 1617, 1475, 1250, 1112, 1004, 827$ cm⁻¹.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₃H₆₀IO₅Si₂ [M+H]⁺ 719.3018, found 719.3012.

(3*S*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-5-(benzyloxy)pentan-2-yl)-6-((*R*,*Z*)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pent-3-en-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one 180



To an oven-dried flask under argon were added disilyl ether **97c** (100 mg, 146 μmol, 1.0 equiv.), *bis*-(pinacolato)diboron (82 mg, 322 μmol, 2.2 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg, 3.7 μmol, 0.24 equiv.), PPh₃ (19 mg, 72 μmol, 0.48 equiv.), and KOPh (61 mg, 439 μmol, 3.0 equiv.). The mixture was submitted to vacuum/argon cycles (x2) then dry toluene was added and the solution was heated to 50 °C for 6 h.

After being cooled to room temperature, the mixture was diluted with water, extracted with AcOEt (x 3), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was submitted to flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 100:0 to 90:10) to provide boronate **180** as a colourless oil (71 mg, 66%).

$[\alpha]_D^{20} = -6.94$ ($c = 0.720$, CHCl₃).

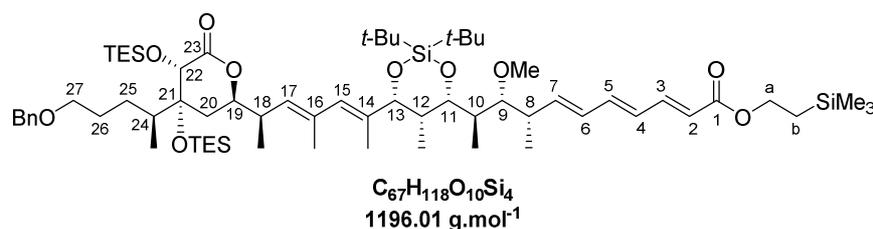
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.37$ -7.28 (m, 5H, H-ar), 6.07 (qd, $J = 1.7, 9.6$ Hz, 1H, H-17), 4.50 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 4.37 (ddd, $J = 3.5, 7.6, 11.6$ Hz, 1H, H-19), 4.18 (s, 1H, H-22), 3.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-27), 2.76 (qdd, $J = 6.8, 7.6, 9.6$ Hz 1H, H-18), 1.99 (m, 1H, H-24), 1.80 (dd, $J = 3.5, 13.9$ Hz, 1H, H_a-20), 1.74 (m, 1H, H_a-26), 1.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H, C-16-CH₃), 1.46 (m, 1H, H_b-26), 1.38 (dd, $J = 11.6, 13.9$ Hz, 1H, H_b-20), 1.27 (m, 2H, H-25), 1.27 (s, 6H, CH₃-C-O), 1.26 (s, 6H, CH₃-C-O), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.73 (m, 6H; CH₃-CH₂-Si), 0.63 ppm (m, 6H; CH₃-CH₂-Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.0$ (C, C-23), 145.7 (CH, C-17), 138.7 (C, C-ar), 128.5 (2CH, C-ar), 127.7 (3CH, C-ar), 127.7 (C, C-16), 83.4 (2C, CH₃-C-O), 80.3 (C, C-19), 80.0 (CH, C-21), 73.3 (CH, C-22), 73.1 (CH₂, Ar-CH₂-O), 70.7 (CH₂, C-27), 38.5 (CH, C-18), 37.6 (CH, C-24), 32.9 (CH₂, C-20), 29.1 (CH₂, C-26), 28.8 (CH₂, C-25), 25.1 (2CH₃, CH₃-C-O), 24.8 (2CH₃, CH₃-C-O), 16.4 (CH₃, C-18-CH₃), 14.6 (CH₃, C-16-CH₃), 12.9 (CH₃, C-24-CH₃), 7.4 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 7.3 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 6.8 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), 5.4 ppm (3CH₂, CH₃-CH₂-Si).

FTIR (neat): $\nu = 2955, 2877, 1747, 1457, 1370, 1143, 1099, 909, 831, 733$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₄₀H₇₁BO₇Si₂Na⁺ [M+Na]⁺: 753.4729, found 753.4739.

2-(trimethylsilyl)ethyl (2E,4E,6E,8S,9R,10R)-10-((4R,5S,6R)-6-((R,2E,4E)-6-((2R,4R,5S)-4-((S)-5-(benzyloxy)pentan-2-yl)-6-oxo-4,5-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-methylhepta-2,4-dien-2-yl)-2,2-di-tert-butyl-5-methyl-1,3,2-dioxasilinan-4-yl)-9-methoxy-8-methylundeca-2,4,6-trienoate **181**



Boronate **180** (40 mg, 55 μ mol, 1.1 equiv.) and vinyl iodide **AB** (35 mg, 50 μ mol, 1.0 equiv.) were dissolved in a THF/water 3:1 solution (3.2 mL). The mixture was degassed by argon bubbling for 10 min then Pd(PPh₃)₄ (5.8 mg, 5 μ mol, 0.1 equiv.) was added. The mixture was stirred for 5 min, and TIOEt (5.3 μ L, 7.5 μ mol, 1.5 equiv.) was added *via* syringe. The reaction was kept at room temperature for 45 min, and subsequently quenched with a saturated NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with AcOEt (x 3), and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel to furnish **181** as a colourless oil (49 mg, 82%).

$[\alpha]_D^{20} = +29.73$ ($c = 0.320$, CHCl_3).

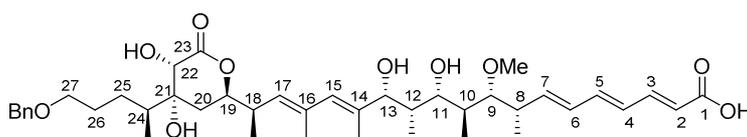
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ - 7.23 (m, 6H, H-ar, H-3), 6.50 (dd, $J = 10.8, 14.7$ Hz, 1H, H-5), 6.21 (dd, $J = 11.4, 14.7$ Hz, 1H, H-4), 6.16 (dd, $J = 10.8, 15.3$ Hz, 1H, H-6), 6.05 (s, 1H, H-15), 5.93 (dd, $J = 8.4, 15.3$ Hz, 1H, H-7), 5.83 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-2), 5.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-17), 4.56 (s, 1H, H-13), 4.49 (s, 2H, Ar- CH_2 -O), 4.38 (ddd, $J = 2.7, 7.2, 10.5$ Hz, 1H, H-19), 4.27-4.17 (m, 4H, H-a, H-11, H-22), 3.48 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-27), 3.39 (s, 3H, CH_3 -O-C-9), 3.28 (dd, $J = 1.5, 8.1$ Hz, 1H, H-9), 2.74 (m, 1H, H-8), 2.66 (m, 1H, H-18), 2.02 (m, 2H, H-24, H-10), 1.91 (dd, $J = 2.4, 13.6$ Hz, 1H, H_a-20), 1.79 (m, 1H, H-12), 1.75 (s, 3H, C-16- CH_3), 1.61 (s, 3H, C-14- CH_3), 1.50-1.25 (m, 3H, H-26, H_b-20), 1.12-0.55 (m, 67H, H-b, H-25, CH_3 - CH_2 -Si, CH_3 - CH_2 -Si, CH_3 -C-Si, C-8- CH_3 , C-10- CH_3 , C-12- CH_3 , C-18- CH_3 , C-24- CH_3), 0.05 ppm (s, 9H, CH_3 -Si).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.1$ (C, C-23), 167.5 (C, C-1), 144.6 (CH, C-3), 144.1 (CH, C-7), 141.1 (CH, C-5), 138.6 (C, C-ar), 135.2 (C, C-14), 134.0 (C, C-16), 129.7 (CH, C-17), 129.3 (CH, C-6), 128.5 (2CH, C-ar), 128.4 (CH, C-4), 127.7 (4CH, C-ar, C15), 120.6 (CH, C-2), 86.1 (CH, C-9), 80.9 (CH, C-19), 80.8 (CH, C-13), 79.9 (C, C-21), 78.3 (CH, C-11), 73.2 (CH, C-22), 73.1 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 70.7 (CH_2 , C-27), 62.6 (CH_2 , C-a), 59.3 (CH_3 , CH_3 -O-C-9), 40.6 (CH, C-8), 39.8 (CH, C-24), 38.1 (CH, C-18), 37.5 (CH, C-10), 35.9 (CH, C-12), 32.8 (CH_2 , C-20), 29.2 (CH_2 , C-26), 28.7 (CH_3 , CH_3 -C-Si), 28.2 (6 CH_3 , CH_3 -C-Si), 23.8 (CH_2 , C-25), 21.0 (C, CH_3 -C-Si), 18.0 (CH_3 , C-16- CH_3), 17.9 (CH_3 , C-18- CH_3), 17.5 (CH_2 , C-b), 16.9 (CH_3 , C-8- CH_3), 15.7 (CH_3 , C-14- CH_3), 12.9 (CH_3 , C-10- CH_3), 12.2 (CH_3 , C-24- CH_3), 7.4 (3 CH_3 , CH_3 - CH_2 -Si), 7.3 (3 CH_3 , CH_3 - CH_2 -Si), 6.8 (3 CH_2 , CH_3 - CH_2 -Si), 5.4 (3 CH_2 , CH_3 - CH_2 -Si), 4.8 (CH_3 , C-12- CH_3), -1.3 ppm (3 CH_3 , CH_3 -Si).

FTIR (neat): $\nu = 2954; 2876, 1749, 1709, 1617, 1456, 1305, 1250, 1145, 1005, 826, 737$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{67}\text{H}_{118}\text{O}_{10}\text{Si}_4\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 1217.7700, found: 1217.7736.

(2E,4E,6E,8S,9R,10S,11S,12S,13R,14E,16E,18R)-18-((2R,4R,5S)-4-((S)-5-(benzyloxy)pentan-2-yl)-4,5-dihydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-11,13-dihydroxy-9-methoxy-8,10,12,14,16-pentamethylnonadeca-2,4,6,14,16-pentaenoic acid ABC



$\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{10}$
726.95 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of ester **181** (16 mg, 13.4 μmol , 1.0 equiv.) in dry DMF (520 μL) at 0 $^\circ\text{C}$ was added TASF (37 mg, 134 μmol , 10.0 equiv.). The reaction was warmed to rt and stirred for 4 h. The mixture was diluted with AcOEt then quenched by addition of an aqueous sat. NH_4Cl solution. The aqueous phase was extracted with AcOEt (x 3) then organic extracts were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was immediately solubilized in THF (1.5 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ and a stock solution of HF/pyridine was added (365 μL). The reaction was stirred to 0 $^\circ\text{C}$ for 3 h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 then quenched with an aqueous sat. NH_4Cl solution (2 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (x 3), combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography over silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 96:4) to furnish **ABC** as a clear oil (10 mg, 90%).

$[\alpha]_D^{20} = +13.01$ ($c = 0.100$, CHCl_3).

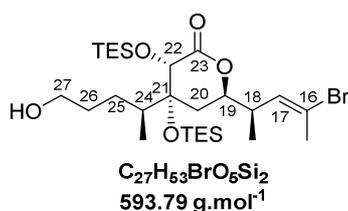
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD): $\delta = 7.34$ - 7.25 (m, 6H, H-ar), 7.14 (dd, $J = 11.5, 15.0$ Hz, 1H, H-3), 6.49 (dd, $J = 11.0, 15.0$ Hz, 1H, H-5), 6.27 (dd, $J = 11.5, 15.0$ Hz, 1H, H-4), 6.17 (dd, $J = 11.0, 15.0$ Hz, 1H, H-6), 5.95 (s, 1H, H-15), 5.91 (dd, $J = 7.0, 15.0$ Hz, 1H, H-7), 5.89 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H-2), 5.14 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-17), 4.49 (s, 2H, Ar-CH₂-O), 4.40 (ddd, $J = 3.5, 7.5, 11.0$ Hz, 1H, H-19), 4.23 (s, 1H, H-22), 4.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-13), 3.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-11), 3.50 (m, 2H, H-27), 3.38 (s, 3H, CH₃-O-C-9), 3.26 (dd, $J = 5.0, 6.0$ Hz, 1H, H-9), 2.78 (m, 1H, H-18), 2.53 (m, 1H, H-8), 2.02-1.92 (m, 3H, H-24, H_a-20, H-10), 1.80 (s, 3H, C-16-CH₃), 1.79 (m, 1H, H-12), 1.67 (s, 3H, C-14-CH₃), 1.56-1.25 (m, 3H, H-26, H_b-20), 1.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, C-18-CH₃), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, C-8-CH₃), 1.06 (m, 2H, H-25), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C-12-CH₃), 0.84 ppm (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, C-10-CH₃).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, MeOD): $\delta = 176.9$ (C, C-23), (C, C-1) not observed, 143.6 (CH, C-3), 143.3 (CH, C-7), 140.4 (CH, C-5), 139.8 (C, C-ar), 137.4 (C, C-14), 135.3 (C, C-16), 131.4 (C, C-15), 131.2 (CH, C-17), 130.7 (CH, C-6), 130.3 (CH, C-4), 129.4 (2CH, C-ar), 128.9 (2CH, C-ar), 128.7 (CH, C-ar), 126.0 (CH, C-2), 88.5 (CH, C-9), 82.7 (CH, C-19), 81.9 (CH, C-13), 76.3 (C, C-21), 76.0 (CH, C-11), 74.0 (CH₂, Ar-CH₂-O), 72.5 (CH, C-22), 71.6 (CH₂, C-27), 59.7 (CH₃, CH₃-O-C-9), 41.4 (CH, C-8), 40.0 (CH, C-10), 39.2 (CH, C-18), 39.0 (CH, C-24), 38.4 (CH, C-12), 32.1 (CH₂, C-20), 29.6 (CH₂, C-26), 29.4 (CH₂, C-25), 17.9 (CH₃, C-16-CH₃), 17.1 (CH₃, C-18-CH₃), 16.9 (CH₃, C-8-CH₃), 14.2 (CH₃, C-14-CH₃), 13.2 (CH₃, C-10-CH₃), 13.0 (CH₃, C-24-CH₃), 7.4 ppm (CH₃, C-12-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 3421, 2971, 2932, 2876, 1726, 1617, 1385, 1217, 1106, 1007, 756, 700$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₄₂H₆₂O₁₀Na⁺ [M+Na]⁺: 749.4241, found 749.4244.

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*R,E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((*S*)-5-hydroxypentan-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one **193**



Disilyl ether **97c** (200 mg, 0.29 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a CH₂Cl₂/H₂O 19:1 solution (4.2 mL). at room temperature and 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone DDQ (266 mg, 1.16 mmol, 4 equiv.) was added. The reaction mixture was refluxed for 4 h then quenched with an aqueous sat. Na₂CO₃ solution and an aqueous sat. Na₂S₂O₃ solution. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (x 3), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Flash purification over silica gel (pentane/ethyl acetate, 80:20) afforded corresponding alcohol **193c** as a colourless oil (144 mg, 83% yield).

$[\alpha]_D^{20} = -4.08$ ($c = 0.467$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.66$ (qd, $J = 0.8, 10.4$ Hz, 1H, H-17), 4.37 (ddd, $J = 3.5, 6.5, 11.7$ Hz, 1H, H-19), 4.20 (s, 1H, H-22), 3.66 (m, 2H, H-27), 2.61 (dq, $J = 6.5, 7.1, 10.4$ Hz, 1H, H-18), 2.25 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, C-16-CH₃), 2.02 (m, 1H, H-24), 1.79 (dd, $J = 3.5, 13.7$ Hz, 1H, H_a-20), 1.73

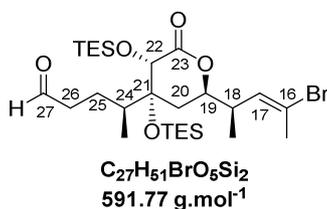
(m, 1H, H_a-26), 1.44 (m, 1H, H_b-26), 1.40 (dd, $J = 11.7, 13.7$ Hz, 1H, H_b-20), 1.37 (m, 2H, H-25), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.76 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.63 ppm (m, 6H, CH₃-CH₂-Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.7$ (C, C-23), 132.4 (CH, C-17), 121.6 (C, C-16), 79.9 (C, C-21), 79.8 (CH, C-19), 73.2 (CH, C-22), 63.4 (CH₂, C-27), 39.5 (CH, C-18), 37.4 (CH, C-24), 31.7 (CH₂, C-20 or C-26), 31.6 (CH₂, C-20 or C-26), 28.7 (CH₂, C-25), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 16.5 (CH₃, C-18-CH₃), 13.0 (CH₃, C-24-CH₃), 7.4 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 7.3 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 6.8 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), 5.4 ppm (3CH₂, CH₃-CH₂-Si).

FTIR (neat): $\nu = 2955, 2877, 1741, 1458, 1381, 1234, 1158, 905, 726$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₇H₅₃BrO₅Si₂Na⁺ [M+Na]⁺: 615.2513, found 615.2518.

(S)-4-((3S,4R,6R)-6-((R,E)-4-bromopent-3-en-2-yl)-2-oxo-3,4-bis((triethylsilyl)oxy) tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pentanal 183



Alcohol **193** (75 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (1 mL) and NaHCO₃ (33 mg, 0.39 mmol, 3 equiv.) and Dess Martin's reagent (83 mg, 0.19 mmol, 1.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred for 1 h at room temperature then quenched with an aqueous sat. Na₂S₂O₃ solution and extracted with CH₂Cl₂ (x 3), the organic layers were combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate, 98:2 to 95:5) to afford aldehyde **183** (72 mg, 96%) as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} = +10.5$ ($c = 0.333$, CHCl₃).

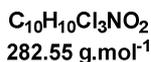
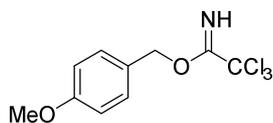
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 9.82$ (s, 1H, H-27), 5.67 (qd, $J = 1.2, 9.9$ Hz, 1H, H-17), 4.36 (ddd, $J = 3.6, 6.9, 11.7$ Hz, 1H, H-19), 4.21 (s, 1H, H-22), 2.61 (m, 2H, H-18, H_a-26), 2.36 (m, 1H, H_b-26), 2.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-16-CH₃), 2.01 (m, 1H, H-24), 1.80 (dd, $J = 3.6, 13.7$ Hz, 1H, H_a-20), 1.67 (m, 1H, H_a-25), 1.42 (dd, $J = 11.7, 13.7$ Hz, 1H, H_b-20), 1.22 (m, 1H, H_b-25), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.98 (t, $J = 8.1$ Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.92 (m, 3H, C-24-CH₃), 0.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.75 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.63 ppm (m, 6H, CH₃-CH₂-Si).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 201.5$ (CH, C-27), 172.4 (C, C-23), 132.3 (CH, C-17), 121.7 (C, C-16), 79.7 (CH, C-19), (C, C-21) not observed, 73.2 (CH, C-22), 42.9 (CH₂, C-26), 39.6 (CH, C-18), 37.0 (CH, C-24), 31.9 (CH₂, C-20), 24.1 (CH₂, C-25), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 16.5 (CH₃, C-18-CH₃), 12.9 (CH₃, C-24-CH₃), 7.4 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 7.2 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 6.7 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), 5.3 ppm (3CH₂, CH₃-CH₂-Si).

FTIR (neat): $\nu = 2957, 2877, 1745, 1726, 1458, 1381, 1238, 1157, 907, 731$ cm⁻¹.

11. Synthesis of C16-C32 model fragment of hemicalide 188: validation of the aldol reaction at C27-C28

4-methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidate



p-Methoxybenzylalcohol (20.0 g, 144.7 mmol, 1.0 equiv) was added to a suspension of NaH (60 % in mineral oil, 0.58 g, 14.5 mmol, 0.1 equiv) in anhydrous diethyl ether (45 mL) over 30 min at 20 °C. The mixture was stirred for 1h and cooled to 0 °C. Trichloroacetonitrile (23.0 g, 16 mL, 159.2 mmol, 1.1 equiv) was then introduced over 10 min. After 1.5h the solution was concentrated *in vacuo*. The crude residue was treated with a mixture of pentane (150 mL) and methanol (0.6 mL), stirred at room temperature for 30 min, and filtered through a pad of Celite[®]. Concentration gave the trichloroimidate (40.2 g, 98% yield) as a yellow oil which was used without further purification.

RN: 89238-99-3.

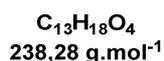
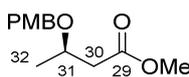
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.37 (s, 1H, C=NH), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-ar), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-ar), 5.28 (s, 2H, O-CH₂-Ar), 3.82 ppm (s, 3H, O-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 162.7 (1C, C=NH), 159.8 (1C, C-ar), 129.8 (2CH, C-ar), 127.6 (1C, C-ar), 114.0 (2CH, C-ar), 91.6 (1C, CCl₃), 70.8 (1CH₂, O-CH₂-Ar), 55.4 ppm (1CH₃, O-CH₃).

HRMS: *decomposition*.

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

methyl (*R*)-3-((4-methoxybenzyl)oxy)butanoate 195



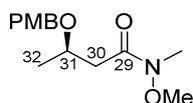
To a solution of methyl (*R*)-(-)-3-hydroxybutyrate **194** (200 mg, 1.7 mmol, 1 equiv.) and *p*-methoxybenzyltrichloroacetimidate (722 mg, 2.55 mmol, 1.5 equiv.) in DCM (8 mL) at 0°C was added camphorsulfonic acid (39 mg, 0.17 mmol, 0.1 equiv.). The resulting mixture was stirred for 16 h at room temperature. The solution was filtered through a pad of Celite[®] (DCM washes). Subsequent purification by flash chromatography over silica gel (pentane/Et₂O 95:5 to 80:20) afforded title

compound as an unseparable mixture with PMB-TCAI residue in quantitative yield. Ether **195** was directly engaged in the next step.

RN: 185030-60-8.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-ar), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-ar), 4.50 (d, J = 11.2 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.42 (d, J = 11.2 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 3.98 (m, 1H, H-31), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.67 (s, 3H, C-29-O-CH₃), 2.64 (dd, J = 7.2, 15.2 Hz, 1H, H_a-30), 2.42 (dd, J = 5.6, 15.2 Hz, 1H, H_b-30), 1.24 ppm (d, J = 6.8 Hz, 1H, C-31-CH₃).

(R)-N-methoxy-3-((4-methoxybenzyl)oxy)-N-methylbutanamide 196

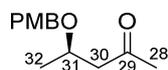


C₁₄H₂₁NO₄
267.33 g.mol⁻¹

To a solution of above benzyl ether **195** (1.7 mmol, 1 equiv.) in THF (3.7 mL) at -20 °C were successively added *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (414 mg, 4.25 mmol, 2.5 equiv.) and a solution of isopropylmagnesium chloride (2.3 M in THF, 8.5 mmol, 3.8 mL, 5 equiv.) The mixture was stirred at -20 °C for 2 h and subsequently quenched by an aqueous semi-sat. NH₄Cl solution, extracted with diethyl ether (x 3), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate 90:10 to 70:30) to afford amide **196** (390 mg, 86% yield) as colourless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-ar), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-ar), 4.51 (d, J = 11.1 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.43 (d, J = 11.1 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.07 (m, 1H, H-31), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.66 (s, 3H, N-O-CH₃), 3.18 (s, 3H, N-CH₃), 2.88 (dd, J = 6.9, 15.3 Hz, 1H, H_a-30), 2.44 (dd, J = 6.0, 15.3 Hz, 1H, H_b-30), 1.26 ppm (d, J = 6.3 Hz, 1H, C-31-CH₃).

(R)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)pentan-2-one 188



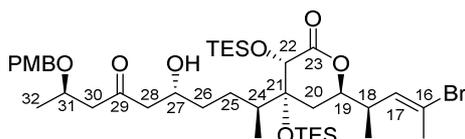
C₁₃H₁₈O₃
222.28 g.mol⁻¹

To a solution of amide **196** (390 mg, 1.46 mmol, 1.0 equiv.) in THF (3.2 mL) at 0 °C was added MeMgBr (1.17 M solution in Et₂O, 3.76 mL, 4.7 mmol, 3.2 equiv.). After stirring for 2 h at room temperature, an aqueous sat. NH₄Cl solution was slowly added and the mixture was extracted with diethyl ether (x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/ethyl acetate 80:20) to afford ketone **188** (292 mg, 90% yield) as a pale yellow oil.

RN: 1666132-42-8.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 4.50 (d, J = 11.1 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.38 (d, J = 11.1 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.01 (m, 1H, H-31), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 2.78 (dd, J = 7.5, 15.9 Hz, 1H, H_a-30), 2.46 (dd, J = 5.4, 15.9 Hz, 1H, H_b-30), 2.15 (s, 3H, C-29-CH₃), 1.26 ppm (d, J = 6.3 Hz, 1H, C-31-CH₃).

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*R*,*E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((2*S*,5*R*,9*R*)-5-hydroxy-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-7-oxodecan-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one **189**



$\text{C}_{40}\text{H}_{69}\text{BrO}_8\text{Si}_2$
814.06 g.mol⁻¹

(*c*-Hex)₂BCl (1 M in hexanes, 66 μL , 66 μmol , 1.95 equiv.) was dissolved in Diethyl ether (0.5 mL) at -78°C and triethylamine (12 μL , 85 μmol , 2.5 equiv.) was added *via* syringe. A solution of methylketone **188** (27 mg, 68 μmol , 2 equiv.) in diethyl ether (0.5 mL) was added dropwise at -78°C and the reaction warmed to 0°C for 1 h. The mixture was cooled to -78°C , and a solution of aldehyde **183** (20 mg, 34 μmol , 1 equiv.) in diethyl ether (0.5 mL) was added over 30 min by means of a syringe pump. The resulting mixture was stirred for 1 h at -78°C , and quenched by dropwise addition of MeOH (1 mL) and pH 7 buffer solution (1 mL). The solution was extracted with diethyl ether (x 3) and the combined organic extracts were washed with brine and dried over MgSO_4 . The solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/Diethyl ether 90:10 to 80:20) to afford alcohol **189** as a 80:20 mixture of diastereoisomers (17 mg, 80% yield), as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} = -4.08$ ($c = 0.467$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) *major diastereoisomer*: δ = 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 5.67 (*br*.dd, J = 1.2, -10.0 Hz, 1H, H-17), 4.50 (d, J = 11.2 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.37 (m, 1H, H-19), 4.35 (d, J = 11.2 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.21 (s, 1H, H-22), 4.03 (m, 1H, H-31), 3.97 (m, 1H, H-27), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.04 (*br*.s, 1H, OH), 2.77 (dd, J = 7.6, 15.5 Hz, 1H, H_a-30), 2.62 (m, 2H, H-18, H_a-28), 2.53 (dd, J = 8.6, 17.7 Hz, 1H, H_b-28), 2.43 (dd, J = 4.8, 15.5 Hz, 1H, H_b-30), 2.25 (d, J = 1.2 Hz, 3H, C-16-CH₃), 1.96 (m, 1H, H-24), 1.77 (dd, J = 3.4, 13.8 Hz, 1H, H_a-20), 1.54 (m, 1H, H_a-26), 1.38 (dd, J = 11.8, 13.8 Hz, 1H, H_b-20), 1.28 (m, 1H, H_b-26), 1.25 (m, 2H, H-25), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H, C-31-CH₃), 1.07 (d, J = 7.2 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.99 (t, J = 8.0 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.90 (t, J = 8.0 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.76 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.63 ppm (m, 6H, CH₃-CH₂-Si).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) *major diastereoisomer*: δ = 210.7 (C, C-29), 172.7 (C, C-23), 159.4 (C, C-ar), 132.5 (CH, C-17), 130.4 (C, C-ar), 129.5 (2CH, C-ar), 121.5 (C, C-16), 113.9 (2CH, C-ar), 79.9 (C, C-21), 79.7 (CH, C-19), 73.2 (CH, C-22), 71.4 (CH, C-31), 70.7 (CH₂, Ar-CH₂-O), 67.9 (CH, C-27), 55.4 (CH₃, O-CH₃), 50.8 (CH₂, C-30), 50.7 (CH₂, C-28), 39.5 (CH, C-18), 37.4 (CH, C-24), 35.1 (CH₂, C-26), 31.8 (CH₂, C-20), 28.2 (CH₂, C-25), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 19.9 (CH₃, C-31-CH₃), 16.6

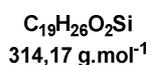
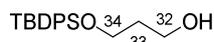
(CH₃, C-18-CH₃), 13.1 (CH₃, C-24-CH₃), 7.4 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 7.3 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 6.8 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), 5.4 ppm (3CH₂, CH₃-CH₂-Si).

FTIR (neat): $\nu = 3491, 2956, 2877, 1743, 1708, 1514, 1458, 1378, 1248, 1157, 1139, 1090, 907, 828, 730 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₄₀H₆₉BrO₈Si₂Na⁺ [M+Na]⁺:835.3677, found: 835.3607.

12. Synthesis of C28-C34 fragment of hemicalide 190

3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-1-ol



Propane-1,3-diol **198** (3.65 g, 48 mmol, 3 equiv.) was dissolved in anhydrous DCM (16 mL). NEt₃ (2.9 mL, 20.8 mmol, 1.3 equiv.) and *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (4.1 mL, 16 mmol, 1 equiv.) were added and the mixture was stirred at room temperature overnight. Upon completion, an aqueous NH₄Cl sat. solution was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was further extracted with DCM (x 3). The combined organic extracts were finally washed with brine and dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*, affording a white crystal. The crude alcohol was directly used in the next step without further purification.

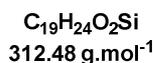
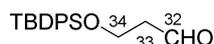
RN : 127047-71-6.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.67$ (m, 4H, H-ar), 7.46-7.37 (m, 6H, H-ar), 3.87 (dt, $J = 2.3, 6.0$ Hz, 2H, H-32), 3.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-34), 2.50 (s, 1H, OH), 1.82 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-33), 1.06 ppm (s, 9H, Si-C(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 135.5$ (4CH, C-ar), 133.9 (2C, C-ar), 129.5 (2CH, C-ar), 127.6 (4CH, C-ar), 63.8 (CH₂, C-32), 63.5 (CH₂, C-34), 35.6 (CH₂, C-33), 26.9 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 19.3 ppm (C, Si-C(CH₃)₃).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

3-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propanal 199



DMSO (3 ml, 41.6 mmol, 2.6 equiv.) was added slowly to a cooled (-78 °C) solution of oxalyl chloride (1.62 mL, 19.2 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous DCM (64 mL). The mixture was stirred for 30 min at -78 °C, then alcohol (5 g, 16 mmol, 1 equiv.) diluted in anhydrous CH₂Cl₂ (20 mL) was slowly added. The mixture was stirred for 1 hour at -78 °C then NEt₃ was added. The mixture warmed

up to room temperature and stirred for 1 h, then quenched with water. The organic layer was separated, and the aqueous layer was further extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered off, and concentrated *in vacuo*, affording a yellow/orange oil. The crude aldehyde **199** was directly used in the next step without further purification.

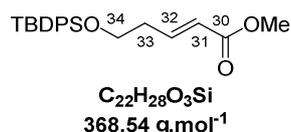
RN: 112897-03-7.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.82$ (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-32), 7.66 (m, 4H, H-ar), 7.41 (m, 6H, H-ar), 4.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-34), 2.61 (dt, $J = 1.8, 6.0$ Hz, 2H, H-33), 1.04 ppm (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 202.00$ (CH, C-32), 135.6 (4CH, C-ar), 133.4 (2C, C-ar) 129.9 (2CH, C-ar), 127.9 (4CH, C-ar), 58.4 (CH_2 , C-34), 46.5 (CH_2 , C-33), 26.9 (CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.2 ppm (C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(E)-methyl 5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)pent-2-enoate **201**



Methyltriphenylphosphoranylideneacetate (8.0 g, 24 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of aldehyde **199** (5.0 g, 16 mmol, 1 equiv.) in toluene (67 mL). The mixture heated to reflux and stirred at this temperature for 1 hour, then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The orange solid obtained was washed with pentane (90 mL) to remove triphenylphosphine oxide then filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) to furnish corresponding ester **201** (4.816 g, 82%).

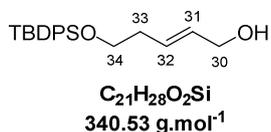
RN: 162473-68-9.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ (m, 4H, H-ar), 7.47-7.35 (m, 6H, H-ar), 6.99 (dt, $J = 7.1, 15.7$ Hz, 1H, H-32), 5.88 (dt, $J = 1.5, 15.7$ Hz, 1H, H-31), 3.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-34), 3.74 (s, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 2.44 (dq, $J = 1.5, 6.4$ Hz, 2H, H-33), 1.06 ppm (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.0$ (C, C-30), 146.3 (CH, C-32), 135.7 (4CH, C-ar), 133.7 (2C, C-ar), 129.8 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 122.7 (CH, C-31), 62.4 (CH_2 , C-34), 51.5 (CH_3 , $\text{O}-\text{CH}_3$), 35.6 (CH_2 , C-33), 26.9 (CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 ppm (C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(E)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)pent-2-en-1-ol **202**



Diisobutylaluminium hydride (1M in CH₂Cl₂, 26.7 mL, 26.7 mmol, 2.05 equiv.) was added to a solution of ester **201** (4.8g 13 mmol, 1 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (53.3 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 1 hour then carefully quenched with a solution of rochelle's salt at 0 °C. Then CH₂Cl₂ was added and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The organic layer was separated, and the aqueous layer was further extracted with CH₂Cl₂ (x 3). The combined organic extracts were successively washed with 1M HCl and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 100:0 to 85:15) to furnish corresponding allylic alcohol **202** (3.58 g, 81% yield) as affording a colourless oil.

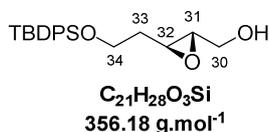
RN: 127665-77-4.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (m, 4H, H-ar), 7.76-7.35 (m, 6H, H-ar), 5.68 (m, 1H, H-32), 5.67 (m, 1H, H-31), 4.06 (dt_{app.}, *J* = 1.1, 4.2 Hz, 2H, H-30), 3.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-34), 2.31 (qt_{app.}, *J* = 1.0, 6.4 Hz, 2H, H-33), 1.06 ppm (s, 9H, SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.8 (4CH, C-ar), 134.1 (2C, C-ar), 131.1 (CH, C-31), 129.7 (3CH, C-ar, C-32), 127.8 (4CH, C-ar), 63.9 (CH₂, C-30), 63.6 (CH₂, C-34), 35.7 (CH₂, C-33), 27.1 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), 19.3 ppm (C, SiC(CH₃)₃).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

((2*S*,3*S*)-3-(2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)ethyl)oxiran-2-yl)methanol **203**



To a suspension of activated powdered 4 Å molecular sieves (386 mg, 20 wt%) in CH₂Cl₂ (2.2 mL) at -20 °C, were sequentially added Ti(O*i*-Pr)₄ (0.96 mL, 5.67 mmol, 1.0 equiv.) and (+)-DET (1.16 mL, 6.8 mmol, 1.2 equiv.) diluted in CH₂Cl₂ (1.38 mL). After being stirred for 0.5 h, a solution of allylic alcohol **202** (2.0 g, 5.67 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (16.5 mL) was added over 30 min and stirring was continued for another 0.5 h at the same temperature. TBHP (5.5 M in hexane, 2.1 mL, 11.55 mmol, 2 equiv.) was then added with careful control of the temperature and the mixture was stirred at -20 °C for 5 h. Upon completion, the reaction was quenched at by addition of water (40 mL) and a solution of NaOH (30% w/v, sat. with NaCl, 2.7 mL) and stirred for 0.5 h at 0 °C. The organic layer was separated, and the aqueous layer was further extracted with CH₂Cl₂ (x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered off, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10 to 70:30) to furnish pure epoxide **203** (1.6 g, 78% yield) as a colourless oil (*ee* = 89%).

The enantiomeric excesses were determined by super-critical fluid chromatography analysis using a Minigram Berger SFC-Mettler Toledo apparatus, by comparison with the racemate, on a chiral stationary phase (250 mm Chiralcel OD-H, Ø 4.6 mm, CO₂*sc*/*i*-PrOH 90 : 10, detection at 220 nm, flow rate : 5mL.min⁻¹).

RN: 256494-27-6.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (m, 4H, H-ar), 7.46-7.36 (m, 6H, H-ar), 3.92 (ddd, J = 2.5, 5.5, 12.5 Hz, 1H, H_a-30), 3.81 (m, 2H, H-34), 3.80 (ddd, J = 4.3, 7.4, 12.5 Hz, 1H, H_b-30), 3.13 (td_{app.}, J = 2.5, 5.5 Hz, 1H, H-32), 2.98 (dt_{app.}, J = 2.5, 4.3 Hz, 1H, H-31), 1.82 (q, J = 6Hz, 2H, H-33), 1.08 ppm (s, 9H, SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.6 (4CH, C-ar), 133.7 (2C, C-ar), 129.8 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 61.8 (CH₂, C-30), 60.8 (CH₂, C-34), 58.7 (CH, C-31), 53.7 (CH, C-32), 34.9 (CH₂, C-33), 27.0 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), 19.3 ppm (C, SiC(CH₃)₃).

FTIR (neat): ν = 3433, 3071, 2957, 2930, 2857, 1472, 1428, 1111, 823, 739, 703 cm⁻¹.

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(2R,3R)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-methylpentane-1,2-diol **204**



Trimethylaluminum (2M in hexane, 4.5 mL, 9.0 mmol, 3 equiv.) was added to a solution of epoxide **203** (1.1 g, 3.0 mmol, 1 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (7 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 2 hours at 0 °C then transferred *via* cannula onto a saturated ice-water solution of Rochelle's salt and stirred for 45 min. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (x 3). The combined organic extracts were successively washed with a 1M HCl solution, an aqueous sat. NaHCO₃ solution and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. The crude product **204** was directly used in the next step without further purification.

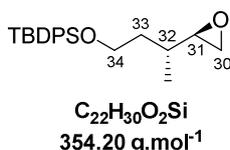
RN: 142387-14-2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (m, 4H, H-ar), 7.47-7.36 (m, 6H, H-ar), 3.78 (ddd, J = 5.1, 6.6, 10.8 Hz, 1H, H_a-34), 3.70 (m, 1H, H_a-30), 3.68 (ddd, J = 4.7, 7.8, 10.8 Hz, 1H, H_b-34), 3.52 (m, 2H, H_b-30, H-31), 1.81 (m, 1H, H-32), 1.70 (m, 1H, H_a-33), 1.62 (m, 1H, H_b-33), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 ppm (d, J = 7.0 Hz, 3H, C-32-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.7 (4CH, C-ar), 133.2 (2C, C-ar), 130.0 (2CH, C-ar), 127.9 (4CH, C-ar), 76.2 (CH, C-31), 65.1 (CH₂, C-30), 62.4 (CH₂, C-34), 36.0 (CH₂, C-33), 34.3 (CH, C-32), 26.9 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), 19.2 (C, SiC(CH₃)₃), 16.8 ppm (CH₃, C-32-CH₃).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

tert-butyl((R)-3-((R)-oxiran-2-yl)butoxy)diphenylsilane **205**



1-tosyl-1*H*-imidazole (667.5 mg, 3 mmol, 1.3 equiv.) was added to a solution of (2*R*,3*R*)-5-(tert-butyldiphenylsilyloxy)-3-methylpentane-1,2-diol **204** (865 mg, 2.3 mmol, 1 equiv.) in THF (7 mL).

Then NaH (230 mg, 5.75 mmol, 2.5 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with an aqueous NH₄Cl sat. solution, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5) afforded desired epoxide **205** (609 mg, 75% yield) as a colourless oil.

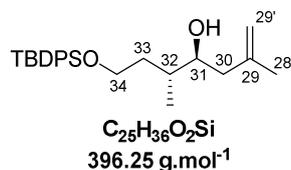
RN: 1637327-88-8.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (m, 4H, H-ar), 7.45-7.35 (m, 6H, H-ar), 3.77 (dd_{app.}, *J* = 6.0, 7.0 Hz, 2H, H-34), 2.75 (ddd, *J* = 2.8, 4.1, 6.0 Hz, 1H, H-31), 2.69 (dd, *J* = 4.1, 5.0 Hz, 1H, H_a-30), 2.47 (dd, *J* = 2.8, 5.0 Hz, 1H, H_b-30), 1.85 (m, 1H, H_a-33), 1.57 (m, 1H, H-32), 1.53 (m, 1H, H_b-33), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.91 ppm (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C-32-CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 135.7 (4CH, C-ar), 134.1 (2C, C-ar), 129.7 (2CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 61.9 (CH₂, C-34), 56.9 (CH, C-31), 45.8 (CH₂, C-30), 37.1 (CH₂, C-33), 32.9 (CH, C-32), 27.0 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), 19.3 (C, SiC(CH₃)₃), 15.6 ppm (CH₃, C-32-CH₃).

Spectroscopic data were consistent with those reported in the literature.

(4*S*,5*R*)-7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2,5-dimethylhept-1-en-4-ol **206**



Copper(I) iodide (66.66 mg, 0.35, 0.2 equiv.) and prop-1-en-2-ylmagnesium bromide (0.5M in THF, 12.25 mL, 6.13 mmol, 3.5 equiv.) were successively added to a solution of epoxide **205** (620 mg, 1.75 mmol, 1 equiv.) in THF (6.2 mL) at -60 °C. The mixture was stirred and warm up to -30 °C for 2 hours. Then, the solution was quenched with an aqueous NH₄Cl sat. solution and stirred for 15 min. The organic layer was separated, and the aqueous layer was further extracted with Diethyl ether (x 3). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography of the residue (pentane/diethyl ether 85:15) provided homoallylic alcohol **206** (642 mg, 93% yield) as a colourless oil.

[α]_D²⁰ = + 3.15 (*c* = 0.666, CHCl₃).

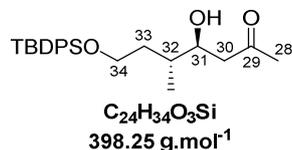
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 (m, 4H, H-ar), 7.46-7.36 (m, 6H, H-ar), 4.88 (bs, 1H, H_a-29'), 4.80 (bs, 1H, H_b-29'), 3.77 (ddd, *J* = 5.2, 6.6, 10.6 Hz, 1H, H_a-34), 3.70 (ddd, *J* = 6.2, 7.4, 10.6 Hz, H_b-34), 3.59 (dddd, *J* = 3.5, 3.9, 4.4, 9.7 Hz, 1H, H-31), 2.19 (dd, *J* = 3.9, 14.1 Hz, 1H, H_a-30), 2.09 (dd, *J* = 9.7, 14.1 Hz, 1H, H_b-30), 2.05 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, OH), 1.79 (m, 2H, H-32, H_a-33), 1.76 (s, 3H, H-28), 1.49 (m, 1H, H_b-33), 1.06 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.91 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-32-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.4 (C, C-29), 135.7 (4CH, C-ar), 133.9 (2C, C-ar), 129.7 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 113.4 (CH₂, C-29'), 72.6 (CH, C-31), 62.2 (CH₂, C-34), 42.7 (CH₂, C-30), 35.5 (CH, C-32), 34.9 (CH₂, C-33), 27.0 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), 22.5 (CH₃, C-28), 19.3 (C, SiC(CH₃)₃), 15.8 ppm (CH₃, C-32-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 3072, 3050, 2960, 2932, 1428, 1216, 1111, 823, 754, 702 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 419.2382, found: 419.2387.

(4*S*,5*R*)-7-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-hydroxy-5-methylheptan-2-one 207



To a cooled ($-78 \text{ }^\circ\text{C}$) solution of alkene **206** (183 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv.) in 10 mL of MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1), containing a few amount of Sudan III was bubbled a stream of ozone until the pink solution became colourless. The solution was treated with triphenylphosphine (139 mg, 0.53 mmol, 1.15 equiv.) and then warmed room temperature for 1 h. The solution was concentrated under reduced pressure, diluted with diethyl ether, washed with water (x 3), dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (pentane/diethyl ether 90:10 to 80:20) afforded ketone **207** (176 mg, 96% yield), as a colourless oil.

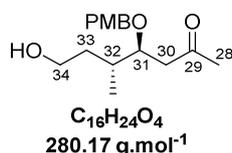
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.0$ ($c = 0.53$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (m, 4H, H-ar), 7.46-7.36 (m, 6H, H-ar), 3.93 (m, 1H, H-31), 3.76 (ddd, $J = 5.4, 6.3, 10.6$ Hz, 1H, H_a -34), 3.69 (ddd, $J = 5.4, 7.5, 10.6$ Hz, 1H, H_b -34), 3.19 (bd, $J = 3.2$ Hz, 1H, OH), 2.53 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-30), 2.18 (s, 3H, H-28), 1.74 (m, 2H, H_a -33, H-32), 1.44 (m, 1H, H_b -33), 1.06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 ppm (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, C-32- CH_3).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 210.1$ (C, C-29), 135.7 (4CH, C-ar), 133.8 (2C, C-ar), 129.8 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 71.6 (CH, C-31), 62.2 (CH_2 , C-34), 47.2 (CH_2 , C-30), 35.5 (CH, C-32), 35.1 (CH_2 , C-33), 31.0 (CH_3 , C-28), 27.0 (3 CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.3 (C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 15.8 ppm (CH_3 , C-32- CH_3).

FTIR (neat): $\nu = 3419, 2960, 2931, 28589, 1709, 1472, 1428, 1216, 1111, 1089, 754, 702 \text{ cm}^{-1}$.

(4*S*,5*R*)-7-hydroxy-4-(4-methoxybenzyloxy)-5-methylheptan-2-one 208



A solution of **207** (160 mg, 0.40 mmol, 1 equiv.) and *p*-methoxybenzyl trichloroacetimidate (176 mg, 0.63 mmol, 1.6 equiv.) in DCM (0.56 mL) was treated with APTS (2 mg, $1.0 \cdot 10^{-2}$ mmol, 2.6 mol%) at 0°C and subsequently stirred at room temperature for 6 h. Upon completion, the reaction mixture was filtered on a pad of Celite[®], which was rinsed (x 3) with DCM, and concentrated. *The crude alcohol was obtained as an unseparable mixture with PMB-TCAI residues and was directly engaged in the next step.*

The crude ketone was diluted in THF (0.59 mL) and a solution of TBAF (1.0 M in THF, 0.80 mL, 0.80 mmol, 2 equiv.) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h at rt then quenched by addition of an aqueous NH₄Cl sat. solution and extracted (x 3) with diethyl ether. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 100:0 to 70:30) to afford title compound **208** (78 mg, 70% yield, *over 2 steps*) as a colourless yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} = -20.2$ ($c = 0.820$, CHCl₃).

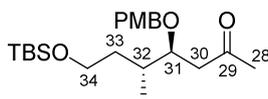
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.22$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-ar), 4.48 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.43 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 3.89 (ddd, $J = 3.9, 4.3, 12.5$ Hz, 1H, H-31), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.73 (ddd, $J = 5.0, 5.6, 11.4$ Hz, 1H, H_a-34), 3.62 (ddd, $J = 6.8, 7.5, 11.4$ Hz, 1H, H_b-34), 2.75 (dd, $J = 8.2, 16.2$ Hz, 1H, H_a-30), 2.47 (dd, $J = 3.9, 16.2$ Hz, 1H, H_b-30), 2.16 (s, 3H, H-28), 1.97 (m, 1H, H-32), 1.62 (m, 1H, H_a-33), 1.49 (m, 1H, H_b-33), 0.95 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-32-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 208.0$ (C, C-29), 159.3 (C, C-ar), 130.5 (C, C-ar), 129.6 (2CH, C-ar), 113.9 (2CH, C-ar), 78.9 (CH, C-31), 72.0 (CH₂, O-CH₂-Ar), 60.6 (CH₂, C-34), 55.4 (CH₃, O-CH₃), 45.4 (CH₂, C-30), 35.5 (CH₂, C-33), 33.2 (CH, C-32), 31.4 (CH₃, C-28), 15.2 ppm (CH₃, C-32-CH₃).

FTIR (neat): $\nu = 2934, 1713, 1613, 1514, 1464, 1358, 1248, 1174, 1064, 1035, 907, 728$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₆H₂₄O₄Na⁺ [M+Na]⁺: 303.1572, found: 303.1578.

(4*S*,5*R*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-methylheptan-2-one **190**



C₂₂H₃₈O₄Si
394.63 g.mol⁻¹

Alcohol **208** (107 mg, 0.38 mmol, 1 equiv.) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (86 mg, 0.57 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in anhydrous DCM (1.91 mL). Imidazole (78 mg, 1.14 mmol, 3 equiv.) was added at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for two hours. Upon completion, an aqueous NH₄Cl sat. solution was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was further extracted with DCM (x 3). The combined organic extracts were finally dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 100:0 to 85:15) afforded silyl ether **190** (129 mg, 86% yield) as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} = -19.3$ ($c = 0.98$, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.22$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-ar), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-ar), 4.47 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.38 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 3.88 (ddd, $J = 3.2, 4.2, 9.0$ Hz, 1H, H-31), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.69 (ddd, $J = 5.3, 7.0, 10.2$ Hz, 1H, H_a-34), 3.62 (ddd, $J = 6.6, 7.6, 10.2$ Hz, 1H, H_b-34), 2.88 (dd, $J = 9.0, 15.9$ Hz, 1H, H_a-30), 2.38 (dd, $J = 3.2, 15.9$ Hz, 1H, H_b-

30), 2.15 (s, 3H, H-28), 2.03 (m, 1H, H-32), 1.59 (m, 1H, H_a-33), 1.30 (m, 1H, H_b-33), 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.89 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, C-32-CH₃), 0.05 ppm (s, 6H, Si(CH₃)₂).

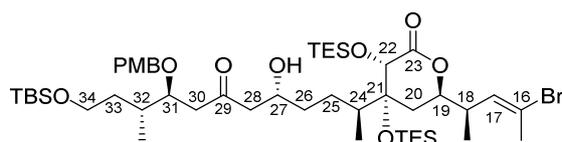
¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 209.3$ (C, C-29), 159.2 (C, C-ar), 130.9 (C, C-ar), 129.5 (2CH, C-ar), 113.9 (2CH, C-ar), 79.2 (CH, C-31), 71.5 (CH₂, O-CH₂-Ar), 61.3 (CH₂, C-34), 55.4 (CH₃, O-CH₃), 44.8 (CH₂, C-30), 36.0 (CH₂, C-33), 32.0 (CH, C-32), 31.3 (CH₃, C-28), 26.1 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), 18.5 (C, SiC(CH₃)₃), 14.5 (CH₃, C-32-CH₃), -5.1 (CH₃, Si(CH₃)₂), -5.1 ppm (CH₃, Si(CH₃)₂).

FTIR (neat): $\nu = 2956, 2929, 2857, 1717, 1613, 1514, 1464, 1360, 1247, 1086, 1036, 833, 775, 704$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₃₈O₄SiNa⁺ [M+Na]⁺: 417.2437, found: 417.2437.

13. Synthesis of C16-C34 fragment of hemicalide C'D'

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*R*,*E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((2*S*,5*R*,9*S*,10*R*)-12-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-10-methyl-7-oxododecan-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one 191



C₄₉H₈₉BrO₉Si₃
986.40 g.mol⁻¹

(*c*-Hex)₂BCl (1 M in hexanes, 197 μ L, 197 μ mol, 1.95 equiv.) was dissolved in diethyl ether (1 mL) at -78°C and triethylamine (35 μ L, 250 μ mol, 2.5 equiv.) was added *via* syringe. A solution of methylketone **190** (80 mg, 203 μ mol, 2 equiv.) in diethyl ether (1 mL) was added dropwise at -78°C and the reaction warmed to 0°C for 1 h. The mixture was cooled to -78°C , and a solution of aldehyde **183** (60 mg, 101 μ mol, 1 equiv.) in diethyl ether (1 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for 5 h at -78°C , and quenched by dropwise addition of MeOH (1 mL) and pH 7 buffer solution (1 mL). The solution was extracted with diethyl ether (x 3) and the combined organic extracts were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography over silica gel (pentane/diethyl ether 90:10 to 80:20) to afford alcohol **191** as a 95:5 mixture of diastereoisomers (80 mg, 80% yield), as a colourless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.0$ ($c = 0.200$, CHCl₃).

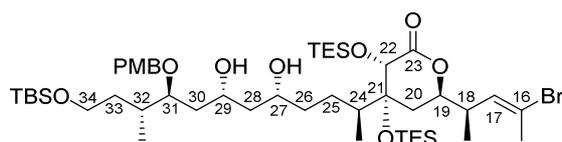
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *major diastereomer*: $\delta = 7.19$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 5.67, d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-17), 4.48 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.34 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.36 (m, 1H, H-19), 4.21 (s, 1H, H-22), 3.95 (m, 1H, H-27), 3.90 (m, 1H, H-31), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.68 (m, 1H, H_a-34), 3.63 (m, 1H, H_b-34), 3.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, OH), 2.69 (dd, $J = 10.0, 15.6$ Hz, 1H, H_a-30), 2.62 (m, 1H, H_a-28), 2.60 (m, 1H, H-18), 2.49 (dd, $J = 8.8, 17.6$ Hz, 1H, H_b-28), 2.33 (dd, $J = 1.6, 15.6$ Hz, 1H, H_b-30), 2.25 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.08 (m, 1H, H-

32), 1.96 (m, 1H, H-24), 1.77 (dd, $J = 2.0, 13.6$ Hz, 1H, H_a-20), 1.56-1.25 (m, 7H, H_b-20, H-33, H-26, H-25), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.99 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.89 (m, 24H, CH₃-CH₂-Si, Si-C(CH₃)₃, C-32-CH₃, C-24-CH₃), 0.77 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.63 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), -0.05 ppm (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *major diastereomer*: $\delta = 211.5$ (C, C-29), 172.7 (C, C-23), 159.3 (C, C-ar), 132.4 (CH, C-17), 130.6 (C, C-ar), 129.5 (2CH, C-ar), 121.5 (C, C-16), 113.9 (2CH, C-ar), 79.9 (C, C-21), 79.7 (CH, C-19), 79.2 (CH, C-31), 73.1 (CH, C-22), 71.5 (CH₂, Ar-CH₂-O), 67.9 (CH, C-27), 61.2 (CH₂, C-34), 55.4 (CH₃, O-CH₃), 50.9 (CH₂, C-28), 44.2 (CH₂, C-30), 39.5 (CH, C-18), 37.4 (CH, C-24), 36.0 (CH₂, C-33), 35.1 (CH₂, C-26), 31.8 (CH₂, C-20), 31.6 (CH, C-32), 28.2 (CH₂, C-25), 26.1 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 24.0 (CH₃, C16-CH₃), 18.4 (C, Si-C(CH₃)₃), 16.6 (CH₃, C18-CH₃), 14.2 (CH₃, C32-CH₃), 13.1 (CH₃, C24-CH₃), 7.4 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 7.3 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 6.8 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), 5.3 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), -5.1 (CH₃, Si-C(CH₃)₂), -5.2 ppm (CH₃, Si-C(CH₃)₂).

FTIR (neat): $\nu = 3503, 2954, 2933, 2876, 1749, 1707, 1514, 1462, 1248, 1155, 1092, 832, 730$ cm⁻¹.

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*R,E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((2*S*,5*R*,7*R*,9*S*,10*R*)-12-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5,7-dihydroxy-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-10-methyldodecan-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyloxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one 210



C₄₉H₉₁BrO₉Si₃
988.42 g.mol⁻¹

To a solution of aldol adduct **191** (223 mg, 226 μ mol, 1 equiv.) in THF:MeOH (4:1) (2.28 mL, 0.20 M) at -78 °C was added Et₂BOMe (4.0 M, 76 μ L, 304 μ mol, 1.34 equiv.). The solution was stirred for 15 min then LiBH₄ (4.0 M in THF, 76 μ L, 304 μ mol, 1.34 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C then at -40 °C for 25 min. Phosphate buffer pH 7 (5 mL) and MeOH (5 mL) were added and the reaction was warmed to room temperature and stirred for 16 h. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography over silica gel (pentane/diethyl ether, 80:20 to 70:30) afforded diol **210** (215 mg, 94% yield) as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} = 16.34$ ($c = 0.667$, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *major diastereomer*: $\delta = 7.27$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-ar), 5.67, d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-17), 4.54 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.40 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.37 (m, 1H, H-19), 4.23 (s, 1H, H-22), 4.10 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-27), 3.82 (m, 1H, H-29), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.67 (m, 1H, H_a-34), 3.63 (m, 1H, H_b-34), 3.59 (m, 2H, H-31, OH), 3.38 (*br.s*, 1H, OH), 2.60 (m, 1H, H-18), 2.25 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.16 (m, 1H, H-32), 1.97 (m, 1H, H-24), 1.78 (dd, $J = 2.8, 14.0$ Hz, 1H, H_a-20), 1.68 (m, 1H, H_a-30), 1.60 (m, 1H, H_a-33), 1.55 (m, 4H, H_a-28, H_a-25, H-26), 1.52 (m, 1H, H_b-30), 1.48 (m, 1H, H_b-25), 1.40 (m, 1H, H_b-20), 1.33 (m, 1H, H_b-28), 1.28 (m, 1H, H_b-33), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H, CH₃-

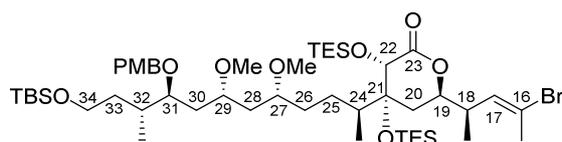
CH₂-Si), 0.89 (m, 24H, CH₃-CH₂-Si, Si-C(CH₃)₃, C-32-CH₃, C-24-CH₃), 0.77 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.63 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.06 ppm (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *major diastereomer*: δ = 172.8 (C, C-23), 159.6 (C, C-ar), 132.5 (CH, C-17), 130.2 (C, C-ar), 129.9 (2CH, C-ar), 121.5 (C, C-16), 114.1 (2CH, C-ar), 80.0 (C, C-21), 79.7 (CH, C-19), 79.3 (CH, C-31), 73.2 (CH, C-22), 72.9 (CH, C-29), 70.8 (CH, C-27), 70.7 (CH₂, Ar-CH₂-O), 61.4 (CH₂, C-34), 55.4 (CH₃, O-CH₃), 43.2 (CH₂, C-30), 39.5 (CH, C-18), 37.6 (CH, C-24), 36.7 (CH₂, C-28), 36.4 (CH₂, C-26), 36.0 (CH₂, C-33), 31.9 (CH₂, C-20), 30.8 (CH, C-32), 27.8 (CH₂, C-25), 26.1 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 18.5 (C, Si-C(CH₃)₃), 16.5 (CH₃, C-18-CH₃), 14.0 (CH₃, C-32-CH₃), 13.1 (CH₃, C-24-CH₃), 7.4 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 7.3 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 6.8 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), 5.4 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), -5.1 ppm (2CH₃, Si-C(CH₃)₂).

FTIR (neat): ν = 3456, 2953, 2934, 2876, 1750, 1613, 1514, 1462, 1381, 1249, 1157, 1093, 1010, 834, 731 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₄₉H₉₁BrO₉Si₃Na⁺ [M+Na]⁺: 1009.5052, found: 1009.5054.

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*R,E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((2*S*,5*R*,7*R*,9*S*,10*R*)-12-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5,7-dimethoxy-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-10-methyldodecan-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one 213



C₅₁H₉₅BrO₉Si₃
1016.47 g.mol⁻¹

To a solution of alcohol **210** (28 mg, 28 μmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.7 mL) at room temperature were added Proton-Sponge® (60 mg, 280 μmol, 10 equiv.) and trimethyloxonium tetrafluoroborate (40 mg, 280 μmol, 10 equiv.). The resulting mixture was stirred for 45 min, then quenched with an aqueous sat. NH₄Cl solution, extracted with DCM (x 3), dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (pentane/diethyl ether 95:5 to 80:20) to yield methyl ether **213** (27 mg, 93% yield) as a colourless oil.

[α]_D²⁰ = -25.5 (*c* = 0.400, CHCl₃).

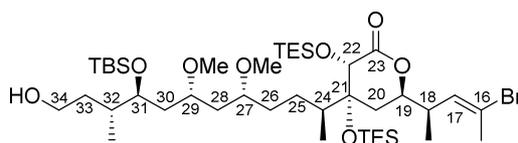
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 5.67, d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-17), 4.54 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, Ar-CH₂H_b-O), 4.37 (m, 1H, H-19), 4.35 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.19 (s, 1H, H-22), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 3.66 (m, 2H, H-34), 3.53 (m, 2H, H-31, H-27), 3.28 (s, 3H, C-27-O-CH₃), 3.24 (s, 3H, C-29-O-CH₃), 3.17 (m, 1H, H-29), 2.62 (m, 1H, H-18), 2.26 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.09 (m, 1H, H-32), 1.98 (m, 1H, H-24), 1.85 (m, 1H, H_a-28), 1.78 (m, 1H, H_a-20), 1.70-1.50 (m, 5H, H-30, H_a-33, H₂₆), 1.43-1.28 (m, 5H, H_b-28, H-25, H_b-33, H_b-20), 1.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.90 (m, 24H, CH₃-CH₂-Si, Si-C(CH₃)₃, C-32-CH₃, C-24-CH₃), 0.77 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.64 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.06 ppm (s, 6H, Si(CH₃)₂).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) *major diastereomer*: $\delta = 172.7$ (C, C-23), 159.2 (C, C-ar), 132.4 (CH, C-17), 131.4 (C, C-ar), 129.5 (2CH, C-ar), 121.6 (C, C-16), 113.8 (2CH, C-ar), 79.9 (C, C-21), 79.7 (CH, C-19), 79.0 (CH, C-31), 78.3 (CH, C-29), 75.4 (CH, C-27), 73.2 (CH, C-22), 71.1 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 61.4 (CH_2 , C-34), 56.7 (CH_3 , C-29-O- CH_3), 56.5 (CH_3 , C-27-O- CH_3), 55.4 (CH_3 , O- CH_3), 39.4 (CH, C-18), 38.5 (CH_2 , C-28), 37.6 (CH, C-24), 36.2 (CH_2 , C-26), 35.7 (CH_2 , C-33), 32.6 (CH_2 , C-30), 31.8 (CH_2 , C-20), 31.1 (CH, C-32), 27.6 (CH_2 , C-25), 26.1 (3 CH_3 , Si-C(CH_3) $_3$), 24.0 (CH_3 , C16- CH_3), 18.5 (C, Si-C(CH_3) $_3$), 16.5 (CH_3 , C-18- CH_3), 14.0 (CH_3 , C-32- CH_3), 13.1 (CH_3 , C-24- CH_3), 7.4 (3 CH_3 , CH_3 - CH_2 -Si), 7.3 (3 CH_3 , CH_3 - CH_2 -Si), 6.7 (3 CH_2 , CH_3 - CH_2 -Si), 5.4 (3 CH_2 , CH_3 - CH_2 -Si), -5.1 ppm (2 CH_3 , Si-C(CH_3) $_2$).

FTIR (neat): $\nu = 2955, 2930, 2877, 1744, 1514, 1462, 1381, 1248, 1156, 1091, 906, 832, 728 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{95}\text{BrO}_9\text{Si}_3\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$: 1037.5365, found: 1037.5343.

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*R,E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((2*S*,5*R*,7*R*,9*S*,10*R*)-9-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-12-hydroxy-5,7-dimethoxy-10-methyldodecan-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one **222**



$\text{C}_{43}\text{H}_{87}\text{BrO}_8\text{Si}_3$
896.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Ether **213** (27 mg, 26 μmol , 1 equiv.) was dissolved in a $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 19:1 solution (736 μL) at room temperature and DDQ (10 mg, 36 μmol , 1.4 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 40 min, then quenched by a mixture of aqueous sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution and brine (1:1). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x 3), the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Flash purification over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10 to 85:15) afforded corresponding alcohol as a colourless oil (21 mg, 88% yield).

2,6-lutidine (11 μL , 94 μmol , 4 equiv.) and *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (10 μL , 47 μmol , 2 equiv.) were successively added to a magnetically stirred solution of alcohol (21 mg, 23 μmol , 1 equiv.) in DCM (200 μL) at 0°C . The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min and quenched by addition of an aqueous sat. NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted with DCM (x 3) and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification over silica gel (pentane/diethylether, 90:10) afforded title compound (23 mg, 96% yield) as a colourless oil.

To a solution of disilyl ether (23 mg, 22.8 μmol , 1 equiv.) in THF (500 μL) at 0°C , was added $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ (20 μL , 123 μmol , 5.3 equiv.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min then warmed up to room temperature and stirred for an additional 2 h 30. An aqueous sat. NaHCO_3 solution was added and the aqueous phase was extracted (x 3) with DCM, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash purification over silica gel (pentane/diethylether, 70:30) afforded corresponding alcohol **222** as a colourless oil (12 mg, 60% yield).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21.6$ ($c = 0.333$, CHCl_3).

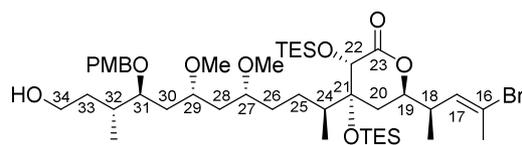
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.68$ (dd, $J = 1.2, 10.0$ Hz, 1H, H-17), 4.37 (ddd, $J = 3.6, 6.8, 10.4$ Hz, 1H, H-19), 4.19 (s, 1H, H-22), 3.87 (td, $J = 3.3, 7.8$ Hz, 1H, H-31), 3.71 (td, $J = 6.0, 10.8$ Hz, 1H, H_a -34), 3.62 (td, $J = 6.0, 10.8$ Hz, 1H, H_b -34), 3.50 (m, 1H, H-27), 3.31 (s, 3H, C-27-O- CH_3), 3.30 (s, 3H, C-29-O- CH_3), 3.16 (m, 1H, H-29), 2.62 (m, 1H, H-18), 2.26 (s, 3H, C-16- CH_3), 1.98-1.90 (m, 2H, H-32, H-24), 1.82 (m, 1H, H_a -28), 1.79 (dd, $J = 3.2, 13.9$ Hz, 1H, H_a -20), 1.70-1.50 (m, H, H-30, H-33, H-26, H_b -20), 1.43-1.28 (m, 3H, H_b -28, H-25), 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C-18- CH_3), 1.00 (t, $J = 8.4$ Hz, 9H, CH_3 - CH_2 -Si), 0.91 (m, 24H, CH_3 - CH_2 -Si, Si-C(CH_3)₃, C-24- CH_3 , C-32- CH_3), 0.77 (m, 6H, CH_3 - CH_2 -Si), 0.64 (m, 6H, CH_3 - CH_2 -Si), 0.09 (s, 3H, Si-(CH_3)₂), 0.08 ppm (s, 3H, Si-(CH_3)₂).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) *major diastereomer*: $\delta = 172.7$ (C, C-23), 132.4 (CH, C-17), 121.6 (C, C-16), 79.9 (C, C-21), 79.8 (CH, C-19), 78.3 (CH, C-31), 75.0 (CH, C-29), 73.2 (CH, C-22), 72.3 (CH, C-27), 60.9 (CH_2 , C-34), 56.7 (CH_3 , C-29-O- CH_3), 56.4 (CH_3 , C-27-O- CH_3), 39.5 (CH, C-18), 37.9 (CH_2 , C-28), 37.7 (CH, C-24), 37.6 (CH_2 , C-26), 36.1 (CH_2 , C-32), 35.7 (CH_2 , C-33), 32.4 (CH_2 , C-30), 31.8 (CH_2 , C-20), 27.5 (CH_2 , C-25), 26.1 (3 CH_3 , Si-C(CH_3)₃), 24.0 (CH_3 , C-16- CH_3), 18.3 (C, Si-C(CH_3)₃), 16.5 (CH_3 , C-18- CH_3), 14.5 (CH_3 , C-24- CH_3), 13.1 (CH_3 , C-32- CH_3), 7.4 (3 CH_3 , CH_3 - CH_2 -Si), 7.3 (3 CH_3 , CH_3 - CH_2 -Si), 6.8 (3 CH_2 , CH_3 - CH_2 -Si), 5.4 (3 CH_2 , CH_3 - CH_2 -Si), -4.0 (CH_3 , Si(CH_3)₂), -4.4 ppm (CH_3 , Si(CH_3)₂).

FTIR (neat): $\nu = 3460, 2955, 2932, 2877, 2857, 1745, 1460, 1381, 1249, 1158, 1093, 1008, 909, 834, 732$ cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{69}\text{BrO}_8\text{Si}_2\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 917.4790, found: 917.4770.

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*R,E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((2*S*,5*R*,7*R*,9*S*,10*R*)-12-hydroxy-5,7-dimethoxy-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-10-methyldodecan-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one **209**



$\text{C}_{45}\text{H}_{81}\text{BrO}_9\text{Si}_2$
902.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of silyl ether **213** (24 mg, 24 μmol , 1.0 equiv.) in a THF/water solution (8:2, 225 μL) at room temperature was added sodium periodate (32 mg, 144 μmol , 6.0 equiv.). The mixture was vigorously stirred for 16 h. The crude residue was directly purified by flash chromatography over silica gel (pentane/diethyl ether, 60:40 to 50:50) afforded **209** as a single diastereoisomer (14 mg, 67%) as a colourless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.0$ ($c = 0.200$, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.27$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-ar), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-ar), 5.68 (dd, $J = 1.2, 10.0$ Hz, 1H, H-17), 4.56 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, Ar- CH_2 - H_b -O), 4.41 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, Ar- CH_2 - H_b -O), 4.38 (ddd, $J = 3.2, 6.4, 10.0$ Hz, 1H, H-19), 4.19 (s, 1H, H-22), 3.79 (s, 3H, O- CH_3), 3.73 (m, 1H, H_a -34), 3.64 (m, 1H, H_b -34), 3.58 (m, 1H, H-31), 3.52 (m, 1H, H-27), 3.28 (s, 3H, C-27-O-

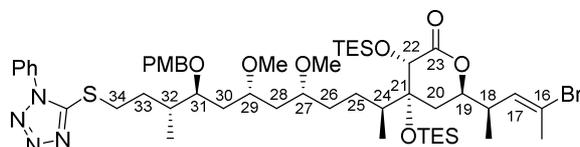
CH₃), 3.25 (s, 3H, C-29-O-CH₃), 3.17 (m, 1H, H-29), 2.62 (m, 1H, H-18), 2.26 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.09-1.94 (m, 2H, H-32, H-24), 1.85 (m, 1H, H_a-28), 1.78 (dd, $J = 3.2, 14.0$ Hz, 1H, H_a-20), 1.70-1.50 (m, 7H, H-30, H-33, H-26, H_b-20), 1.43-1.28 (m, 3H, H_b-28, H-25), 1.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, C-18-CH₃), 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-32-CH₃), 0.91 (m, 12H, CH₃-CH₂-Si, C-24-CH₃), 0.77 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.63 ppm (m, 6H, CH₃-CH₂-Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *major diastereomer*: $\delta = 172.7$ (C, C-23), 159.3 (C, C-ar), 132.4 (CH, C-17), 131.0 (C, C-ar), 129.5 (2CH, C-ar), 121.6 (C, C-16), 113.8 (2CH, C-ar), 79.9 (C, C-21), 79.7 (CH, C-19), 79.0 (CH, C-31), 78.2 (CH, C-29), 75.4 (CH, C-27), 73.2 (CH, C-22), 71.8 (CH₂, Ar-CH₂-O), 60.8 (CH₂, C-34), 56.7 (CH₃, C-29-O-CH₃), 56.4 (CH₃, C-27-O-CH₃), 55.4 (CH₃, O-CH₃), 39.4 (CH, C-18), 38.3 (CH₂, C-28), 37.6 (CH, C-24), 36.3 (CH₂, C-26), 35.8 (CH₂, C-33), 32.7 (CH, C-32), 32.6 (CH₂, C-30), 31.8 (CH₂, C-20), 27.5 (CH₂, C-25), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 16.5 (CH₃, C-18-CH₃), 14.8 (CH₃, C-24-CH₃), 13.1 (CH₃, C-32-CH₃), 7.4 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 7.3 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 6.7 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), 5.4 ppm (3CH₂, CH₃-CH₂-Si).

FTIR (neat): $\nu = 3745, 3020, 2931, 2877, 1744, 1514, 1458, 1379, 1215, 1161, 1090, 929, 752, 668$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₄₅H₈₁BrO₉Si₂Na⁺ [M+Na]⁺: 923.4500, found: 923.4500.

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*R,E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((2*S*,5*R*,7*R*,9*S*,10*R*)-5,7-dimethoxy-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-10-methyl-12-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)thio)dodecan-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one **234**



C₅₂H₈₅BrN₄O₈SSi₂
1062.41 g.mol⁻¹

To a solution of compound **209** (12 mg, 13 μ mol, 1 equiv.) in THF (0.5 mL) at 0 °C were added PPh₃ (5.3 mg, 20 μ mol, 1.5 equiv.) and 1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol **233** (4.7 mg, 27 μ mol, 2 equiv.), followed by the addition of DIAD (47 μ L, 24 μ mol, 1.8 equiv.), dropwise. After 16 h at room temperature, the reaction was diluted with Et₂O and quenched by addition of an aqueous sat. solution of NaHCO₃. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (x 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography over silica gel (pentane/diethyl ether, 90:10 to 70:30) to provide sulfide **234** (13 mg, 93% yield).

$[\alpha]_D^{20} = -36.1$ ($c = 0.133$, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.59$ -7.53 (m, 5H, H-ar), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-ar), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-ar), 5.67 (dd, $J = 1.2, 10.0$ Hz, 1H, H-17), 4.52 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, Ar-CH_aH_b-O), 4.37 (m, 1H, H-19), 4.20 (s, 1H, H-22), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 3.56 (m, 1H, H-31), 3.51 (m, 1H, H-27), 3.48 (m, 1H, H_a-34), 3.37 (m, 1H, H_b-34), 3.28 (s, 3H, C-27-O-CH₃), 3.24 (s, 3H, C-29-O-CH₃), 3.17 (m, 1H, H-29), 2.62 (hept.d, $J = 6.8, 10.0$ Hz, 1H, H-18), 2.25 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.09-1.94 (m, 2H, H-32, H-24), 1.85 (m, 1H, H_a-28), 1.78 (dd, $J = 3.2, 14.0$ Hz,

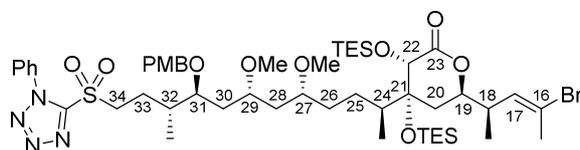
^1H , H_a -20), 1.70-1.50 (m, 7H, H-30, H-33, H-26, H_b -20), 1.43-1.28 (m, 3H, H_b -28, H-25), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-18- CH_3), 0.99 (m, 12H, CH_3 - CH_2 -Si, C-32- CH_3), 0.91 (m, 12H, CH_3 - CH_2 -Si, C-24- CH_3), 0.76 (m, 6H, CH_3 - CH_2 -Si), 0.63 ppm (m, 6H, CH_3 - CH_2 -Si).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) *major diastereomer*: δ = 172.7 (C, C-23), 159.3 (C, C-ar), 154.4 (C, C-ar), 133.9 (C, C-ar), 132.4 (CH, C-17), 131.1 (C, C-ar), 130.2 (2CH, C-ar), 129.9 (2CH, C-ar), 129.5 (2CH, C-ar), 124.0 (CH, C-ar), 121.6 (C, C-16), 113.9 (2CH, C-ar), 79.9 (C, C-21), 79.8 (CH, C-19), 78.6 (CH, C-31), 78.2 (CH, C-29), 75.2 (CH, C-27), 73.2 (CH, C-22), 71.7 (CH_2 , Ar- CH_2 -O), 56.7 (CH_3 , C-29-O- CH_3), 56.4 (CH_3 , C-27-O- CH_3), 55.4 (CH_3 , O- CH_3), 39.4 (CH, C-18), 38.3 (CH_2 , C-28), 37.7 (CH, C-24), 36.1 (CH_2 , C-26), 35.0 (CH, C-32), 32.5 (2 CH_2 , C-30, C-33 or C34), 31.7 (2 CH_2 , C-20, C-33 or C-34), 27.5 (CH_2 , C-25), 24.0 (CH_3 , C-16- CH_3), 16.5 (CH_3 , C-18- CH_3), 14.3 (CH_3 , C-24- CH_3), 13.1 (CH_3 , C-32- CH_3), 7.4 (3 CH_3 , CH_3 - CH_2 -Si), 7.3 (3 CH_3 , CH_3 - CH_2 -Si), 6.7 (3 CH_2 , CH_3 - CH_2 -Si), 5.4 ppm (3 CH_2 , CH_3 - CH_2 -Si).

FTIR (neat): ν = 3292, 2954, 2933, 2876, 2254, 1747, 1612, 1514, 1500, 1462, 1384, 1156, 1091, 1014, 908, 830, 731 cm^{-1} .

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{85}\text{BrN}_4\text{O}_8\text{SSi}_2\text{Na}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 1083.4708, found: 1083.4722.

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*R,E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((2*S*,5*R*,7*R*,9*S*,10*R*)-5,7-dimethoxy-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-10-methyl-12-((1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)thio)dodecan-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one C'D'



$\text{C}_{52}\text{H}_{85}\text{BrN}_4\text{O}_{10}\text{SSi}_2$
1094.40 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

To a solution of sulfide **234** (13 mg, 12 μmol , 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (200 μL) was added *m*-CPBA (6.3 mg, 37 μmol , 3 equiv.). After 24 h stirring at room temperature, a solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (25% w/v) was added and the mixture was extracted with Et_2O (x 3), washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (preparative tlc, pentane/diethyl ether, 85:15) to afford sulfone **C'D'** (9 mg, 66% yield) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.1$ ($c = 0.133$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.70-7.58 (m, 5H, H-ar), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-ar), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-ar), 5.68 (dd, J = 1.2, 10.0 Hz, 1H, H-17), 4.51 (d, J = 11.2 Hz, 1H, Ar- CH_aH_b -O), 4.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H, Ar- CH_aH_b -O), 4.38 (ddd, J = 3.6, 7.6, 10.4 Hz, 1H, H-19), 4.21 (s, 1H, H-22), 3.83 (m, 1H, H-31), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 3.74 (m, 1H, H-27), 3.54 (m, 1H, H-34), 3.28 (s, 3H, C-27-O- CH_3), 3.25 (s, 3H, C-29-O- CH_3), 3.18 (m, 1H, H-29), 2.62 (m, 1H, H-18), 2.24 (s, 3H, C-16- CH_3), 2.05-1.94 (m, 2H, H-32, H-24), 1.86 (m, 1H, H_a -28), 1.79 (dd, J = 3.2, 14.0 Hz, 1H, H_a -20), 1.70-1.50 (m, 7H, H-30, H-33, H-26, H_b -20), 1.43-1.28 (m, 3H, H_b -28, H-25), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H, C-18-

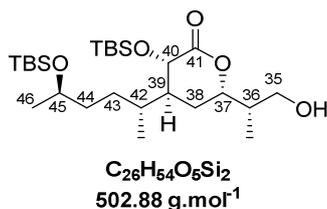
CH₃), 0.99 (m, 12H, CH₃-CH₂-Si, C-32-CH₃), 0.91 (m, 12H, CH₃-CH₂-Si, C-24-CH₃), 0.76 (m, 6H, CH₃-CH₂-Si), 0.64 ppm (m, 6H, CH₃-CH₂-Si).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major diastereomer: δ = 172.7 (C, C-23), 159.5 (C, C-ar), 153.5 (C, C-ar), 133.2 (C, C-ar), 132.4 (CH, C-17), 131.6 (C, C-ar), 130.8 (2CH, C-ar), 129.9 (2CH, C-ar), 129.5 (2CH, C-ar), 125.2 (CH, C-ar), 121.6 (C, C-16), 114.0 (2CH, C-ar), 79.9 (C, C-21), 79.8 (CH, C-19), 78.5 (CH, C-31), 78.1 (CH, C-29), 75.2 (CH, C-27), 73.2 (CH, C-22), 72.1 (CH₂, Ar-CH₂-O), 56.7 (CH₃, C-29-O-CH₃), 56.4 (CH₃, C-27-O-CH₃), 55.4 (CH₃, O-CH₃), 54.6 (CH₂, C-34), 39.4 (CH, C-18), 38.2 (CH₂, C-28), 37.7 (CH, C-24), 36.5 (CH₂, C-26), 35.1 (CH, C-32), 32.5 (CH₂, C-30), 31.7 (CH₂, C-20), 27.5 (CH₂, C-25), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 16.5 (CH₃, C-18-CH₃), 14.3 (CH₃, C-24-CH₃), 13.1 (CH₃, C-32-CH₃), 7.4 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 7.3 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 6.8 (3CH₂, CH₃-CH₂-Si), 5.4 ppm (3CH₂, CH₃-CH₂-Si).

FTIR (neat): ν = 2929, 2877, 2251, 1743, 1613, 1514, 1463, 1344, 1248, 1153, 1093, 1013, 909, 732 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₅₂H₈₅BrN₄O₁₀SSi₂Na⁺ [M+Na]⁺: 1115.4606, found: 1115.4650.

(3*S*,4*S*,6*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((2*R*,5*R*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexan-2-yl)-6-((*S*)-1-hydroxypropan-2-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one



[α]_D²⁰ = -18.3 (*c* = 1.09, CHCl₃).

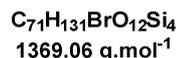
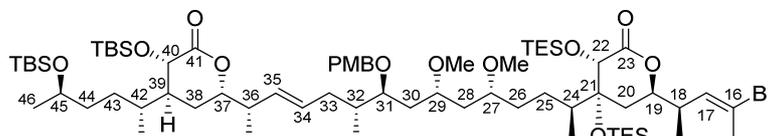
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.24 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-40), 4.18 (ddd, *J* = 4.4, 7.8, 10.6 Hz, 1H, H-37), 3.82–3.73 (m, 1H, H-45), 3.75 (dd, *J* = 4.8, 11.0 Hz, 1H, H_a-35), 3.66 (dd, *J* = 5.4, 11.0 Hz, 1H, H_b-35), 2.07–1.58 (m, 6H, H-39, H-36, H-42, H-38, C-35-OH), 1.48–1.18 (m, 4H, H-43, H-44), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, H-46), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C-36-CH₃), 0.92 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, C-42-CH₃), 0.21 (s, 3H, Si-C(CH₃)₂), 0.08 (s, 3H, Si-C(CH₃)₂), 0.047 (s, 3H, Si-C(CH₃)₂), 0.04 ppm (s, 3H, Si-C(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 174.2 (C, C-41), 77.6 (CH, C-37), 68.6 (CH, C-40 or C-45), 68.4 (CH, C-40 or C-45), 64.5 (CH₂, C-35), 40.3 (CH, C-39 or C-36), 40.1 (CH, C-39 or C-36), 37.2 (CH₂, C-44), 31.5 (CH, C-42), 30.9 (CH₂, C-43), 25.9 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 25.8 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃) (C_a, C_d), 24.4 (CH₂, C-38), 23.8 (CH₃, C-46), 18.4 (C, Si-C(CH₃)₃), 18.1 (C, Si-C(CH₃)₃), 13.1 (CH₃, C-42-CH₃), 12.7 (CH₃, C-36-CH₃), -4.1 (CH₃, Si(CH₃)₂), -4.3 (CH₃, Si(CH₃)₂), -4.8 (CH₃, Si(CH₃)₂), -5.6 ppm (CH₃, Si(CH₃)₂).

FTIR (neat): ν = 3436 (br), 1758, 1251, 1146, 1071, 1006, 988, 874, 834, 774 cm⁻¹.

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₆H₅₄O₅Si₂Na⁺ (M+Na⁺): 525.34020; found: 525.34012.

(3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*R,E*)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((2*S*,5*R*,7*R*,9*S*,10*R*,14*S*,*E*)-14-((2*S*,4*S*,5*S*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((2*R*,5*R*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexan-2-yl)-6-oxotetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-5,7-dimethoxy-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-10-methylpentadec-12-en-2-yl)-3,4-bis((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-one C'D'E



To a mixture of alcohol (10 mg, 20 μ mol, 1 equiv.) and NaHCO₃ (5 mg, 60 μ mol, 3 equiv) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added Dess-Martin periodinane (13 mg, 30 μ mol, 1.5 equiv). After 1 h stirring at rt, CH₂Cl₂ was added and the resulting mixture was washed twice with a 25% aqueous solution of Na₂S₂O₃, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was taken-up in toluene and the resulting solution was evaporated under reduced pressure. This operation was repeated twice and the azeotropically dried crude aldehyde **E** thus obtained was engaged in the next step without further purification.

To a solution of sulfonyl tetrazole **C'D'** (16 mg, 15 μ mol, 1.0 equiv) and crude aldehyde **E** (~10mg, 20 μ mol) in THF (1 mL) at -78 °C, was added a solution of KHMDS (30 μ L, 0.5 M in toluene, 15 μ mol, 1.0 equiv). The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, warmed to -40 °C then to room temperature over 20 min. The reaction was then quenched with an aqueous sat. NH₄Cl solution. The resulting mixture was extracted with Et₂O (x 3), then the combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (preparative tlc, pentane/Et₂O: 98/2 to 97/3) to afford 4 mg (25%) of alkene **C'D'E** as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} = -19.2$ ($c = 0.333$, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.28$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-ar), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-ar), 5.72 (dd, $J = 1.2, 10.0$ Hz, 1H, H-17), 5.57 (m, 1H, H-34), 5.37 (dd, $J = 8.0, 15.6$ Hz, 1H, H-35), 4.55 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H, Ar-CH_aH_b-O), 4.43 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-40), 4.41 (s, 1H, H-22), 4.35 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H, Ar-CH_aH_b-O), 4.16 (ddd, $J = 3.8, 7.2, 10.5$ Hz, 1H, H-37), 3.81 (m, 1H, H-45), 3.78 (s, 3H, O-CH₃), 3.67 (m, 1H, H-31), 3.58 (m, 1H, H-27), 3.50 (m, 1H, H-29), 3.29 (s, 3H, C-27-O-CH₃), 3.23 (s, 3H, C-29-O-CH₃), 2.75 (m, 1H, H-18), 2.35 (m, 1H, H-36), 2.27 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-16-CH₃), 2.08 (m, 1H, H_a-33), 2.07–1.58 (m, 12H, H-39, H-42, H-38, H-20, H-30, H-28, H_b-33, H-24), 1.50–1.20 (m, 8H, H-43, H-44, H-25, H-26), 1.11 (m, 6H, H-46, C-36-CH₃), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, C-18-CH₃), 1.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H, CH₃-CH₂-Si), 0.97–0.88 (m, 27H, C-24-CH₃, C-32-CH₃, C-42-CH₃, Si-C(CH₃)₃, CH₃-CH₂-Si, Si-C(CH₃)₃), 0.68 (CH₃-CH₂-Si), 0.79 (CH₃-CH₂-Si), 0.18 (s, 3H, Si-(CH₃)₂), 0.10 (s, 3H, Si-(CH₃)₂), 0.06 ppm (s, 6H, Si-(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 177.0$ (C, C-41), 175.2 (C, C-23), 160.8 (C, C-ar), 133.9 (C, C-ar), 133.1 (CH, C-17), 132.3 (CH, C-34 or C-35), 132.1 (CH, C-34 or C-35), 130.7 (2CH, C-ar), 122.7 (C, C-16), 114.7 (2CH, C-ar), 81.7 (C, C-21), 81.4 (CH, C-19), 80.7 (CH, C-37), 80.0 (CH, C-31), 79.9 (CH, C-29), 76.6 (CH, C-27), 74.5 (CH, C-22), 72.2 (CH₂, O-CH₂-Ar), 69.9 (CH, C-40 or C-45), 69.7

(CH, C-40 or C-45), 57.1 (CH₃, C-29-O-CH₃), 56.6 (CH₃, C-27-O-CH₃), 55.7 (CH₃, O-CH₃), 43.1 (CH, C-36), 42.0, 41.6, 40.4, 39.2, 39.0, 38.4, 37.5, 36.7, 36.6, 33.6, 33.1, 33.0, 32.6, 32.6, 32.1, 30.8, 30.6, 30.5, 28.8, 26.5 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 26.4 (3CH₃, Si-C(CH₃)₃), 25.7 (CH₂, C-25), 24.3, 24.1, 23.7, 19.3 (C, Si-C(CH₃)₃), 19.0 (C, Si-C(CH₃)₃), 16.9 (CH₃), 16.3 (CH₃), 14.5 (CH₃), 14.4 (CH₃), 13.6 (CH₃), 13.4 (CH₃), 7.7 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 7.6 (3CH₃, CH₃-CH₂-Si), 6.3 (6CH₂, CH₃-CH₂-Si), -3.9 (CH₃, Si(CH₃)₂), -4.1 (CH₃, Si(CH₃)₂), -4.4 (CH₃, Si(CH₃)₂), -5.2 ppm (CH₃, Si(CH₃)₂).

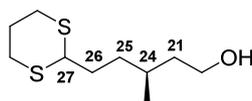
FTIR (neat): $\nu = 2954, 2926, 2855, 2876, 1753, 1514, 1462, 1248, 1151, 1091, 1006, 836, 777, 730$ cm⁻¹.

HRMS (ESI): m/z calcd for C₄₀H₆₉BrO₈Si₂Na⁺ [M+Na]⁺: 1389.7799, found: 1389.7823.

Further experiments are currently in progress for full interpretation of ¹³C.

14. Synthesis of C16-C27 acrylate 118a (dithiane series)

(S)-5-(1,3-dithian-2-yl)-3-methylpentan-1-ol 136

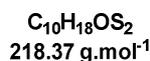
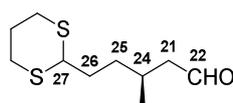


C₁₀H₂₀OS₂
220,39 g.mol⁻¹

A stream of ozone was bubbled into a magnetically stirred solution of citronellol (*S*)-**120** (10 g, 76.8 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (110 mL) at -40 °C for 4 h, until a light blue colour appeared. The solution was vigorously flushed under argon at -78 °C, Me₂S was added (50 mL, 10 equiv.) and the solution was warmed to room temperature and stirred for 2 h. Upon completion, an aqueous sat. NH₄Cl was added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted (x 3) with CH₂Cl₂, then the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde **235** was obtained in quantitative yield and directly used in the next step.

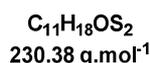
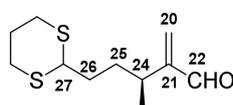
To a cooled (0 °C) solution of aldehyde **235**, (2.0 g, 15.4 mmol, 1.0 equiv.) in THF (24 mL) were successively added 1,3-dithiane (1.54 mL, 15.4 mmol, 1.0 equiv.) and iodine (390 mg, 1.54 mmol, 0.1 equiv.). After stirring at room temperature for 2 h, the solvent was then removed *in vacuo*. The crude alcohol was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) to yield title compound **136** (2.8 g, 82 % yield) as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.02$ (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-27), 3.67 (m, 2H, H-22), 2.85 (m, 4H, CH₂-CH₂-S), 2.11 (m, 1H, CH₂-CH₂-S), 1.89 (m, 1H, CH₂-CH₂-S), 1.76 (m, 2H, H-26), 1.56 (m, 3 H, H-24, H_a-21, H_a-25), 1.37 (m, 2 H, H_b-21, H_b-25), 0.90 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C-24-CH₃).

(S)-5-(1,3-dithian-2-yl)-3-methylpentanal

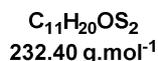
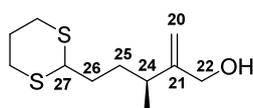
A solution of oxalyl chloride (1.4 mL, 16.5 mmol, 1.3 equiv.) in CH_2Cl_2 (25 mL) was cooled to -78°C . DMSO (2.6 mL, 36.8 mmol, 2.9 equiv.) was added dropwise and stirring was maintained at -78°C , until gas evolution ceased (10 min). A solution of alcohol **136** (2.8 g, 12.7 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (10 mL) was slowly added and the mixture was stirred at -78°C for 45 min. Triethylamine (9.9 mL, 71.1 mmol, 5.6 equiv.) was added dropwise and the mixture was allowed to warm to room temperature over 2 h. The resulting cloudy white solution was diluted in diethyl ether and washed successively with an aqueous sat. NH_4Cl solution and water. The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed *in vacuo*. The crude aldehyde was directly used in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.75$ (t, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-22), 4.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-27), 2.85 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 2.42 (ddd, $J = 2.4, 6.0, 16.5$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-21}$), 2.25 (ddd, $J = 2.4, 7.8, 16.5$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-21}$), 2.16-2.03 (m, 2H, H-24, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.92-1.69 (m, 3H, H-26, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.67-1.47 (m, 2H, H-25), 0.97 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-24- CH_3).

(S)-5-(1,3-dithian-2-yl)-3-methyl-2-methylenepentanal

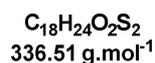
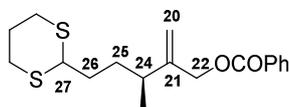
An aqueous formaldehyde solution (37% w/v, 1 mL, 12.7 mmol, 1.0 equiv.) and previously prepared aldehyde (12.7 mmol, 1.0 equiv.) were placed in isopropanol (1 mL), then propionic acid (90 μL , 1.27 mmol, 0.1 equiv.) and pyrrolidine (100 μL , 1.27 mmol, 0.1 equiv.) were successively added. The reaction mixture was stirred at 45°C for 2 h. An aqueous saturated NaHCO_3 solution was added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude aldehyde was directly used in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.52$ (s, 1H, H-22), 6.26 (s, 1H, $\text{H}_a\text{-20}$), 6.02 (s, 1H, $\text{H}_b\text{-20}$), 4.01 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, H-27), 2.85 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 2.71 (m, 1H, H-24), 2.11 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.86 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.74-1.60 (m, 4H, H-26, H-25), 1.07 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-24- CH_3).

(S)-5-(1,3-dithian-2-yl)-3-methyl-2-methylenepentan-1-ol

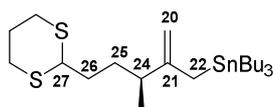
Aldehyde (12.7 mmol, 1.0 equiv.) in THF (10 mL) was added dropwise to a suspension of lithium aluminium hydride (240 mg, 6.35 mmol, 0.5 equiv.) in THF (20 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h, then quenched by successive addition of water (0.24 mL), 15%w/v sodium hydroxide solution in water (0.24 mL), and water (0.72 mL). Stirring was maintained until a white precipitate appears, then the solution is directly dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude allyl alcohol was directly used in the next step without further purification.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.07 (m, 1H, H_a -20), 4.90 (m, 1H, H_b -20), 4.10 (d, J = 5.2 Hz, 2H, H-22), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H-27), 2.84 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 2.20 (m, 1H, H-24), 2.10 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.85 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.71 (m, 3H, H-26, H_a -25), 1.56 (m, 1H, H_b -25), 1.07 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-24- CH_3).

(S)-5-(1,3-dithian-2-yl)-3-methyl-2-methylenepentyl benzoate 144a

Allylic alcohol (12.7 mmol, 1.0 equiv.) and triethylamine (1.9 mL, 14.0 mmol, 1.1 equiv.) were placed in a round-bottomed flask filled with DCM (150 mL) at 0 °C. Benzoyl chloride (1.6 mL, 14.0 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. An aqueous sat. NH_4Cl solution was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5 to 90:10) afforded allyl benzoate **144a** (2.3 g, 55% over 4 steps) as a colourless oil.

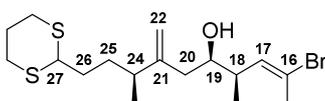
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-ar), 7.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H-ar), 7.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H, H-ar), 5.18 (s, 1H, H_a -20), 5.03 (s, 1H, H_b -20), 4.79 (s, 2H, H-22), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-27), 2.82 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 2.32 (m, 1H, H-24), 2.10 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.88 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.78-1.53 (m, 4H, H-25, H-26), 1.13 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-24- CH_3).

(S)-(5-(1,3-dithian-2-yl)-3-methyl-2-methylenepentyl)tributylstannane 109a

$C_{23}H_{46}S_2Sn$
505.45 g.mol⁻¹

(Bu₃Sn)₂ (1.1 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) and THF (4 mL) were placed in a flame-dried round bottom flask under argon. The mixture was cooled to 0 °C, and *n*-BuLi (2.0 M, 0.75 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise *via* syringe-pump. The resulting clear pale yellow solution was stirred at 0 °C for 20 min and the reaction mixture was cooled to -78 °C. Et₂AlCl (2.4 mL, 1.5 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise *via* syringe-pump and stirring was maintained at -78 °C for 1 h. A degassed solution of Pd(PPh₃)₄ (80 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv.) in THF (2 mL) and a solution of benzoate **144a** (0.5 g, 1.0 mmol) in THF (4 mL) were successively added dropwise at -78 °C and the reaction mixture was warmed up to ambient temperature over 2 h. After cooling to 0 °C, quench was performed by dropwise addition of a solution of NaHCO₃. The resulting suspension was filtered through a pad of Celite[®] and the layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (x 3). The organic solutions were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on deactivated silica gel (cyclohexane/Et₃N, 95:5) provided allylstannane **109a** (705 mg, 94% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.52 (s, 1H, H_a-20), 4.49 (s, 1H, H_b-20), 4.02 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-27), 2.84 (m, 4H, CH₂-CH₂-S), 2.11 (m, 1H, CH₂-CH₂-S), 1.89 (m, 2H, H-24, CH₂-CH₂-S), 1.68 (m, 2H, H-22), 1.48 (m, 9H, H-26, H_a-25, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-Sn), 1.29 (m, 7H, H_a-25, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-Sn), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.88 ppm (m, 15H, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-Sn, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-Sn).

(4R,5R,8S,E)-2-bromo-10-(1,3-dithian-2-yl)-4,8-dimethyl-7-methylenedec-2-en-5-ol 119a

$C_{17}H_{29}BrOS_2$
393.44 g.mol⁻¹

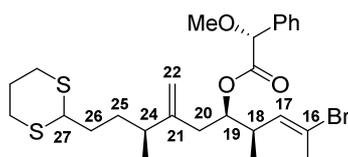
A 100 mL schlenk flask was charged with (*R,R*)-1,2-*bis*-paratoluenesulfonyl-1,2-diphenylethane (1.04 g, 2.0 mmol, 1.3 equiv.) and heated at 90 °C under vacuum for 12 h. The white solid was cooled to room temperature and CH₂Cl₂ (20 mL) was added under argon. The resultant solution was cooled to 0 °C and treated with fresh boron tribromide in CH₂Cl₂ (1.0 M in CH₂Cl₂, 2.0 mL, 2.0 mmol, 1.3 equiv.). The resulting orange solution was stirred at 0 °C for 10 min, warmed to room temperature and stirred for 1 h. The solvent and HBr were carefully removed under reduced pressure, then, the resulting solid was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL), stirred for 10 min and concentrated under vacuum. This procedure was conducted with pH control of the aqueous phase, and repeated until pH value was adjusted to 7, in order to remove any trace of HBr. The bromoborane complex **110**, obtained as a yellow solid, was then diluted again in CH₂Cl₂ (20 mL) under argon, cooled to 0 °C and a solution of the allylstannane

109a (4.95 g, 9.75 mmol, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (~ 10 mL) was added. The yellow solution was stirred for 16 h at room temperature. After this time, the reaction was cooled to -78°C and a solution of crude aldehyde **25** (1.55 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (~ 10 mL) was added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 1 h, and subsequently quenched with pH 7 buffer (10 mL). After warming to room temperature, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 . The organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was taken up with diethyl ether and filtered to recover the sparingly soluble chiral auxiliary *i.e.* *bis*-tosylated (*R,R*)-1,2-diamino-1,2-diphenylethane. Finally, the filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) to yield title compound **119a** (mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 90:10, 290 mg, 48% yield) as a colourless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , major diastereomer): δ = 5.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H-17), 4.93 (s, 1H, H_a -22), 4.88 (s, 1H, H_b -22), 4.05 (m, 2H, H-19, H-27), 3.53 (m, 1H, H-19), 2.87 (m, 4H, CH_2 - CH_2 -S), 2.45 (m, 1H, H-18), 2.33 (d, J = 13.8 Hz, 1H, H_a -20), 2.28 (s, 3H, C-16- CH_3), 2.10 (m, 2H, H-24, CH_2 - CH_2 -S), 1.97 (m, 1H, H_b -20), 2.00-1.48 (m, 5H, H-26, H-25, CH_2 - CH_2 -S), 1.07 ppm (m, 6H, C-18- CH_3 , C-24- CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , major diastereomer): δ = 150.8 (C, C-21), 134.6 (CH, C-17), 120.2 (C, C-16), 111.5 (CH_2 , C-22), 72.4 (CH, C-19), 47.8 (CH, C-27), 40.9 (CH, C-18), 40.1 (CH_2 , C-20), 39.5 (CH, C-24), 33.4 (CH_2 , C-26), 32.0 (CH_2 , C-25), 30.6 (2 CH_2 , CH_2 - CH_2 -S), 26.1 (CH_2 , CH_2 - CH_2 -S), 23.9 (CH_3 , C-16- CH_3), 20.6 (CH_3 , C-24- CH_3), 16.3 ppm (CH_3 , C-18- CH_3).

(4*R*,5*R*,8*S*,*E*)-2-bromo-10-(1,3-dithian-2-yl)-4,8-dimethyl-7-methylenedec-2-en-5-yl (*R*)-2-methoxy-2-phenylacetate

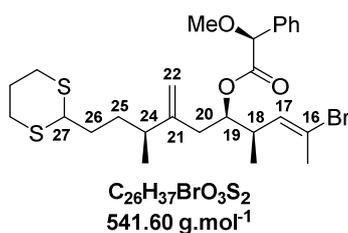


$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{BrO}_3\text{S}_2$
541.60 g.mol $^{-1}$

Homoallyl alcohol **119a** (45 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (1 mL). and (*R*)-methoxyphenylacetic acid (48 mg, 0.28 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (14 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) and DCC (58 mg, 0.28 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before addition of diethyl ether (10 mL). The crude mixture was filtered through a pad of Celite[®], which was rinsed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) to furnish corresponding (*R*)-MPA ester (58 mg, 98% yield) as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.48-7.31 (m, 5H, H-ar), 5.40 (dd, J = 10.2, 1.5 Hz, 1H, H-17), 4.98 (ddd, J = 3.9, 6.1, 9.3 Hz, 1H, H-19), 4.81 (s, 1H, H_a-22), 4.78 (s, 1H, H_b-22), 4.73 (s, 1H, CH-O-CH₃), 4.03 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H-27), 3.40 (s, 3H, O-CH₃), 2.86 (m, 4H, CH₂-CH₂-S), 2.43 (m, 1H, H-18), 2.26 (m, 1H, H_a-20), 2.17-2.08 (m, 3H, H_b-20, H-24, CH₂-CH₂-S), 1.98 (s, 3H, C-16-CH₃), 1.87 (m, 1H, CH₂-CH₂-S), 1.75-1.65 (m, 2H, H-26), 1.54 (m, 2H, H-25), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-24-CH₃), 0.72 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H, C-18-CH₃).

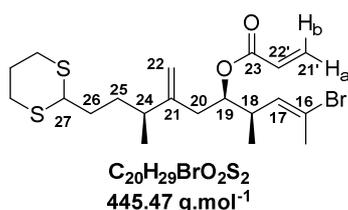
(4*R*,5*R*,8*S*,*E*)-2-bromo-10-(1,3-dithian-2-yl)-4,8-dimethyl-7-methylenedec-2-en-5-yl (*S*)-2-methoxy-2-phenylacetate



Homoallyl alcohol **119a** (45 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in anhydrous dichloromethane (1 mL). and (*S*)-methoxyphenylacetic acid (48 mg, 0.28 mmol, 2.5 equiv.), DMAP (14 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) and DCC (58 mg, 0.28 mmol, 2.5 equiv.) were successively added. The mixture was stirred at room temperature for 30 min before addition of diethyl ether (10 mL). The crude mixture was filtered through a pad of Celite[®], which was rinsed with diethyl ether. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) to furnish corresponding (*S*)-MPA ester (57 mg, 96% yield) as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.46-7.28 (m, 5H, H-ar), 5.65 (dd, J = 1.2, 10.4 Hz, 1H, H-17), 4.93 (ddd, J = 3.7, 6.3, 9.1 Hz, 1H, H-19), 4.710 (s, 1H, CH-OCH₃), 4.49 (s, 1H, H_a-22), 4.39 (s, 1H, H_b-22), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H-27), 3.40 (s, 3H, O-CH₃), 2.84 (m, 4H, CH₂-CH₂-S), 2.62 (ttd, J = 6.3, 7.0, 10.5 Hz, 1H, H-18), 2.20 (m, 1H, H_a-20), 2.17 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.06 (m, 2H, H_b-20, CH₂-CH₂-S), 1.87 (m, 2H, H-24, CH₂-CH₂-S), 1.59 (m, 2H, H-26), 1.44 (m, 2H, H-25), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.86 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3H, C-24-CH₃).

(4*R*,5*R*,8*S*,*E*)-2-bromo-10-(1,3-dithian-2-yl)-4,8-dimethyl-7-methylenedec-2-en-5-yl acrylate 118a

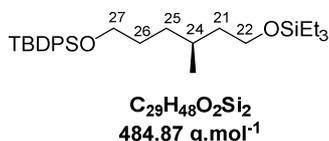


Alcohol **119a** (150 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) and dichloromethane (2 mL) were placed in a flame-dried round bottom flask under argon. The reaction mixture was cooled to $-0\text{ }^{\circ}\text{C}$, then were successively added NEt_3 (106 μL , 0.76 mmol, 2.0 equiv.) and acryloyl chloride (46 μL , 0.57 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was stirred 1 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ then quenched with an aqueous sat. NaHCO_3 solution. The aqueous layer was extracted (x 3) with dichloromethane and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Flash purification over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) afforded title compound **118a** (85 mg, 50% yield) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.38$ (dd, $J = 1.5, 17.4$ Hz, 1H, $\text{H}_b\text{-21}'$), 6.09 (dd, $J = 10.5, 17.4$ Hz, 1H, $\text{H-22}'$), 5.81 (dd, $J = 1.5, 10.5$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-21}'$), 5.71 (dd, $J = 1.2, 10.2$ Hz, 1H, H-17), 4.99 (ddd, $J = 4.0, 6.2, 9.4$ Hz, 1H, H-19), 4.80 (s, 1H, $\text{H}_a\text{-22}$), 4.77 (s, 1H, $\text{H}_b\text{-22}$), 4.00 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-27), 2.82 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 2.66 (m, 1H, H-18), 2.31 (dd, $J = 4.2, 15.0$ Hz, 1H, $\text{H}_a\text{-20}$), 2.25 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-20}$), 2.19 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, C-16-CH_3), 2.10 (m, 2H, H-24 , $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.87 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}$), 1.72-1.48 (m, 4H, H-26 , H-25), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-18-CH_3), 0.99 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-24-CH_3).

15. Synthesis of C16-C27 α,β -lactone 154b (OTBDPS series)

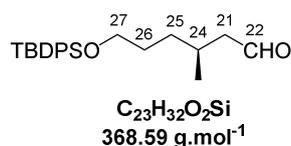
(S)-12,12-diethyl-2,2,8-trimethyl-3,3-diphenyl-4,11-dioxo-3,12-disilatetradecane



Alcohol **146** (8.25 g, 33.5 mmol, 1 equiv.) and *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (9.0 mL, 35.2 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous DCM (80 mL). Imidazole (1.36 g, 43.6 mmol, 1.3 equiv.) was added at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Upon completion, an aqueous NaHCO_3 sat. solution was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was further extracted with DCM (x 3). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification over deactivated silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 80:20) afforded disilyl ether (16.2 g, quantitative yield) as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68$ (m, 4H, H-ar), 7.43-7.37 (m, 6H, H-ar), 3.67-3.61 (m, 4H, H-22 , H-27), 1.64-1.49 (m, 4H, H-24 , H-26), 1.42-1.32 (m, 3H, H-21 , $\text{H}_a\text{-25}$), 1.24-1.12 (m, 1H, $\text{H}_b\text{-25}$), 1.06 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 0.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, C-24-CH_3), 0.60 ppm (q, $J = 8.0$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$).

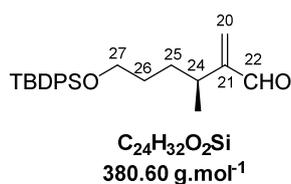
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 135.7$ (4CH, C-ar), 134.3 (2C, C-ar), 129.6 (2CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 64.4 (CH_2 , C-27), 61.3 (CH_2 , C-22), 40.1 (CH_2 , C-21), 33.2 (CH_2 , C-25), 30.1 (CH_2 , C-26), 29.5 (CH, C-24), 27.0 (3 CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.8 (CH_3 , C-24-CH_3), 19.3 (C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 6.9 (3 CH_3 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$), 4.6 ppm (3 CH_2 , $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$).

(S)-6-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-3-methylhexanal

A solution of oxalyl chloride (3.5 mL, 40.2 mmol, 1.2 equiv.) in CH_2Cl_2 (80 mL) was cooled to $-78^\circ C$. DMSO (6.2 mL, 80.4 mmol, 2.4 equiv.) was added dropwise and stirring was maintained at $-78^\circ C$, until gas evolution ceased (10 min). A solution of silyl ether (16.2 g, 33.5 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (20 mL) was slowly added and the mixture was stirred successively at $-78^\circ C$ for 20 min then at $-50^\circ C$ for 45 min at cooled again to $-78^\circ C$. Triethylamine (23.3 mL, 167.5 mmol, 5 equiv.) was added dropwise and the mixture was allowed to warm to room temperature over 2 h. The resulting cloudy white solution was diluted in diethyl ether and washed successively with an aqueous sat. NH_4Cl solution and water. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude aldehyde was directly used in the next step without further purification.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.73 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H-22), 7.67 (m, 4H, H-ar), 7.44-7.36 (m, 6H, H-ar), 3.66 (bt, J = 6.4 Hz, 2H, H-27), 2.37 (ddd, J = 2.4, 5.6, 16.0 Hz, 1H, H_a-21), 2.21 (ddd, J = 2.4, 8.4, 16.0 Hz, 1H, H_b-21), 2.04 (m, 1H, H-24), 1.63-1.48 (m, 2H, H-26), 1.42-1.34 (m, 1H, H_a-25), 1.32-1.23 (m, 1H, H_b-25), 1.05 (s, 9H, SiC(\underline{CH}_3)₃), 0.94 ppm (d, J = 6.4 Hz, 3H, C-24- \underline{CH}_3).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.1 (CH, C-22), 135.7 (4CH, C-ar), 134.2 (2C, C-ar), 129.7 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 64.1 (CH_2 , C-27), 51.1 (CH_2 , C-21), 33.1 (CH_2 , C-25), 30.3 (CH_2 , C-26), 28.1 (CH, C-24), 27.0 (3 CH_3 , SiC(\underline{CH}_3)₃), 20.1 (CH_3 , C-24- \underline{CH}_3), 19.4 ppm (C, SiC(\underline{CH}_3)₃).

(S)-6-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-3-methyl-2-methylenehexanal 22

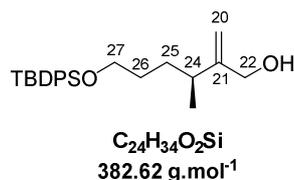
An aqueous formaldehyde solution (37% w/v, 2.76 mL, 34.0 mmol, 1.0 equiv.) and previously prepared aldehyde (33.5 mmol, 1.0 equiv.) were placed in isopropanol (2.76 mL, 36.0 mmol, 1.1 equiv.), then propionic acid (250 μL , 3.5 mmol, 0.1 equiv.) and pyrrolidine (276 μL , 3.3 mmol, 0.1 equiv.) were successively added. The reaction mixture was stirred at $45^\circ C$ for 2 h. An aqueous saturated $NaHCO_3$ solution was added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated in *vacuo*. The crude aldehyde **22** was directly used in the next step without further purification.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.51 (s, 1H, H-22), 7.65 (m, 4H, H-ar), 7.45-7.33 (m, 6H, H-ar), 6.20 (s, 1H, H_a-20), 5.97 (s, 1H, H_b-20), 3.63 (bt, J = 5.6 Hz, 2H, H-27), 2.68 (sext, J = 6.9 Hz, 1H, H-24), 1.50-1.40 (m, 4H, H-25, H-26), 1.04 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24- \underline{CH}_3), 1.04 (s, 9H, SiC(\underline{CH}_3)₃).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 194.8 (CH, C-22), 155.7 (C, C-21), 135.7 (4CH, C-ar), 133.4 (2C, C-ar), 133.3 (CH_2 , C-20), 129.7 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 64.0 (CH_2 , C-27), 31.8 (CH_2 , C-25), 31.1 (CH, C-24), 30.4 (CH_2 , C-26), 27.0 (3 CH_3 , $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 19.8 (CH_3 , C-24- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.4 ppm (C, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

FTIR (neat): ν = 3071, 2959, 2932, 2895, 2858, 1693, 1472, 1428, 1265, 1106, 1093, 942, 823, 736, 700 cm^{-1} .

(S)-6-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-3-methyl-2-methylenehexan-1-ol



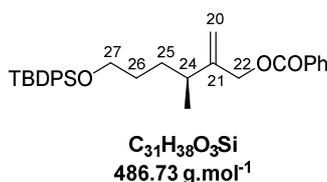
Aldehyde (33.5 mmol, 1.0 equiv.) in THF (25 mL) was added dropwise to a suspension of lithium aluminium hydride (635 mg, 16.7 mmol, 0.5 equiv.) in THF (50 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h, then quenched by successive addition of water (633 μL), 15% w/v sodium hydroxide solution in water (633 μL), and water (1.90 mL). Stirring was maintained until a white precipitate appears, then the solution is directly dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude allyl alcohol was directly used in the next step without further purification.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.66 (m, 4H, H-ar), 7.45-7.34 (m, 6H, H-ar), 5.04 (bs, 1H, H_a -20), 4.86 (bs, 1H, H_b -20), 4.07 (bt, J = 6.3 Hz, 2H, H-22), 3.64 (bt, J = 6.1 Hz, 2H, H-27), 2.17 (sext, J = 6.7 Hz, H-24), 1.55-1.48 (m, 3H, H_a -25, H-26), 1.43-1.36 (m, 1H, H_b -25), 1.05 (s, 9H, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.04 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 153.9 (C, C-21), 135.7 (4CH, C-ar), 134.2 (2C, C-ar), 129.7 (2CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 108.3 (CH_2 , C-20), 64.8 (CH_2 , C-22), 64.1 (CH_2 , C-27), 36.9 (CH, C-24), 31.8 (CH_2 , C-25), 30.5 (CH_2 , C-26), 27.0 (3 CH_3 , $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 20.3 (CH_3 , C-24- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 19.4 ppm (C, $\text{SiC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$).

FTIR (neat): ν = 3345, 2957, 2931, 2857, 1472, 1462, 1428, 1389, 1106, 1090, 938, 898, 822, 738, 699 cm^{-1} .

(S)-6-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)-3-methyl-2-methylenehexyl benzoate 144b

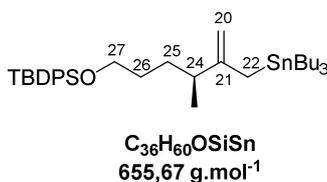


Allylic alcohol (33.5 mmol, 1.0 equiv.) and triethylamine (5.1 mL, 36.6 mmol, 1.1 equiv.) were placed in a round-bottomed flask filled with DCM (65 mL) at 0 °C. Benzoyl chloride (5.1 mL, 37 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. An aqueous sat. NH_4Cl solution was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (x 3). The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 100:0 to 90:10) afforded allyl benzoate **144b** (12.9 g, 79% over 6 steps) as a colourless oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-ar), 7.67 (m, 4H, H-ar), 7.47-7.26 (m, 9H), 5.15 (s, 1H, H_a -20), 4.99 (s, 1H, H_b -20), 4.78 (s, 2H, H-22), 3.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-27), 2.27 (sext, J = 6.9 Hz, 1H, H-24), 1.62-1.51 (m, 3H, H_a -25, H-26), 1.46 (m, 1H, H_b -25), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24- CH_3), 1.05 ppm (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = (C, CO) not observed, 153.9 (C, C-21), (C, C-ar) not observed, 135.7 (4CH, C-ar), 134.2 (2C, C-ar), 129.7 (4CH, C-ar), 127.7 (7CH, C-ar), 108.3 (CH_2 , C-20), 64.8 (CH_2 , C-22), 64.1 (CH_2 , C-27), 36.9 (CH, C-24), 31.9 (CH_2 , C-25), 30.5 (CH_2 , C-26), 27.0 (3 CH_3 , $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.3 (CH_3 , C-24- CH_3), 19.4 ppm (C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

(S)-tert-butyl((4-methyl-5-((tributylstannyl)methyl)hex-5-en-1-yl)oxy)diphenylsilane 109b

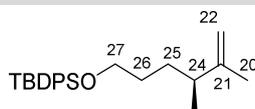


$(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ (14.6 mL, 26 mmol, 1.5 equiv.) and THF (60 mL) were placed in a flame-dried round bottom flask under argon. The mixture was cooled to 0 °C, and *n*-BuLi (2.0 M, 13.0 mL, 26.0 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise *via* syringe-pump. The resulting clear pale yellow solution was stirred at 0 °C for 20 min and the reaction mixture was cooled to -78 °C. Et_2AlCl (31.1 mL, 26 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise *via* syringe-pump and stirring was maintained at -78 °C for 1 h. A degassed solution of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.0 g, 0.86 mmol, 0.05 equiv.) in THF (10 mL) and a solution of benzoate **144b** (8.44 g, 17.3 mmol, 1 equiv.) in THF (20 mL) were successively added dropwise at -78°C and the reaction mixture was warmed up to ambient temperature over 2 h. After cooling to 0 °C, quench was performed by dropwise addition of a solution of NaHCO_3 . The resulting suspension was filtered through a pad of Celite[®] and the layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (x 3) The organic solutions were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on deactivated silica gel (cyclohexane/ Et_3N 95:5) provided pure allylstannane **109b** (7.49 g, 66% yield) along with alkene **134** (1.90 g, 30% yield).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.67 (m, 4H, H-ar), 7.43-7.33 (m, 6H, H-ar), 4.49 (bs, 1H, H_a -20), 4.46 (bs, 1H, H_b -20), 3.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H-27), 1.89 (sext, J = 6.9 Hz, 1H, H-24), 1.74 (bs, 2H, H-22), 1.54-1.39 (m, 9H, H-26, H_a -25, CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -Sn), 1.33 (m, 1H, H_b -25), 1.29 (sext, J = 7.3 Hz, 6H, CH_3 - CH_2 - CH_2 - CH_2 -Sn), 1.04 (s, 9H, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24- CH_3),

0.88 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 9H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Sn}$), 0.84 ppm (t, $J = 8.2$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Sn}$).

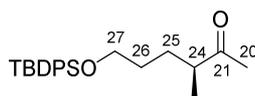
(*S*)-tert-butyl((4,5-dimethylhex-5-en-1-yl)oxy)diphenylsilane 134



$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{OSi}$
366.62 g.mol⁻¹

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ (m, 4H, H-ar), 7.44-7.32 (m, 6H, H-ar), 4.66 (s, 1H, H_a-22), 4.64 (s, 1H, H_b-22), 3.64 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-27), 2.11 (m, 1H, H-24), 1.65-1.41 (m, 4H, H-25, H-26), 1.43 (s, 3H, H-20), 1.04 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-24- CH_3).

(*S*)-6-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-methylhexan-2-one 99-OTBDPS



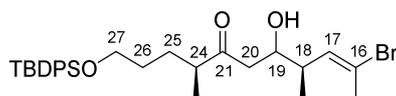
$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$
368.59 g.mol⁻¹

To a cooled (-78 °C) solution of alkene **134** (280 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (8 mL) containing a few amount of Sudan III was bubbled a stream of ozone until the pink solution became colourless. The solution was flushed with argon then treated with triphenylphosphine (300 mg, 1.14 mmol, 1.5 equiv.) and then warmed room temperature and stirred for 1 h. The solution was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) afforded ketone **99-OTBDPS** (196 mg, 70%) as a colourless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66$ (m, 4H, H-ar), 7.46-7.34 (m, 6H, H-ar), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-27), 2.50 (sext._{app.}, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-24), 2.12 (s, 3H, H-20), 1.73 (m, 1H, H_a-25), 1.59-1.36 (m, 3H, H_b-25, H-26), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, C-24- CH_3), 1.05 ppm (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

(4*S*,8*R*,*E*)-10-bromo-1-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-7-hydroxy-4,8-dimethylundec-9-en-5-one 117-OTBDPS

2 diastereoisomers 1:1



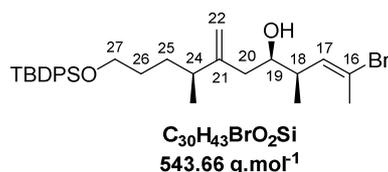
$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{BrO}_3\text{Si}$
545.63 g.mol⁻¹

Ketone **99-OTBDPS** (90 mg, 0.24 mmol, 1 equiv.) dissolved in THF (0.4 mL) was placed in a flame dried round bottom flask under argon at -78 °C and a freshly prepared LDA solution (0.51 mL, 0.51 mol.L⁻¹, 0.26 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise over 20 min. The reaction mixture was stirred 30

min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ then aldehyde **25** (51 mg, 0.28 mmol, 1.2 equiv.) dissolved in THF (0.2 mL) was added dropwise over 15 min. Stirring was maintained for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the reaction was quenched with an aqueous sat. NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted (x 3) with diethyl ether and the organic layers were washed with brine, filtered, dried over MgSO_4 , and solvent was removed *in vacuo*. Purification by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5 to 85:15) provided aldol **117-OTBDPS** (mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 50:50, 39 mg, 30%, colourless oil).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.65 (m, 4H, H-ar), 7.45-7.33 (m, 6H, H-ar), 5.83 and 5.65 (qd, J = 1.4, 10.1 Hz, 1H, H-17), 3.92 and 3.77 (m, 1H, H-19), 3.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H-27), 3.16 and 3.03 (m, 1H, OH), 2.55 (dd, J = 3.4, 18.9 Hz, H_a -20), 2.50-2.38 (m, 3H, H-18, H_b -20, H-24), 2.23 (2s, 3H, C-16- CH_3), 1.78-1.17 (m, 4H, H-25, H-26), 1.04 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-18- CH_3 or C-24- CH_3), 0.87 ppm (d, J = 7.1 Hz, 3H, C-18- CH_3 or C-24- CH_3).

(4*R*,5*R*,8*S*,*E*)-2-bromo-11-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4,8-dimethyl-7-methyleneundec-2-en-5-ol 119b



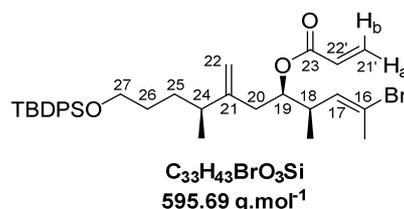
A 50 mL schlenk flask was charged with (*R,R*)-1,2-*bis*-paratoluenesulfonyl-1,2-diphenylethane (0.89 g, 1.7 mmol, 1.3 equiv.) and heated at $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ under vacuum for 12 h. The white solid was cooled to room temperature and CH_2Cl_2 (15 mL) was added under argon. The resultant solution was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and treated with fresh boron tribromide in CH_2Cl_2 (1.0 M in CH_2Cl_2 , 1.7 mL, 1.7 mmol, 1.3 equiv.). The resulting orange solution was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min, warmed to room temperature and stirred for 1 h. The solvent and HBr were carefully removed under reduced pressure, then, the resulting solid was dissolved in CH_2Cl_2 (15 mL), stirred for 10 min and concentrated under vacuum. This procedure was conducted with pH control of the aqueous phase, and repeated until pH value was adjusted to 7, in order to remove any trace of HBr. The bromoborane complex **110**, obtained as a yellow solid, was then diluted again in CH_2Cl_2 (20 mL) under argon, cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of the allylstannane **109b** (1.28 g, 1.95 mmol, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (~ 8 mL) was added. The yellow solution was stirred for 16 h at room temperature. After this time, the reaction was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of crude aldehyde **25** (1.3 mmol, 1 equiv.) in CH_2Cl_2 (~ 8 mL) was added. The reaction mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h, and subsequently quenched with pH 7 buffer (10 mL). After warming to room temperature, the mixture was diluted with CH_2Cl_2 . The organic phase was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , and the aqueous phase was extracted (x 3) with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was taken up with diethyl ether and filtered to recover the sparingly soluble chiral auxiliary *i.e.* *bis*-tosylated (*R,R*)-1,2-diamino-1,2-diphenylethane. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 95:5 to 90:10) to yield title compound **119b** (mixture of 18,19-*syn/anti* diastereomers, *dr* = 85:15, 420 mg, 60% yield) as a colourless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (m, 4H, H-ar), 7.45-7.34 (m, 6H, H-ar), 5.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H-17), 4.89 (bs, 1H, H_a-22), 4.84 (bs, 1H, H_b-22), 3.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H-27), 3.47 (m, 1H, H-19), 2.41 (m, 1H, H-18), 2.28 (dd, J = 7.7, 14.7 Hz, 1H, H_a-20), 2.24 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.04 (sext, J = 6.9 Hz, 1H, H-24), 1.91 (dd, J = 10.7, 14.7 Hz, 1H, H_b-20), 1.51 (m, 2H, H-26), 1.43 (m, 2H, H-25), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-18-CH₃), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.00 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.2 (C, C-21), 135.6 (4CH, C-ar), 134.7 (CH, C-17), 134.1 (2C, C-ar), 129.7 (2CH, C-ar), 127.7 (4CH, C-ar), 120.2 (C, C-16), 111.1 (CH₂, C-22), 72.3 (CH, C-19), 64.0 (CH₂, C-27), 40.8 (CH, C-24), 40.2 (CH₂, C-20), 39.3 (CH, C-18), 30.4 (CH₂, C-26), 27.5 (CH₂, C-25), 27.0 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), 23.4 (CH₃, C-16-CH₃), 20.2 (CH₃, C-24-CH₃), 19.4 (C, SiC(CH₃)₃), 16.0 ppm (CH₃, C-18-CH₃).

FTIR (neat): ν = 3558, 3071, 3051, 2958, 2930, 2857, 1651, 1463, 1428, 1265, 1110, 823, 736, 701 cm⁻¹.

(4*R*,5*R*,8*S*,*E*)-2-bromo-11-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4,8-dimethyl-7-methyleneundec-2-en-5-yl acrylate **118b**

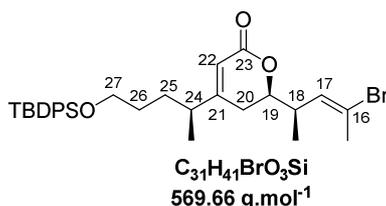


Alcohol **119b** (51 mg, 9.4·10⁻² mmol, 1.0 equiv.) and dichloromethane (1 mL) were placed in a flame-dried round bottom flask under argon. The reaction mixture was cooled to -78°C, then were successively added triethylamine (26 μ L, 18.7·10⁻² mmol, 2.0 equiv.) and acryloyl chloride (11 μ L, 13.5·10⁻² mmol, 1.44 equiv.). The reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C then quenched with an aqueous sat. NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted (x 3) with dichloromethane and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Flash purification over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10) afforded title compound **118b** (32 mg, 57%) as a yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.66 (d, J = 4.8 Hz, 4H, H-ar), 7.42-7.36 (m, 6H, H-ar), 6.36 (dd, J = 1.6, 17.2 Hz, 1H, H_b-21'), 6.08 (dd, J = 10.8, 17.2 Hz, 1H, H-22'), 5.79 (dd, J = 0.8, 10.8 Hz, 1H, H_a-21'), 5.72 (dd, J = 0.8, 10.4 Hz, 1H, H-17), 5.01 (quint, J = 5.2 Hz, 1H, H-19), 4.77 (d, J = 5.2 Hz, 2H, H-22), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H, H-27), 2.67 (m, 1H, H-18), 2.30 (dd, J = 4.4, 15.2 Hz, 1H, H_a-20), 2.23-2.14 (m, 1H, H_b-20), 2.20 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.08 (m, J = 6.9 Hz, 1H, H-24), 1.60-1.45 (m, 2H, H-26), 1.40-1.30 (m, 2H, H-25), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-18-CH₃), 0.98 ppm (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24-CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.0 (C, C-23), 150.0 (C, C-21), 136.0 (4CH, H-ar), 134.5 (2C, C-ar), 133.7 (CH, C-17), 131.1 (CH₂, C-21'), 129.9 (2CH, C-ar), 128.9 (CH, C-22'), 128.0 (4CH, C-ar), 121.1 (C, C-16), 111.1 (CH₂, C-22), 75.8 (CH, C-19), 64.4 (CH₂, C-27), 39.8 (CH, C-24), 38.7 (CH, C-18), 36.0 (CH₂, C-20), 31.7 (CH₂, C-26), 30.7 (CH₂, C-25), 27.3 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), 24.0 (CH₃, C-16-CH₃), 20.4 (CH₃, C-24-CH₃), 19.6 (C, SiC(CH₃)₃), 16.5 ppm (CH₃, C-18-CH₃).

(R)-6-((R,E)-4-bromopent-3-en-2-yl)-4-((S)-5-((tert-butyl-diphenylsilyl)oxy)pentan-2-yl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 154b



In an oven-dried round bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and a reflux condenser was placed acrylate **118b** (32 mg, $5.4 \cdot 10^{-2}$ mmol, 1 equiv.) in dry and degassed DCM (0.46 mL). The reaction mixture was heated to 40 °C then Grubbs II catalyst **G2** (4.6 mg, $5.4 \cdot 10^{-3}$ mmol, 10 mol%) diluted in dry and degassed DCM (0.46 mL) was slowly added over 2 h via syringe-pump. The reaction was stopped after 20 h and solvent was evaporated. purification of the crude residue by flash chromatography over silica gel (cyclohexane/ethyl acetate, 90:10 to 80:20) afforded lactone **154b** (3.1 mg, 10% yield) along with homodimer **161b** (not isolated).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.64 (m, 4H, H-ar), 7.44-7.37 (m, 6H, H-ar), 5.76 (s, 1H, H-22), 5.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H-17), 4.08 (quint, J = 7.3 Hz, 1H, H-19), 3.64 (m, 2H, H-27), 2.68 (m, 1H, H-18), 2.28 (m, 1H, H-24), 2.26 (s, 3H, C-16-CH₃), 2.18 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H-20), 1.58-1.39 (m, 4H, H-25, H-26), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-18-CH₃), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H, C-24-CH₃), 1.04 ppm (s, 9H, SiC(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.2 (C, C-23), 165.1 (C, C-21), 135.7 (4CH, H-ar), 134.0 (2C, C-ar), 132.4 (CH, C-17), 129.8 (2CH, C-ar), 127.8 (4CH, C-ar), 121.7 (C, C-16), 115.1 (CH₂, C-22), 80.3 (CH, C-19), 63.7 (CH₂, C-27), 40.2 (CH, C-24), 39.2 (CH, C-18), 30.4 (CH₂, C-26), 30.3 (CH₂, C-25), 28.8 (CH₂, C-20), 27.1 (3CH₃, SiC(CH₃)₃), 23.9 (CH₃, C-16-CH₃), 19.6 (C, SiC(CH₃)₃), 18.9 (CH₃, C-24-CH₃), 16.5 ppm (CH₃, C-18-CH₃).