



HAL
open science

Synthèse totale de l'énacyloxine IIa, un antibiotique d'origine naturelle au mécanisme d'action original

Orane Christin

► **To cite this version:**

Orane Christin. Synthèse totale de l'énacyloxine IIa, un antibiotique d'origine naturelle au mécanisme d'action original. Chimie organique. Université Paris Cité, 2023. Français. NNT : 2023UNIP5197 . tel-04515726

HAL Id: tel-04515726

<https://theses.hal.science/tel-04515726v1>

Submitted on 21 Mar 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.

Université Paris Cité

École doctorale 563 : Médicament, Toxicologie, Chimie, Imageries

Laboratoire Cibles Thérapeutiques et Conception de Médicaments (UMR 8038 CNRS)

Synthèse totale de l'énacyloxine IIa, un antibiotique d'origine naturelle au mécanisme d'action original

Par Orane CHRISTIN

Thèse de doctorat en Chimie Organique

Dirigée par Emmanuel ROULLAND

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 2023

Devant un jury composé de :

Philippe A. PEIXOTO	Chargé de Recherche CNRS, ISM Université de Bordeaux	Rapporteur
Laurent FERRIE	Chargé de Recherche CNRS, BioCIS, Université Paris-Saclay	Rapporteur
Géraldine MASSON	Directrice de Recherche CNRS, ICSN, Université Paris-Saclay	Examinatrice
Stéphanie NORSIKIAN	Directrice de Recherche CNRS, ICSN, Université Paris-Saclay	Examinatrice
Ludovic JEAN	Professeur, CiTCoM, Université Paris Cité	Examineur
Emmanuel ROULLAND	Chargé de Recherche CNRS, CiTCoM, Université Paris Cité	Directeur de Thèse

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je souhaite exprimer ma reconnaissance envers les membres de mon jury de thèse, à savoir les Docteurs Philippe A. Peixoto, Laurent Ferrié, Géraldine Masson et Stéphanie Norsikian, ainsi que le Professeur Ludovic Jean, pour avoir accepté d'évaluer mon travail et d'assister à ma soutenance de thèse.

Je tiens également à remercier le Pr Nicolas Leulliot, directeur de l'UMR 8038, et le Pr Olivier Laprévotte, responsable de l'équipe de Chimie-Toxicologie Cellulaire et Analytique (C-TAC), qui m'ont donné l'opportunité d'intégrer le CiTCoM et de mener à bien ces trois années de thèse dans un environnement de travail idéal.

Je souhaite bien évidemment remercier mon directeur de thèse, le Dr Emmanuel Roulland, de m'avoir accordé une confiance (presque aveugle) en pleine pandémie de Covid, en m'accueillant dans la sous-équipe des chimistes du C-TAC. Tu m'as confié un beau projet de synthèse totale qui s'est révélé aussi challengeant que passionnant, et malgré une molécule non terminée (nous y avons cru jusqu'au bout pourtant), je suis fière du travail que nous avons accompli au cours de ces trois années. Un grand merci pour ta disponibilité, ton soutien, et ta patience, qui a sans doute été fortement sollicitée, surtout en début de thèse. Merci de m'avoir transmis quotidiennement ta passion pour la chimie de synthèse (ou devrais-je dire la haute joaillerie), à travers tes précieux conseils et "trucs et astuces" qui me seront assurément bénéfiques dans ma future carrière. J'espère sincèrement que ce projet perdurera après mon départ et que ce laboratoire aura la fierté d'avoir réalisé la première synthèse totale de l'énacyloxine IIa !

Je tiens également à remercier chaleureusement tous les membres de l'équipe C-TAC. Tout d'abord, merci aux chimistes Damien et Antoine d'avoir égayé mes journées au laboratoire en apportant leur bonne humeur quotidienne, leur soutien dans les moments plus difficiles, et leur enthousiasme pour la troisième mi-temps. Damien, je te souhaite plein de courage et de succès pour cette dernière année de thèse, qui se déroulera sans aucun problème, j'en suis sûre ! Antoine, merci pour ta contribution au projet sur l'énacyloxine IIa. Tu as été parfait durant ces 18 mois, aussi bien dans ta fonction de post-doc qu'en tant qu'ami, et c'est toujours un plaisir de te voir à Paris quand tu reviens. Pour continuer, merci à toi Vanessa, tu as été un modèle et une vraie amie pendant ces trois années de thèse. Je garde en mémoire tous les très bons moments que nous avons partagés au laboratoire et que nous continuons de partager en dehors. Je te souhaite plein de réussite dans ta future carrière de chercheuse ! Un grand merci à toi aussi Romain pour ton optimisme, tes conseils avisés, ton soutien tout au long de ma thèse, et ton aide précieuse en spectrométrie de masse. Sans oublier Théodore, Salomé et Yann que j'ai eu la chance de côtoyer (de façon plus ponctuelle), et avec qui je garde d'excellents souvenirs, que ce soit le midi ou le soir à l'académie de la bière.

Je souhaite également exprimer ma gratitude envers les autres membres du C-TAC, particulièrement ceux avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger le midi et pendant la période de rédaction : Sylvie, Elodie et Anne-Laure (merci pour votre soutien au cours de ces derniers mois et merci à toi Sylvie d'avoir pris le temps de corriger quelques pages de ce manuscrit), Pascale, Mélodie, Sophie et

Marine (merci pour les discussions plus ou moins sérieuses le midi qui ont permis d'apporter un peu de légèreté à nos journées de travail), Violette et Anne (un grand merci pour votre expertise en spectrométrie de masse et pour les nombreux échantillons analysés), et Grégory Genta-Jouve (merci d'avoir accepté la lourde responsabilité d'être mon directeur de thèse au cours de la première année).

J'en viens maintenant à témoigner ma reconnaissance envers les autres membres du laboratoire CiTCoM que j'ai eu l'opportunité de rencontrer, notamment en salle de RMN (où j'ai consacré une grande partie de mon temps), bénéficiant de leur aide et de leur soutien dans mon travail. Merci à William, Clara, Alexandre, Loic, ainsi qu'à tous les autres doctorants que j'ai eu la chance de connaître lors des journées de l'école doctorale ou lors de cette fameuse soirée qui a débuté à Laterrasse et qui s'est terminée quelques verres plus tard au Shannon... Bonne continuation à tous, j'espère que nos chemins se recroiseront un jour !

J'adresse également mes remerciements aux équipes enseignantes du Pr Michel Vidal que j'ai intégrées pendant deux années en supervisant les TP de chimie thérapeutique pour les étudiants pharmaciens. C'était une expérience enrichissante, j'ai beaucoup aimé interagir et partager mes connaissances avec les étudiants, même les moins motivés. J'ai également une pensée pour tous ceux qui m'ont guidée et formée avant mon arrivée en thèse, à qui je dois une grande part de cet accomplissement : les enseignants du lycée la Martinière Montplaisir, de l'ENSIACET et de l'université Paul Sabatier, ainsi que mes différents tuteurs de stages (Glenn Sammis, Franck Brebion et Denis Annoot).

Et bien-sûr, que serais-je devenue pendant ces trois ans sans le soutien de mes proches ? La liste regroupant famille et amis qui m'ont entourée et soutenue pendant ma thèse est probablement trop longue pour être exhaustive, mais je ferai de mon mieux pour remercier chacun comme il se doit.

Sacha, tu es la raison pour laquelle j'ai commencé une thèse à Paris, et je te suis déjà infiniment reconnaissante pour cela. Merci d'avoir été présent à mes côtés pendant toutes ces années, de m'avoir encouragée et supportée, particulièrement dans les périodes difficiles, d'avoir prêté une oreille attentive à mes histoires de fragments A, B et C, et de m'avoir offert ton soutien et ton amour au quotidien.

Je souhaite à présent remercier ma famille, en commençant par mes parents évidemment. Merci pour votre amour, votre patience, votre intérêt pour mon travail et votre aide tout au long de mes études, en particulier pendant la rédaction de ce manuscrit (merci maman pour la relecture). Vous m'avez toujours soutenue de façon inconditionnelle, dans les meilleurs comme dans les pires moments, et je ne serais certainement pas là où je suis sans vous. Un immense merci à ma sœur, Camille, pour sa présence et ses encouragements tout au long de ces années. Je te souhaite beaucoup de bonheur et d'épanouissement dans ta vie lilloise ! Pour finir, je remercie chaleureusement tout le reste de ma famille : mes oncles, tantes, cousins, cousines et ma grand-mère. Une pensée émue va à mes grands-parents qui ne sont plus là, notamment à mon grand-père Daniel, dont j'ai suivi les traces en devenant ingénieur-docteur en chimie.

Je tiens également à remercier mes beaux-parents, Elisabeth et Mickaël, pour leur bienveillance et leur soutien, même à des centaines de kilomètres de Paris. J'ai été profondément touchée par votre accueil et par les nombreuses petites attentions que vous avez pu avoir au fil des années.

D'autres personnes ont joué un rôle essentiel dans le bon déroulement de la thèse et de ses à-côtés, ce sont mes amis. Pour commencer, merci aux copines du lycée Lalande : Coline, Camille, Léa et Victorine. Cela fait bientôt 10 ans que nous avons été diplômées, mais je prends toujours autant de plaisir à vous retrouver chaque année et à suivre les aventures de chacune aux quatre coins de la France et du monde. Passons ensuite aux Lyonnais : Charline et Mathilde (les meilleures coloc), Chermette, Quaresima, Flo, Alexis et Chêne. Quoi de mieux que deux années de prépa et de galères pour se rapprocher ? Merci pour votre soutien et votre bonne humeur qui ont illuminé cette période compliquée de mes études. Je retiendrai évidemment nos soirées les veilles de DS, le Red House, les escapades au ski et à la mer, et les anniversaires dans la campagne lyonnaise et roannaise.

Viennent maintenant les amis de Toulouse, les trois années insouciantes passées avec vous à l'A7 ont été fantastiques et riches en émotions. Merci à l'ensemble des Sexions : Pablo et Orianne (mes acolytes de TP et de vie à l'école), Aurèle, Gaël, Adil, Laurine et Lucille (les nouveaux parisiens que je tâche de ne pas voir trop souvent), Clémence, Younes, Alex, Marie, Voncent, Val, Deb, Bout, Jm, Dorian, Alice, Gio et Loïc (ceux qui ont malheureusement décidé de rester dans le sud ou de fuir à l'étranger). On a vécu des moments forts tous ensemble que je n'oublierai jamais, et je suis très heureuse qu'on ait chaque année l'occasion de tous nous retrouver le temps d'un week-end. Une pensée également pour Cassandre, Alec et Toni, que je prends toujours plaisir à revoir à Paris quand cela est possible ! Last but certainly not least, thank you Frances for this amazing internship in Vancouver, I'm thrilled that we got to share this experience together. Best of luck with your future chemistry adventures, and I genuinely hope our paths will cross again, perhaps somewhere between the US and France!

Continuons avec les copains de Paris avec qui j'ai passé une grande partie de mon temps ces quatre dernières années. Un immense merci à Louise, JB, Marie, Steven, Virgile et Julian d'avoir gentiment écouté les histoires incompréhensibles d'une doctorante en chimie organique avec intérêt et curiosité. Merci pour votre présence, votre bienveillance et votre soutien qui ont su me redonner du baume au cœur à travers les nombreux cafés, expositions, activités, soirées, week-ends et vacances que nous avons partagés. En espérant qu'il y en aura encore plus à venir ! Je souhaite également remercier les amis d'enfance de Sacha (et les pièces rapportées) qui sont devenus les miens au cours de ces dernières années : Anthony, Sarah, Mathilde, Quentin, Morgane, Xavier, Marine, Hugo, Clément, Megan et Clara. J'ai toujours pris énormément de plaisir à vous retrouver quand je descendais dans le sud. Merci pour votre gentillesse, vos encouragements, vos petites attentions et pour tous les anniversaires (déguisés encore mieux), week-ends, vacances et Nouvel An incroyables que nous avons passés ensemble.

Finalement, un grand merci aux membres du club de natation de Paris Aquatique qui m'ont chaleureusement accueillie dans leur équipe de synchro, et plus particulièrement merci à toi Marion coach ! J'ai pris beaucoup de plaisir à reprendre la natation avec vous, et je garderai un souvenir ému des bains nordiques hebdomadaires, des week-ends de compétition, ainsi que des différents apéros et soirées (l'un des domaines où nous excellions).

Pour terminer, un immense merci général à toutes les personnes que je n'ai peut-être pas mentionnées (ou que j'aurais pu oublier !) et avec lesquelles j'ai eu le plaisir d'interagir au cours des dernières années !

SOMMAIRE

SOMMAIRE	7
LISTE DES ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION GENERALE	19
CHAPITRE I : Introduction bibliographique	23
I. Les énacyloxines, une famille d'antibiotiques polyéniques de structures et activités uniques	25
A. Isolement et caractérisation des différentes énacyloxines	25
1) Découverte et élucidation partielle de la structure.....	25
a) Production par le genre <i>Frateuria</i>	25
b) Production par le genre <i>Burkholderia</i>	28
2) Détermination des configurations relatives et absolues.....	29
B. Propriétés biologiques des énacyloxines	35
1) Activité antimicrobienne.....	35
a) Etude de l'énacyloxine IIa	35
b) Etude des autres énacyloxines	37
c) Bilan sur l'activité biologique des énacyloxines.....	37
2) Un mécanisme d'action original.....	38
a) Rôle du facteur d'élongation dans la biosynthèse des protéines.....	38
i) <i>Principes de la traduction génétique</i>	38
ii) <i>Cycle d'élongation bactérien</i>	39
iii) <i>Structure du facteur d'élongation Tu</i>	40
b) Etude du mode d'action des énacyloxines.....	42
i) <i>Les différents mécanismes d'inhibition</i>	42
ii) <i>Interactions de l'énacyloxine IIa avec sa cible EF-Tu</i>	43
iii) <i>Les elfamycines</i>	45
C. Une structure complexe	48
1) Etudes biosynthétiques et génération d'analogues.....	48
a) Principes de la biosynthèse des polycétides	48
b) Biosynthèse des énacyloxines chez <i>B. ambifaria</i>	49
i) <i>Construction de la chaîne linéaire principale</i>	49
ii) <i>Fonctionnalisation de la chaîne principale</i>	51
c) Biosynthèse des énacyloxines chez <i>B. gladioli</i>	53

d) Formation d'analogues par ingénierie génétique	53
2) Précédents synthétiques	55
a) Synthèse du fragment C9-C15	55
i) A partir de l'ester de Roche	55
ii) A partir de D-(–)-tartrate de diéthyle	57
iii) A partir du D-glycéraldéhyde	58
b) Synthèse du fragment C16-C23	60
c) Synthèse du fragment cyclohexane C1'-C6'	62
d) Synthèse du fragment polyénique conjugué C1-C8	64
e) Bilan	65

II. Stratégies de construction des chlorures de vinyle à partir d'alcynes appliquées à la synthèse de substances naturelles

66

A. Réactions d'hydrométallation de systèmes acétyléniques

69

1) Hydroalumination	69
a) Réduction diastéréosélective d'alcool propargylique	69
b) Formation d'intermédiaires halovinylsilanes	70
2) Hydrostannylation	72
a) En conditions radicalaires	72
b) <i>Via</i> stannylmétallation	73
i) <i>Stannylcupration</i>	73
ii) <i>Stannylmétallation catalysée par des métaux de transition</i>	76

B. Autres stratégies de métallation des triples liaisons C≡C

77

1) Réactions de carbométallation	77
a) Séquence de carbocupration/rétro-Finkelstein	77
b) Allylzirconation d'alcynes	79
2) Réactions de chlorométallation	80
a) Chloroallylation d'alcynes initiée par une étape de chloropalladation	80
b) Couplage croisé d'organotrifluoroborates catalysé au Pd(0)	82
3) Réactions de bismétallation	83
a) Formation d'intermédiaires 1,2-distannanes	83
b) Silylstannylation des alcynes terminaux	85

C. Halogénéation directe des alcynes

86

1) Hydrochloration	86
a) Catalyse par des métaux de transition	87

i) <i>Catalyse homogène en présence de cuivre</i>	87
ii) <i>Catalyse hétérogène à l'or nanoparticulaire</i>	89
b) Hydrochloration d'ynamides en l'absence de métaux	89
2) Halochloration	91
a) Iodochloration en présence de cuivre(II)	91
b) Halochloration en l'absence de métaux	92
i) <i>Iodochloration à l'aide de monochlorure d'iode</i>	92
ii) <i>Halochloration en présence d'halogénure de tetrabutylammonium</i>	93
CHAPITRE II : Approche synthétique de l'énacyloxine IIa	97
Introduction	99
I. Stratégie de synthèse du fragment polyénique B C1-C16	100
A. Synthèse du fragment C7-C15	100
1) Premières approches pour la préparation du motif 1,2-hydroxyméthyle <i>anti</i> C12-C13	100
a) Méthodes de propargylations énantiosélectives	100
i) <i>Rétrosynthèse</i>	100
ii) <i>Mise en œuvre</i>	100
b) Cyclisation réductrice 5-exo-trig d'1,6-(silyloxy)énynes	102
i) <i>Rétrosynthèse</i>	102
ii) <i>Synthèses des précurseurs (silyloxy)énynes</i>	102
iii) <i>Etude de la réaction de cyclisation réductrice des (silyloxy)énynes</i>	103
iv) <i>Choix du substrat 1,6-ényne</i>	108
v) <i>Tentative de formation du chlorure de vinyle</i>	109
2) Stratégie retenue : utilisation de la réaction de chloroallylation	110
a) <i>Rétrosynthèse</i>	110
b) Préparation du motif 2,3-dihydroxy-1-méthyle C12-C14	110
c) Construction diastéréosélective du chlorure de vinyle par chloroallylation des alcynes terminaux	113
B. Etudes de la construction de la chaîne polyénique C1-C11	116
1) Premiers essais pour la formation du triène C6-C11	116
a) Par élimination 1,4 conjuguée	116
i) <i>Préparation des précurseurs par métathèse croisée</i>	116
ii) <i>Tentatives d'élimination 1,4</i>	118

b) Autres approches de fonctionnalisation et de recondensation.....	122
2) Stratégie d'élimination 1,2 sur un substrat modèle.....	124
a) Approche par métathèse croisée.....	124
b) Approche par couplage croisé allène/alcyne	125
i) <i>Rappel bibliographique</i>	126
ii) <i>Application à la synthèse du fragment C3-C11</i>	127
c) Formation du pentaène C1-C11 par élimination 1,2	130
i) <i>A partir de l'alcool primaire</i>	131
ii) <i>A partir de l'aldéhyde</i>	132
iii) <i>A partir de l'ester</i>	134
d) Bilan	136
C. Application de la stratégie développée à la synthèse du fragment B C1-C16	137
1) Installation du groupement méthyle en position 16.....	137
2) Construction de la chaîne polyénique C1-C11.....	138
a) Formation de l'alcool allénique	138
b) Application du couplage allène/alcyne.....	140
c) Élimination 1,2.....	141
d) Photoisomérisation de la chaîne polyénique.....	143
D. Conclusion	144
II. Synthèse des fragments C (C17-C23) et A (C1'-C6')	145
A. Voie de synthèse du fragment C17-C23	145
B. Voie de synthèse du fragment A cyclohexane C1'-C6'	147
1) Préparation du motif acrylate.....	148
2) Contrôle du centre stéréogène C1'.....	149
a) Hydrogénation diastéréosélective de la double liaison C=C	149
i) <i>En série phosphonoacétate</i>	150
ii) <i>En série diol libre</i>	151
iii) <i>En série éther silylé</i>	152
b) Epimérisation du centre stéréogène C1'.....	154
i) <i>Premières tentatives</i>	154
ii) <i>Protection de l'alcool O3' sous la forme d'un éther silylé TES</i>	156
3) Stratégie retenue.....	157
C. Conclusion	159

III. Assemblage des fragments A, B et C	160
A. Assemblage des fragments B (C1-C16) et C (C17-C23)	161
1) Développement de la stratégie sur un substrat modèle.....	161
a) Réaction d'aldolisation de Mukaiyama	161
i) <i>Etat de l'art</i>	161
ii) <i>Application à un substrat modèle</i>	163
iii) <i>Détermination de la stéréochimie</i>	163
b) Synthèse du motif C13-C23	164
2) Synthèse de la chaîne principale C1-C23 de l'énacyloxine IIa.....	167
a) Aldolisation diastéréosélective de Mukaiyama.....	167
b) Synthèse de la chaîne principale protégée	170
c) Clivage des groupements protecteurs	171
i) <i>Tentative de déprotection finale</i>	171
ii) <i>Clivage de l'isopropylidène à partir du produit d'aldolisation</i>	173
iii) <i>Clivage de l'isopropylidène avant aldolisation</i>	174
iv) <i>Tentative de reprotection du diol puis aldolisation</i>	176
3) Vers la synthèse de l'énacyloxine IVa.....	178
a) Réduction diastéréosélective dirigée de la cétone.....	179
b) Clivage de l'isopropylidène.....	179
B. Premiers essais d'assemblage du fragment A (C1'-C6')	180
1) Par réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons.....	180
2) Par estérification.....	182
a) Saponification des esters α,β -insaturés.....	182
i) <i>En série ester éthylique</i>	182
ii) <i>En série ester allylique</i>	183
b) Essais de couplage par réaction d'estérification	185
3) Essais de déprotection du motif cyclohexane.....	186
a) A partir du phosphonoacétate	186
b) A partir de l'ester α,β -insaturé	187
C. Conclusion	189
 Conclusion générale et perspectives	 191
 Experimental Section	 199

General Methods and Standard Procedures	199
Synthesis of fragment B (C1-C16)	203
Synthesis of fragment C (C17-C23) and fragment A (C1'-C6')	297
Assemblage of fragments A, B and C	321
ANNEXES	355
Publication correspondant au Chapitre II	357

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : acétyle

AIBN : azobisisobutyronitrile

APTS : acide *para*-toluène sulfonique

aq : aqueux

Ar : aromatique

9-BBN : 9-borabicyclo-[3.3.1]-nonane

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

Bu : butyle

cat. : catalytique

CM : métathèse croisée (cross metathesis)

Cod : 1,5-cyclooctadiène

COSY : COrrélation SpectroscopY / RMN 2D ¹H-¹H de couplage vicinal

Cp : cyclopentadiényle

Cp* : 1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiényle

Db : dibenzylidèneacétone

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide

DCE : 1,2-dichloroéthane

DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DEAD : azodicarboxylate de diéthyle

DET : tartrate de diéthyle

DIAD : azodicarboxylate de diisopropyle

DFT : density functional theory

DIBAL-H : hydrure de diisobutylaluminium

DIPEA : diisopropyléthylamine

DMAP : *N,N'*-diméthylaminopyridine

DMF : *N,N'*-diméthylformamide

DMP : Dess-Martin periodinane

DMSO : diméthylsulfoxyde

dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

dr : rapport diastéréoisomérique

ee : excès énantiomérique

équiv. ou éq. : équivalent

Et : éthyle

EWG : electron withdrawing group / groupement électro-attracteur

G II : catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération

HG II : catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de 2^{ème} génération

HMPA : hexaméthylphosphoramide
HPLC : chromatographie liquid haute pression/performance
HWE : oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons
IC₅₀ : concentration d'inhibition à 50%)
L : ligand
LDA : diisopropylamide de lithium
LiHMDS : bis(triméthylsilyl)amide de lithium
M : métal
***m*-CPBA** : acide *meta*-chloroperbenzoïque
Me : méthyle
MPM : *para*-methoxybenzyl
Ms : mésyle (méthanesulfonyle)
NBS : *N*-bromosuccinimide
NCS : *N*-chlorosuccinimide
NIS : *N*-iodosuccinimide
NMO : *N*-méthylmorpholine-*N*-oxyde
Piv : pivaloate
Ph : phényle
PKS : polycétide synthase
PPTS : pyridinium *para*-toluène sulfonate
quant. : quantitatif
RCM : ring closing metathesis / métathèse de fermeture de cycle
Red-Al : bis(2-méthoxyéthoxy)aluminiumhydru de sodium
salen : *N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidène)-1,2-cyclohexandiamine
TA : température ambiante
TBAF : fluorure de tétra-*n*-butyldiméthylsilyle
TBS ou TBDMS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TEMPO : 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
TES : triéthylsilane
Tf : triflate (trifluorométhane sulfonate)
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
TIPS : triisopropylsilyle
TMS : triméthylsilane
Ts : tosyle (*para*-toluène sulfonyle)
UV : rayonnement ultra-violet

**INTRODUCTION
GENERALE**

En plus de ses propriétés biologiques remarquables, l'énacyloxine IIa **1** est une molécule complexe présentant de nombreux défis synthétiques, qui en font une cible de choix pour un projet de synthèse totale. Elle est composée d'une longue chaîne linéaire de 23 carbones portant 6 centres stéréogènes, dont un chloré, d'un enchainement pentaénique fragile comprenant un chlorure de vinyle et d'un cyclohexane avec 3 centres stéréogènes. La présence du chlorure de vinyle polyénique, qui est une fonction relativement rare dans les composés naturels, nous amènera à étudier dans la seconde partie du **Chapitre I**, les différentes méthodes de formation des chlorures de vinyle, à partir d'alcynes, appliquées à la synthèse de substances naturelles.

Le **Chapitre II**, quant à lui, sera consacré aux travaux réalisés pour la synthèse de l'énacyloxine IIa **1**. L'approche envisagée implique un découpage de cette molécule en trois fragments **A**, **B** et **C** de complexité similaire. Nous commencerons par exposer les approches synthétiques développées pour l'obtention de ces fragments, puis nous examinerons les tentatives d'assemblage nous ayant permis d'accéder de manière convergente et stéréocontrôlée à la chaîne principale fonctionnalisée C1-C23 de l'énacyloxine IIa **1**.

CHAPITRE I

Introduction bibliographique

I. Les énacyloxines, une famille d'antibiotiques polyéniques de structures et activités uniques

Marqués par la découverte de la pénicilline en 1928, les antibiotiques sont considérés comme l'avancée médicale majeure du XX^{ème} siècle. Leur utilisation croissante en santé humaine et animale, additionnée au désintérêt progressif de l'industrie pharmaceutique, ont provoqué l'émergence de souches bactériennes résistantes à la plupart des familles d'antibiotiques disponibles sur le marché.¹ Dès lors, le développement de nouvelles molécules actives et de stratégies de synthèses innovantes est devenu primordial dans la lutte contre cette antibiorésistance, un rôle que seul le monde académique a la volonté de jouer. La majorité des médicaments antibiotiques est dérivée de substances naturelles microbiennes et plus spécifiquement des métabolites primaires et secondaires. Au total, 28 000 composés antibiotiques sont d'origine microbienne parmi lesquels 200 ont trouvé une application clinique directe.² En effet, les molécules naturelles extraites de micro-organismes ont connu une évolution progressive sur des millions d'années, leur octroyant des propriétés optimisées pour interagir de manière efficace et sélective avec des cibles bactériennes.² Les énacyloxines sont un exemple de polycétides naturels caractérisés par une structure polyénique complexe et possédant des propriétés antibactériennes, antiparasitaires et antifongiques prometteuses.

Dans cette première partie, nous nous intéresserons tout d'abord à la découverte et à l'identification des différents membres de cette famille d'antibiotiques, nous détaillerons ensuite leur activité biologique et leur mode d'action et finalement nous étudierons leur biosynthèse ainsi que la synthèse de quatre fragments précurseurs.

A. Isolement et caractérisation des différentes énacyloxines

1) Découverte et élucidation partielle de la structure

a) Production par le genre *Frateuria*

En 1982, l'équipe de Takahashi isole certains membres de la famille des énacyloxines parmi une cinquantaine d'échantillons de sol collectés à l'Université de Tohoku à Sendai au Japon.³ Une première étude de criblage des souches bactériennes présentes dans ces échantillons révéla la souche W-315, une bactérie Gram-négatif de la famille des *Pseudomonadaceae* (classe des *Gammaproteobacteria*) possédant la majorité des caractéristiques morphologiques et physiologiques du genre *Gluconobacter*.⁴ Cette souche fut reclassée quelques années plus tard au sein des *Gammaproteobacteria*, dans le nouveau genre *Frateuria* proposé par Swings *et al.*,⁵ qui appartient à la famille des *Xanthomonadaceae*.⁶ Lorsque *Frateuria* sp. W-315 est inoculée dans un milieu de culture contenant les champignons *Neurospora*

¹ E. D. Brown, G. D. Wright, *Nature* **2016**, 529, 336–343.

² G. D. Wright, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, 34, 694–701.

³ T. Watanabe, K. Izaki, H. Takahashi, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1141–1147.

⁴ T. Watanabe, K. Izaki, H. Takahashi, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1148–1155.

⁵ J. Swings, M. Gillis, K. Kersters, P. De Vos, F. Gossele, J. De Ley, *Int. J. Syst. Bact.* **1980**, 30, 547–556.

⁶ T. Watanabe, T. Sugiyama, K. Izaki, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 496–498.

crassa ou *Aspergillus oryzae*, elle produit diverses molécules antibiotiques antifongiques. De cette fermentation en deux étapes fut isolé l'antibiotique AB-315 sous forme de cristaux jaunes aciculaires.³ AB-315 s'avéra être un mélange de plusieurs fractions de structures proches, présentant des profils similaires en spectroscopie UV. Les différents pics caractéristiques observés sur ces spectres UV (maximum d'absorption à 365 nm, épaulement à 383 nm, pic plus faible à 268 nm) indiquèrent la présence de composés carbonylés α,β -insaturés conjugués à un pentaène.³ Ce mélange d'antibiotiques, et plus particulièrement la fraction 2, démontra également une forte activité contre l'ensemble des bactéries Gram-négatif (parmi lesquelles *Escherichia coli* K-12, *Salmonella typhimurium* 7M1) et Gram-positif (*Staphylococcus aureus* 209 P) testées ainsi qu'une activité plus faible contre les mycètes (*Neurospora crassa* IFO 6068) et une absence d'activité contre les levures (*Saccharomyces cerevisiae*). AB-315 et les différentes fractions le composant sont donc les premiers antibiotiques de nature polyénique, isolés d'une culture de *Gluconobacter* (ou *Frateuria*), présentant une telle activité biologique.

À la suite des premiers tests d'activité, un intérêt particulier fut porté à la fraction 2 de ce mélange, nommée énaclyoxine II puis énaclyoxine IIa **1**, et à l'élucidation de sa structure. En 1990 et 1992, l'équipe de Furihata et Seto proposa une première structure partiellement élucidée basée sur diverses analyses chimiques, chromatographiques et spectroscopiques.⁷ Tout d'abord, la formule brute de ce composé fut déterminée par spectrométrie de masse à haute résolution HRFAB-MS : le pic m/z 724,2226 correspondant à l'ion pseudo-moléculaire $[M+Na]^+$ (calculé à 724,2267) associé à son enveloppe isotopique suggère la présence de deux atomes de chlore et donne accès à la formule brute suivante : $C_{33}H_{45}O_{11}NCl_2$. L'analyse du spectre IR indique la présence de groupements hydroxyles (3400 cm^{-1}), carboxyle (1710 cm^{-1}) et de doubles liaisons C=C ($1620, 1575, 975\text{ cm}^{-1}$). Par la suite, une série d'études RMN permet de présenter une première structure pour l'énaclyoxine IIa **1** (**Schéma 2**). Cet antibiotique se divise en deux principaux fragments reliés par une fonction ester : 1) un motif acide 3,4-dihydroxycyclohexanoïque 2) un acide carboxylique conjugué à un pentaène conjugué chloré portant une chaîne linéaire polyfonctionnalisée (groupements hydroxyles, carbonyle, carbamate, chlores).

En 1992, Watanabe *et al.* constatèrent une évolution dans la nature des métabolites secondaires isolés lors de la fermentation de *Frateuria* sp. W-315 en fonction de la phase de culture.⁸ L'énaclyoxine IIa **1** est le produit majoritairement présent en milieu et fin de fermentation. En début de fermentation en revanche, le composé majoritaire est un nouveau métabolite possédant une activité biologique, une structure chimique et des propriétés physicochimiques similaires à celles de **1**. La formule brute de ce composé, nommé énaclyoxine IVa **4**, fut déterminée par spectrométrie de masse à haute résolution ($C_{33}H_{47}O_{11}NCl_2$). Des analyses spectroscopiques supplémentaires (UV, IR, RMN 1H et ^{13}C) révélèrent la disparition du signal de la fonction cétone en position 15 au profit d'un groupement hydroxyle et permirent d'élucider partiellement la structure de cette nouvelle énaclyoxine (**Schéma 2**). L'évolution des concentrations en métabolites, au cours du processus de fermentation chez *Frateuria* sp. W-315, suggèrent également que **4** est un précurseur biosynthétique de l'énaclyoxine IIa **1**.

⁷ a) T. Watanabe, T. Sugiyama, M. Takahashi, J. Shima, K. Yamashita, K. Izaki, K. Furihata, H. Seto, *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 259–261. b) T. Watanabe, T. Sugiyama, M. Takahashi, J. Shima, K. Yamashita, K. Izaki, K. Furihata, H. Seto, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 470–475.

⁸ T. Watanabe, J. Shima, K. Izaki, T. Sugiyama, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 575–576.

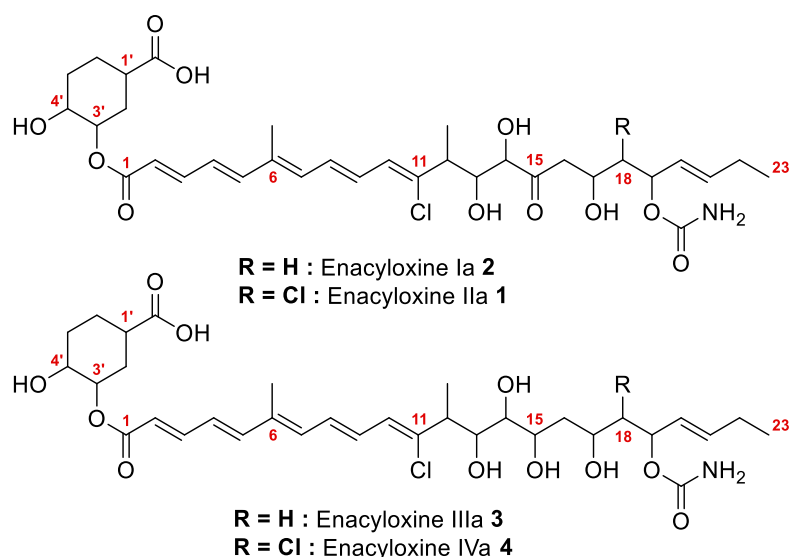


Schéma 2 : Structures partielles des énycyloxines Ia 2, IIa 1, IIIa 3 et IVa 4

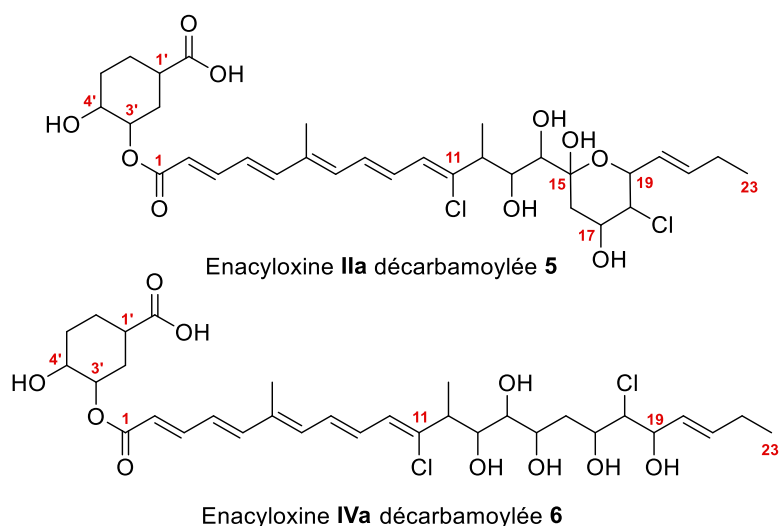
La même année, deux nouveaux membres de la famille des énycyloxines furent mis en évidence par fermentation de *Frateuria* sp. W-315 dans un milieu de culture différent (Czapek Dox modifié).⁹ Le produit majoritaire isolé en début de fermentation est nommé énycyloxine IIIa 3. A l'instar de l'énycyloxine IIa 1, ce nouvel antibiotique est actif contre les bactéries Gram-positif et Gram-négatif, plus faiblement contre les champignons et ne présente pas d'activité contre les levures. Les spectres UV et IR sont également similaires aux deux métabolites précédemment identifiés 1 et 4. Cependant, des analyses en spectrométrie de masse plus approfondies montrèrent un profil isotopique caractéristique d'un composé mono-chloré et permirent de conclure quant à la formule brute de l'énycyloxine IIIa 3 : $C_{33}H_{48}O_{11}NCl$. Au cours de cette étude, un deuxième composé fut isolé et identifié sous le nom d'énycyloxine Ia 2, correspondant à l'analogue mono-chloré de l'énycyloxine IIa 1. En revanche, aucune analyse supplémentaire ne fut rapportée pour ce dernier depuis son extraction.

La famille des énycyloxines s'enrichit en 1995 avec la découverte des analogues décarbamoylés 5 et 6 des énycyloxines IIa 1 et IVa 4 respectivement (Schéma 3).¹⁰ Isolés de la fermentation de *Frateuria* sp. W-315 sous forme d'huiles jaunes, ces composés présentent des spectres UV et IR similaires à ceux de leurs homologues carbamoylés.¹¹ La spectrométrie de masse haute résolution, combinée aux études RMN 1H et ^{13}C , permet de déterminer leurs formules brutes respectives ($C_{32}H_{44}Cl_2O_{10}$ et $C_{32}H_{46}Cl_2O_{10}$). Pour finir, des résultats expérimentaux additionnels, concernant leur transformation enzymatique lorsqu'ils sont réintroduits dans leur milieu de culture, corroborèrent la nature de ces deux composés. Il est à noter que l'énycyloxine IIa décarbamoylée 5 révèle une structure contenant deux cycles suite à la formation d'un hémiacétal à 6 chaînons entre la cétone en position 15 et l'alcool libéré en 19 portant anciennement le carbamate.

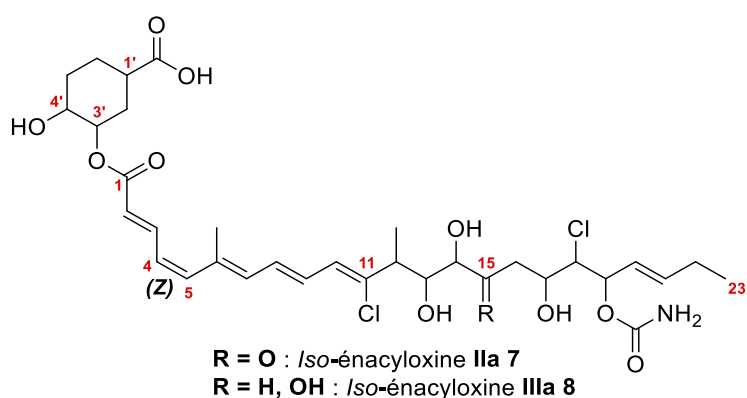
⁹ T. Watanabe, T. Sugiyama, K. Chino, T. Suzuki, S. Wakabayashi, H. Hayashi, R. Itami, J. Shima, K. Izaki, *J. Antibiot.* **1992**, 45, 476–484.

¹⁰ T. Watanabe, R. Oyama, H. Hanzawa, T. Sugiyama, K. Izaki, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, 59, 123–125.

¹¹ T. Watanabe, H. Kiyota, R. Takeuchi, K. Enari, T. Oritani, *Heterocycl. Commun.* **2001**, 7, 313–316.

Schéma 3 : Structures partielles des ényacyloxines décarbamoylées **IIa 5** et **IVa 6**b) Production par le genre *Burkholderia*

L'ényacyloxine **IIa 1** fut une nouvelle fois isolée en 2011 par l'équipe de Mahenthiralingam et Challis, à partir de la souche *Burkholderia ambifaria* AMMD (également connue sous le nom de LMG 19182), une bactérie Gram-négatif de la famille des *Burkholderiaceae* appartenant à la classe des *Betaproteobacteria*.¹² Cette étude révéla un second métabolite, l'*iso*-ényacyloxine **IIa 7**, qui s'avéra être le stéréoisomère Δ -4,5-*Z* de l'ényacyloxine **IIa 1** après évaluation de sa formule brute et de ses spectres RMN (Schéma 4).

Schéma 4 : Structures partielles des *iso*-ényacyloxines **IIa 7** et **IIIa 8**

D'autre part, une analyse portant sur les métabolites secondaires produits par la souche *Burkholderia gladioli* pv. *cocovenenans* HKI 10521 fut publiée en 2014.¹³ Quatre composés de la

¹² E. Mahenthiralingam, L. Song, A. Sass, J. White, C. Wilmot, A. Marchbank, O. Boaisha, J. Paine, D. Knight, G. L. Challis, *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 665–677.

¹³ C. Ross, V. Opel, K. Scherlach, C. Hertweck, *Mycoses* **2014**, *57*, 48–55.

famille des énacyloxines furent extraits du milieu de culture de *B. gladioli* seule ou en coculture avec le champignon *Rhizopus microsporus* var. *oligosporus* HKI 040. Une série d'analyses chromatographiques et spectroscopiques (HRESI-MS, UV, RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC) conduisirent à l'identification des énacyloxines IIa **1**, IIIa **3** et *iso*-énacyloxine IIa **7** précédemment décrites. Un nouveau métabolite fut également isolé, se présentant comme l'isomère Δ -4,5-Z de l'énacyloxine IIIa **3**, et fut nommé *iso*-énacyloxine IIIa **8**. D'autre part, il est intéressant de souligner que les dérivés *iso* **7** et **8** résultent d'une isomérisation photo-induite des isomères (*E*) correspondants. Ce constat découla d'analyses comparatives entre des cultures de *B. gladioli* exposées à la lumière et celles maintenues dans l'obscurité.

Finalement, les études les plus récentes s'intéressant aux métabolites secondaires du genre *Burkholderia*, n'ont cessé de rapporter de nouvelles souches pour la production d'énacyloxine IIa **1**. Ces souches appartiennent aux espèces *B. ambifaria* (BCC0118, BCC0203, BCC0207, BCC0250, BCC0480, BCC1248, R-50209) et *B. gladioli* (BCC1665, BCC1686, BCC1678, BCC1701, BCC1710, BCC1880, BCC1871, BCC1883, R-16098, R-20794).¹⁴

2) Détermination des configurations relatives et absolues

Depuis leur découverte en 1982, les énacyloxines ont suscité l'intérêt des chercheurs pour leurs propriétés antibactériennes et antifongiques. Cependant, ce n'est qu'en 2007 que leur configuration fut entièrement élucidée, témoignant de la complexité structurale de cette famille d'antibiotiques. Dans cette partie nous détaillerons les différentes études ayant amené à la détermination des configurations relatives puis absolues des énacyloxines.

Comme évoqué précédemment, dès 1990 une structure partiellement élucidée de l'énacyloxine IIa **1** fut proposée et complétée par une seconde étude deux ans plus tard (**Schéma 5**).^{7a,b} Ce métabolite se compose de deux fragments principaux assemblés par une fonction ester : l'acide 3,4-dihydroxycyclohexanoïque d'un côté et un acide carboxylique conjugué à un pentaène chloré lui-même relié à une chaîne linéaire polyfonctionnalisée de l'autre.

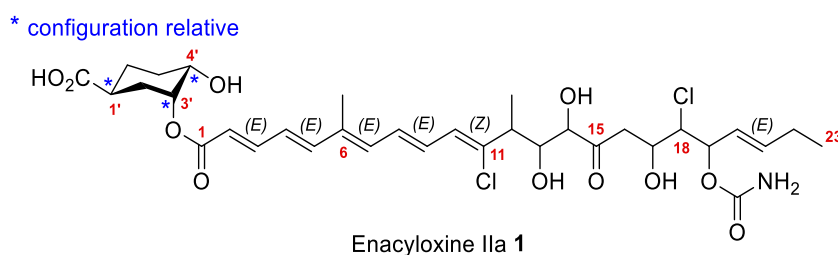


Schéma 5 : Configuration relative partielle de l'énacyloxine IIa 1

¹⁴ a) G. Webster, C. Jones, A. J. Mullins, E. Mahenthiralingam, *J. Microbiol. Methods* **2020**, *178*, 106057–106066.
 b) C. Jones, G. Webster, A. J. Mullins, M. Jenner, M. J. Bull, Y. Dashti, T. Spilker, J. Parkhill, T. R. Connor, J. J. LiPuma, G. L. Challis, E. Mahenthiralingam, *Microb. Genom.* **2021**, *7*. c) E. Depoorter, E. De Canck, T. Coenye, P. Vandamme, *Antibiotics* **2021**, *10*, 147–165.

Les premières études spectroscopiques, et plus particulièrement la spectroscopie RMN (^1H , ^{13}C , COSY, DFQ-COSY, TOCSY, HMBC, NOESY, dans différents solvants), permirent d'identifier et de localiser les différentes fonctions présentes sur la molécule : un carbamate (en position C19), quatre alcools libres (O4, O13, O14, O17), deux chlores (C11, C18), une cétone (C15), un ester (C1), un acide carboxylique (C1') et un pentaène (C2-C11). La configuration relative des centres stéréogènes sur le cyclohexane (C1', C3', C4') fut déterminée grâce à l'étude du spectre RMN ^1H (multiplicité, constantes de couplage). Ces observations ont permis de déduire que, dans une conformation chaise, le groupement acyloxy (C3') occupe une position axiale et présente une relation *cis* avec l'alcool libre (C4'), tandis que les groupements carboxyle (C1') et hydroxyle (C4') se trouvent en position équatoriale. De façon analogue, la géométrie des différentes insaturations fut déterminée par analyse des spectres RMN (^1H , NOESY), l'ensemble des doubles liaisons C=C étant de géométrie (*E*) à l'exception du chlorure de vinyle C10-C11.

En 2001, une série d'études réalisées par l'équipe de Kiyota permit d'établir la configuration absolue de sept des neuf centres stéréogènes communs aux différentes énacyloxines.^{11,15} En premier lieu, la configuration absolue du fragment cyclohexane fut déterminée en analysant les produits de dégradation de l'énacyloxine IIa naturelle **1**, puis en les comparant avec leurs homologues synthétiques.^{15a} A partir de l'énacyloxine IIa naturelle **1**, un premier isomère du dérivé 3,4-dibenzoate **9a** ou **9b**, de configuration relative connue (1'S, 3'R, 4'S) ou (1'R, 3'S, 4'R), est obtenu en 6 étapes (Schéma 6). L'isomère (1'S, 3'R, 4'S) **9b** fut ensuite synthétisé en 13 étapes à partir du tri-*O*-acétyl-D-glucal **10**. L'étude et la comparaison des spectres de dichroïsme circulaire indiquèrent que le dérivé naturel possède le même pouvoir rotatoire négatif que le composé synthétique. Ces résultats permirent de conclure quant à la configuration absolue des centres stéréogènes (C1', C3', C4') et à la nature du fragment cyclohexane des énacyloxines qui s'avère être l'acide (1*S*, 3*R*, 4*S*)-3,4-dihydroxycyclohexanoïque.

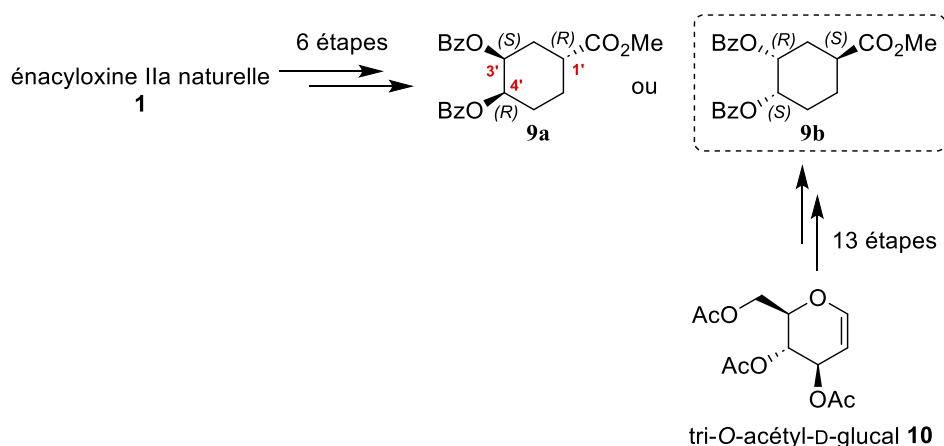


Schéma 6 : Détermination de la configuration absolue des centres stéréogènes C1', C3' et C4'

¹⁵ a) T. Fujimori, O. Nakayama, H. Kiyota, Y. Kamijima, T. Watanabe, T. Oritani, *Heterocycl. Commun.* **2001**, 7, 327–330. b) R. Takeuchi, H. Kiyota, M. Yaosaka, T. Watanabe, K. Enari, T. Sugiyama, T. Oritani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1, 2676–2681.

Une seconde enquête, portant sur l'isolement et la caractérisation des énacyloxines IIa **5** et IVa **6** décarbamoylées, s'intéressa à la configuration relative de l'hémiacétal formé entre la cétone C15 et l'alcool libre C19 du composé **5**.¹¹ L'examen des spectres RMN ¹H mit en évidence des interactions 1,2-diaxiales ($J = 9,7-11,6$ Hz) pour les protons H16 à H19 du cycle. Dans une conformation chaise, le groupement hydroxyle de l'hémiacétal porté par le carbone C15 se retrouve par conséquent en position axiale (**Schéma 7**, représenté en bleu). A partir de ces observations, une configuration relative de la partie hémiacétal de l'énacyloxine IIa décarbamoylée **5** fut établie ($15R^*$, $17R^*$, $18S^*$, $19R^*$) et appliquée aux positions C17 et C19 des autres énacyloxines.

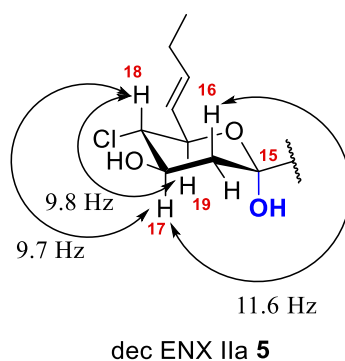


Schéma 7 : Configuration relative de la partie hémiacétal de 5

En définitive, la configuration absolue des centres stéréogènes (C17, C18, C19) fut résolue dans une troisième étude, par analyse des produits de dégradation de l'énacyloxine IIa décarbamoylée **5**.^{15b} Le clivage oxydatif du diol vicinal (C14-C15) du composé naturel **5**, suivi de la déshydratation de l'alcool C17, fournit en deux étapes la lactone simplifiée *anti* **11** de configuration absolue inconnue (**Schéma 8**). Les deux énantiomères *anti* de cette lactone ($18S,19R$)-**11** et ($18R,19S$)-**11** furent ensuite synthétisés à partir du tri-*O*-acétyl-D-glucal **10** puis les différents composés furent analysés par HPLC chirale. Le temps de rétention du dérivé naturel **11** coïncida avec celui de l'énantiomère synthétique ($18S,19R$)-**11**.

* configuration relative

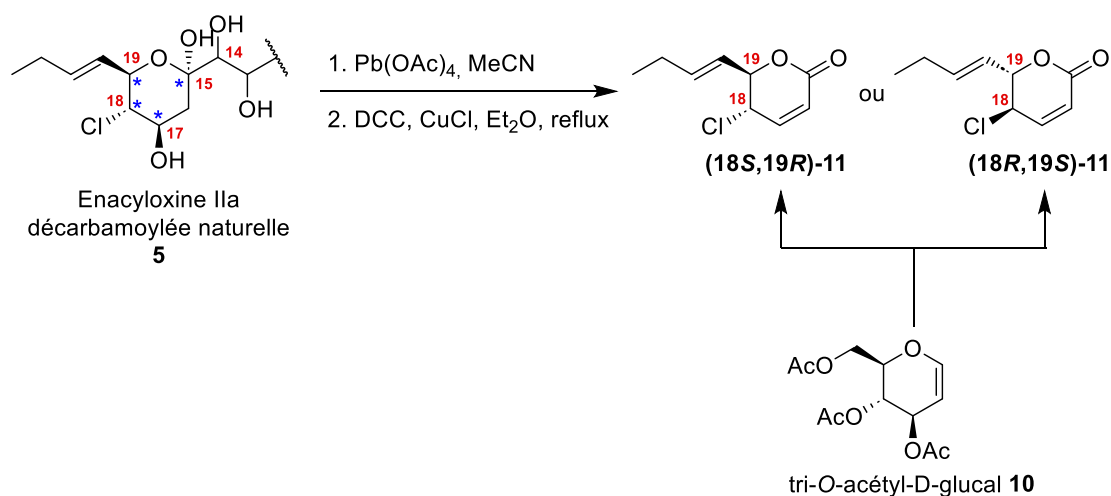


Schéma 8 : Détermination de la configuration absolue des centres stéréogènes C17, C18 et C19

Par conséquent, compte tenu de la configuration relative établie précédemment, la configuration absolue des centres stéréogènes (17*R*, 18*S*, 19*R*) fut déduite et appliquée aux différentes énacyloxines.

De façon similaire, la stéréochimie du carbone 12 fut déterminée par étude et comparaison des produits de dégradation de l'énacyloxine IIa **1**.^{15b} L'alcool **12** est obtenu en 6 étapes à partir de **1** par méthylation de l'acide carboxylique (C1'), hydrogénation des différentes insaturations avec perte du chlorure de vinyle, clivage du diol vicinal (C13-C14) puis réduction de l'aldéhyde obtenu (C13) en alcool (**Schéma 9**). Le mélange de composés formés (un ester portant le fragment cyclohexane et un acide carboxylique l'ayant perdu) est ensuite traité au diazométhane et transestérifié pour générer l'ester de méthyle **12**. Pour le composé synthétique, un modèle du dérivé alcool **16** est choisi et les deux énantiomères sont préparés. (*S*)-2-méthyltétradécanol **16a** est généré à partir du méthyl (*R*)-3-hydroxy-2-méthylbutanoate **14a** via l'intermédiaire iodé **15a**, tandis que l'énantiomère (*R*) **16b** est obtenu à partir du (*S*)-3-hydroxy-2-méthylbutanoate **14b**. Le dérivé alcool naturel **12** ainsi que les deux énantiomères synthétiques **16a** et **16b** furent ensuite convertis en esters de Mosher **13**, **17a** et **17b** à l'aide du chlorure d'acyle (*R*)-MTPACl. La comparaison des spectres RMN ¹H des diastéréoisomères formés permit finalement de déterminer la stéréochimie du centre stéréogène C12 qui est de configuration *S*.

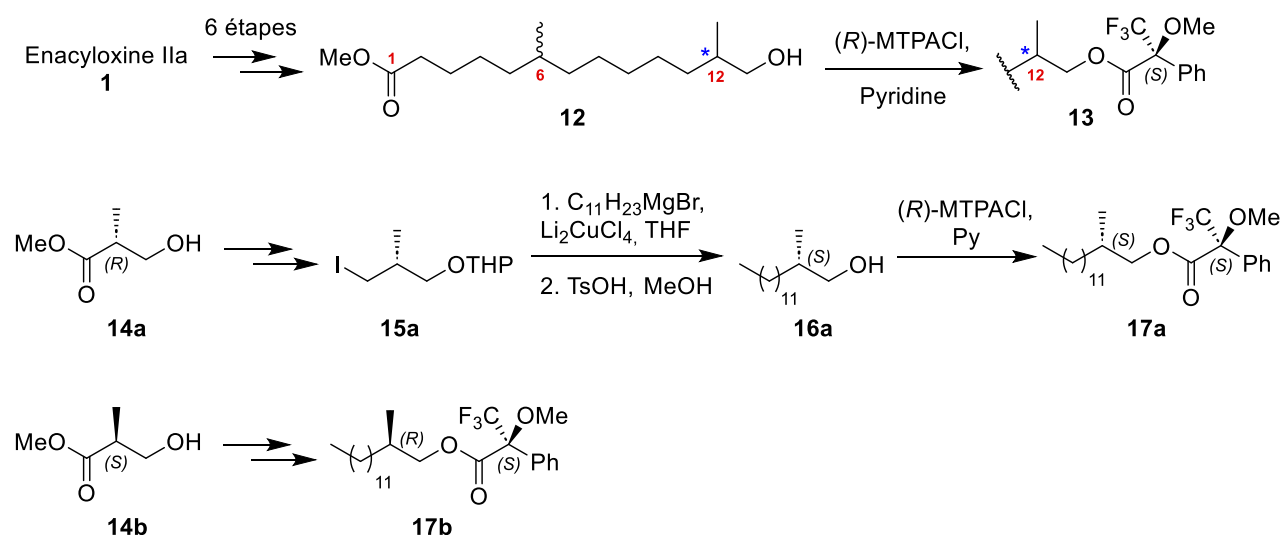


Schéma 9 : Détermination de la configuration absolue du centre stéréogène C12

En 2006, Parmeggiani *et al.* définirent la configuration absolue des centres C13 et C14 manquants de l'énacyloxine IIa **1** en analysant par cristallographie aux rayons X le complexe *Escherichia coli* EF-Tu-guanylyl iminodiphosphate-énacyloxine IIa.¹⁶ La stéréochimie trouvée (13*R*,14*S*) fut confirmée l'année suivante par l'équipe de Kiyota travaillant sur l'énacyloxine IVa **4**.¹⁷ Les techniques de spectroscopie RMN HMBC et ROESY employées leur permirent d'identifier les différentes corrélations et constantes de couplages ³*J*(C,H) et ²*J*(C,H) pour les protons H12 à H16 du

¹⁶ A. Parmeggiani, I. M. Krab, T. Watanabe, R. C. Nielsen, C. Dahlberg, J. Nyborg, P. Nissen, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 2893–2900.

¹⁷ H. Furukawa, H. Kiyota, T. Yamada, M. Yaosaka, R. Takeuchi, T. Watanabe, S. Kuwahara, *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 1601–1604.

composé **4**. La configuration absolue déduite pour les positions (13*R*,14*R*,15*S*) de l'énacyloxine IVa **4** s'accorde avec celle décrite par Parmeggiani *et al.* pour les carbones 13 et 14 de l'énacyloxine IIa **1**. Néanmoins, une étude portant sur la biosynthèse des énacyloxines chez *B. ambifaria*, publiée en 2011, réfuta la stéréochimie proposée pour le centre stéréogène C15.¹² La voie biosynthétique pour ces polycétides prévoit une configuration absolue (*R*). En 2014, ce résultat fut confirmé par une seconde étude de biosynthèse des énacyloxines chez *B. gladioli* cette fois-ci.¹³ Tandis que cette nouvelle stéréochimie fut admise dans l'ensemble des publications d'ingénierie génétique ultérieurement,^{37,38,41} l'équipe de Kiyota conserva la configuration (15*S*) initiale.¹⁸ Dans cette thèse, nous nous référerons à la configuration la plus récente (15*R*) et l'appliquerons aux énacyloxines IIIa, IVa ainsi qu'à leurs dérivés *iso* et décarbamoylés.

Ainsi, c'est en déterminant la configuration absolue du dernier centre stéréogène C15 que Kiyota puis Challis complétèrent et achevèrent la description structurale et configurationnelle de l'ensemble des énacyloxines (**Schéma 10**), trente ans après la découverte des premiers membres de cette famille.

¹⁸ H. Kiyota, *J. Pestic. Sci.* **2020**, *45*, 177–183.

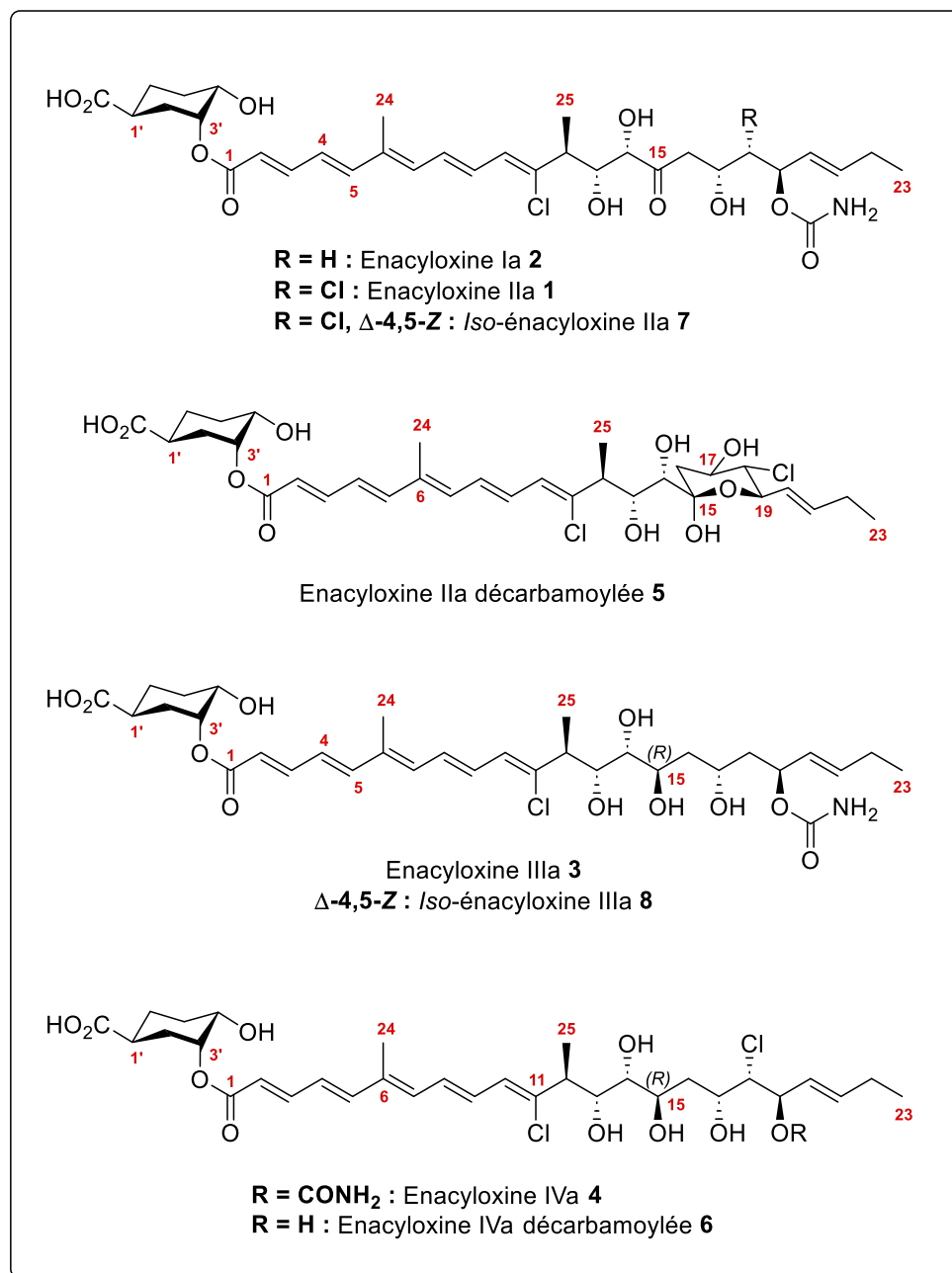


Schéma 10 : Structures et configurations absolues complètes des énacyloxines

B. Propriétés biologiques des énacyloxines

1) Activité antimicrobienne

a) Etude de l'énacyloxine IIa

Les énacyloxines constituent la première famille d'antibiotiques pentaéniques présentant un spectre d'activité aussi complet. En 1982, les premières analyses biologiques de l'antibiotique AB-315 (mélange de plusieurs énacyloxines) et des fractions le composant, révélèrent une forte activité de ces composés contre les différentes bactéries Gram-positif et Gram-négatif testées ainsi qu'une activité plus faible contre les champignons.³ Ils ne présentèrent cependant aucune activité contre les levures. Parmi les fractions analysées, la fraction 2 (énacyloxine IIa **1**) est celle qui a montré la plus grande activité contre les micro-organismes examinés, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) comprises entre 1 et 10 mg.L⁻¹ contre les bactéries Gram-négatif (*E. coli*, *S. typhimurium*, *P. fluorescens*, *E. aroideae*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis*), entre 1 et 20 mg.L⁻¹ contre les bactéries Gram-positif (*B. megaterium*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *M. luteus*), supérieures à 200 mg.L⁻¹ contre le champignon *N. crassa* et supérieures à 500 mg.L⁻¹ contre *S. cerevisiae*. Ces premiers résultats encourageants initièrent par la suite une série d'études s'intéressant à l'activité antibactérienne et antifongique de cette nouvelle famille d'antibiotiques. L'ensemble des valeurs obtenues est regroupé dans le tableau comparatif ci-dessous (**Tableau 1**).

Parmi les énacyloxines, c'est l'énacyloxine IIa **1** qui suscita le plus grand d'intérêt au cours des quarante dernières années. En 1999, une étude démontra son activité inhibitrice contre l'espèce la plus virulente du genre *Plasmodium*, le parasite protozoaire *P. falciparum*, qui est responsable de la plupart des cas graves et des décès dus au paludisme.¹⁹ Une concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) de 50 µM environ fut mesurée pour **1**, montrant une inhibition similaire à celle de la kirromycine (IC₅₀ = 100 µM) et inférieure à celle de l'amythiamicine A (IC₅₀ = 0,01 µM), deux antibiotiques présentant des modes d'action analogues à ceux des énacyloxines.²⁰

Plus récemment, de nombreuses énacyloxines furent isolées du genre *Burkholderia*, comme évoqué précédemment.^{12,13,14} Ce genre hétéroclite est composé de bactéries Gram-négatif, pathogènes ou non pour leur hôte, sécrétant un éventail de métabolites secondaires. Parmi les agents pathogènes nous retrouvons les espèces du complexe *B. cepacia* (dont *B. multivorans* et *B. cenocepacia*) et *B. gladioli*, responsables d'infections pulmonaires graves chez les patients immunodéprimés.^{14b} Isolée de *B. ambifaria* AMMD en 2011, l'énacyloxine IIa **1** montra une activité importante contre les espèces *B. multivorans*, *B. dolosa* et *A. baumannii* avec des concentrations minimales inhibitrices comprises entre 3 et 7,5 mg.L⁻¹ (**Tableau 1**).¹² Ces résultats sont d'autant plus intéressants que ces pathogènes sont considérés comme pan- ou toto-résistants, autrement dit, résistants à tous les antibiotiques disponibles pour l'homme. **1** est donc active contre son propre genre puisque *B. multivorans* et *B. dolosa* sont deux espèces du complexe *B. cepacia* dont fait partie *B. ambifaria*. Aucune activité inhibitrice n'a été observée en revanche contre *P. aeruginosa*, *B. cenocepacia* et *C. albicans* qui sont toutes résistantes au maximum de concentration testé pour **1** (100 mg.L⁻¹).

¹⁹ B. Clough, K. Rangachari, M. Strath, P. R. Preiser, R. J. M. Iain Wilson, *Protist* **1999**, *150*, 189–195.

²⁰ I. M. Krab, A. Parmeggiani, in *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, Elsevier, **2002**, pp. 513–551.

Tableau 1 : Concentration minimale inhibitrice^{a)} des énacéloxines (ENX) pour divers micro-organismes

Organisme testé	ENX IIa 1	Iso-ENX IIa 7	ENX IVa 4	ENX IIIa 3
Bactéries Gram-négatif				
<i>Escherichia coli</i> K-12	5		5,5	5,5
<i>Salmonella typhimurium</i> 7M1	10			
<i>Pseudomonas fluorescens</i> IFO 3081	7			
<i>Erwinia aroideae</i> IAM 1024	1			
<i>Klebsiella aerogenes</i> ATCC 7256	1			
<i>Proteus mirabilis</i> AHU 1468	5			
<i>Burkholderia multivorans</i> ATCC 17616	6,5	14		
<i>Burkholderia dolosa</i> LMG 18943	7,5	15		
<i>Acinetobacter baumannii</i> OXA23 clone 2	3	7		
<i>Burkholderia cenocepacia</i> J2315	>100	>100		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 12903	>100	>100		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (14 souches)	<0,015 - 0,06			
Bactéries Gram-positif				
<i>Bacillus megaterium</i>	1			2,5
<i>Bacillus subtilis</i> Marburg	10			
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	20			
<i>Micrococcus luteus</i> TAM 1097	10			
<i>Micrococcus luteus</i> IFO 3232	10			
Mycoplasmes				
<i>Ureaplasma spp.</i> (10 souches)	4 - 32			
Mycètes				
<i>Neurospora crassa</i> IFO 6068	>200			
<i>Pyrocularia oryzae</i>				>200
Levures				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	>500			
<i>Candida albicans</i> SC5314	>100	>100		

^{a)} CMI en mg.L⁻¹

Dernièrement, une étude s'est intéressée à l'activité antimicrobienne de l'énacéloxine IIa 1 contre les pathogènes urogénitaux *Neisseria gonorrhoeae* et *Ureaplasma spp.*²¹ Plusieurs cas de résistance aux antibiotiques existants (ex : ciprofloxacine, azithromycine, ceftriaxone et les tétracyclines) ont été observés chez ces pathogènes, pressant ainsi la recherche de nouvelles molécules actives. Au total, 14 isolats de la bactérie Gram-négatif *N. gonorrhoeae* et 10 souches des mycoplasmes *U. parvum* et *U. urealyticum* (regroupés sous le terme *Ureaplasma spp.*) ont été testés. Concernant *N. gonorrhoeae*, les concentrations minimales inhibitrices obtenues avec l'énacéloxine IIa 1 (<0,015 - 0,06 mg.L⁻¹) sont inférieures à celles des antibiotiques commercialisés tels que l'azithromycine (0,125 - >32 mg.L⁻¹) et la ceftriaxone (<0,015 - 2 mg.L⁻¹). A l'inverse, pour *Ureaplasma spp.*, les concentrations minimales inhibitrices observées avec 1 (4 - 32 mg.L⁻¹) sont supérieures aux antibiotiques existants tels

²¹ N. L. Heath, R. S. Rowlands, G. Webster, E. Mahenthalingam, M. L. Beeton, *J. Appl. Microbiol.* **2021**, *130*, 1546–1551.

que l'érythromycine (0,5 - >32 mg.L⁻¹), la ciprofloxacine (1 - 32 mg.L⁻¹) et les tétracyclines (0,125 - >32 mg.L⁻¹). Finalement, il est intéressant de noter que l'énacyloxine IIa **1** est active contre certaines souches de *N. gonorrhoeae* (NCTC 13818, NCTC 13820) et *U. parvum* (U6) connues pour être résistantes aux antibiotiques commercialisés (azithromycine, ceftriaxone et ciprofloxacine respectivement).

b) Etude des autres ényacyloxines

L'activité biologique des autres membres de la famille des ényacyloxines fut étudiée plus brièvement, généralement lors de leur découverte. Isolées en 1992 de *Frateriaria* sp. W-315, les ényacyloxines IVa **4** et IIIa **3** présentent une activité similaire à leur analogue **1**. Toutes deux sont actives contre les différentes bactéries Gram-négatif (CMI = 5,5 mg.L⁻¹ pour *E. coli* K-12) et Gram-positif (CMI = 2,5 mg.L⁻¹ pour *B. megaterium* avec ENX IIIa **3**) testées.^{8,9} De même, elles sont inactives contre les levures et seule **3** possède une activité faible contre le champignon *P. oryzae* (CMI > 200 mg.L⁻¹), **4** n'étant pas active contre les champignons. Pour finir, les isomères Δ-4,5-Z des ényacyloxines IIa **7** et IIIa **8**, extraits des espèces *B. ambifaria* et *B. gladioli*, furent examinés.^{12,13} L'*iso*-ényacyloxine IIIa **8** montre une activité similaire à son isomère (*E*) **3** contre les bactéries Gram-négatif *E. coli* et *P. aeruginosa*. De la même façon, l'*iso*-ényacyloxine IIa **7**, révèle une activité inhibitrice proche de celle de l'ényacyloxine IIa **1** contre les pathogènes pan-résistants *B. multivorans*, *B. dolosa* et *A. baumannii* (CMI = 7 à 15 mg.L⁻¹) et une absence d'inhibition des micro-organismes *P. aeruginosa*, *B. cenocepacia* et *C. albicans* au maximum de concentration testé (100 mg.L⁻¹) (**Tableau 1**). Il est intéressant de souligner que l'ényacyloxine IIa **1** est environ deux fois plus active que son isomère **7**, suggérant qu'un changement de configuration de la double liaison C4-C5 réduit la capacité de l'*iso*-ényacyloxine IIa **7** à infiltrer ces pathogènes ou, plus probablement, à se lier à sa cible.

c) Bilan sur l'activité biologique des ényacyloxines

Pour conclure, l'ensemble des ényacyloxines isolées jusqu'à présent possède des propriétés biologiques similaires. Toutes sont actives contre de nombreuses bactéries Gram-positif et Gram-négatif et partiellement actives ou inactives contre les champignons et les levures (**Tableau 10**). Les ényacyloxines IIa **1** et *iso*-IIa **7** ont démontré une forte activité contre des pathogènes multi-résistants, tels que *A. baumannii*, mais également contre leur propre genre, *B. multivorans* et *B. dolosa*, faisant partie du complexe *Burkholderia cepacia*. Cette nouvelle classe d'antibiotiques pourrait donc être envisagée comme traitement contre des infections provoquées par *B. cepacia* chez les patients immunodéprimés ou atteints de fibrose kystique.¹² De plus, l'ényacyloxine IIa **1** a montré des résultats encourageants contre *P. falciparum*¹⁹, mais également contre *N. gonorrhoeae*, en inhibant certaines souches connues pour être multi-résistances aux antibiotiques existants.²¹ En conclusion, les ényacyloxines présentent une activité biologique prometteuse contre de multiples pathogènes. Néanmoins, de nombreux aspects restent à améliorer concernant leur stabilité et leur pharmacocinétique avant de pouvoir considérer ces antibiotiques comme des traitements thérapeutiques concrets.

2) Un mécanisme d'action original

Ces dernières années, l'observation de cas de résistances aux antibiotiques chez de nombreux agents pathogènes a encouragé la recherche de nouvelles molécules actives associées à de nouvelles cibles. L'étude des énycyloxines s'inscrit dans cette lutte contre l'antibiorésistance puisque ces polycétides présentent un mécanisme d'action original. Ils interviennent au cours de la biosynthèse des polypeptides bactériens, plus spécifiquement pendant la phase d'élongation, en ciblant le facteur d'élongation thermo-instable (EF-Tu). Ce mode d'action est d'autant plus innovant qu'EF-Tu n'a jamais été la cible de traitements antibiotiques jusqu'à présent.²²

a) Rôle du facteur d'élongation dans la biosynthèse des protéines

i) Principes de la traduction génétique

Pour l'ensemble des êtres vivants, la biosynthèse des protéines est un mécanisme essentiel permettant de traduire précisément l'information génétique en une séquence d'acides aminés.^{23,24,25} Une première étape de transcription génère une copie de l'information portée par l'ADN sous forme d'ARN messager (ARNm). S'ensuit l'étape de traduction qui s'effectue dans le cytoplasme à partir de l'ARNm et qui requiert la présence d'un lecteur, le ribosome, et d'un traducteur, l'ARN de transfert (ARNt). Au cours de ce processus, le ribosome parcourt l'ARNm en analysant des séquences de trois nucléotides, appelées codons, afin de décrypter l'information génétique. Simultanément, les codons sont traduits en acides aminés par l'intermédiaire de l'ARNt. Ces derniers sont finalement assemblés par le ribosome à l'aide de liaisons peptidiques, ce qui conduit à l'allongement de la chaîne peptidique en cours de formation.

Le ribosome est constitué de deux sous-unités distinctes : le décodage de l'information génétique a lieu dans la petite sous-unité 30S ou 40S (chez les bactéries ou les eucaryotes respectivement) tandis que la formation des liaisons peptidiques entre les acides aminés est catalysée par la grande sous-unité 50S ou 60S. Le ribosome possède au total quatre sites de liaison pour les ARN : un site pour l'ARNm, un site A pour ARNt portant un acide aminé (aminoacyl-ARNt), un site P pour l'ARNt lié à la chaîne peptidique en cours de formation (peptidyl-ARNt) et un site E pour l'ARNt déacylé sortant du ribosome.

La traduction est divisée en quatre phases principales, l'initiation, l'élongation, la terminaison et le recyclage, toutes assistées par divers facteurs protéiques tels que les facteurs d'initiation (IF1, IF2 et IF3), d'élongation (EF-Tu, EF-G) et de terminaison (RF1, RF2 et RF3) chez les bactéries. Ces facteurs sont des GTPases, autrement dit, des enzymes qui catalysent l'hydrolyse du guanosine triphosphate (GTP) en guanosine diphosphate (GDP) et ion phosphate (Pi). Ces protéines agissent comme des interrupteurs moléculaires en alternant entre un état actif lié au GTP et un état inactif lié au GDP et permettent de fournir l'énergie nécessaire aux différentes étapes de la biosynthèse.

²² S. M. Prezioso, N. E. Brown, J. B. Goldberg, *Mol. Microbiol.* **2017**, *106*, 22–34.

²³ I. M. Krab, A. Parmeggiani, *Biochim. Biophys. Acta* **1998**, *1443*, 1–22.

²⁴ J. Nilsson, P. Nissen, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2005**, *15*, 349–354.

²⁵ D. Kavaliauskas, P. Nissen, C. R. Knudsen, *Biochemistry* **2012**, *51*, 2642–2651.

ii) *Cycle d'élongation bactérien*

La phase d'élongation chez les procaryotes est un processus itératif dans lequel le facteur d'élongation thermo-instable (EF-Tu) délivre les ARNt aminoacylés (aa-ARNt) au site A du ribosome sous la forme d'un complexe ternaire aa-ARNt·EF-Tu·GTP (**Figure 1**, étape **1**).^{23,24,25} La liaison entre ce complexe ternaire et le ribosome est assurée par le principe de reconnaissance complémentaire codon-anticodon (**2**). Ainsi, l'interaction entre l'anticodon de l'aa-ARNt et le codon de l'ARNm du site A garantit la correspondance et le bon positionnement de l'aa-ARNt avant la création de la liaison peptidique dans le centre peptidyl-transférase de la grande sous-unité ribosomique. Cette reconnaissance codon-anticodon libère un signal qui active la GTPase EF-Tu entraînant l'hydrolyse du γ -phosphate (P_i) du GTP (**3** et **4**). Ce changement d'état et la formation du complexe ternaire aa-ARNt·EF-Tu·GDP induisent une nouvelle conformation pour le facteur d'élongation EF-Tu qui perd son affinité pour l'aa-ARNt (**5**). En conséquence, EF-Tu·GDP se dissocie de l'aa-ARNt et quitte le ribosome tandis que l'aa-ARNt est intégré dans le site A pour participer à la formation de la nouvelle liaison peptidique (**6**).

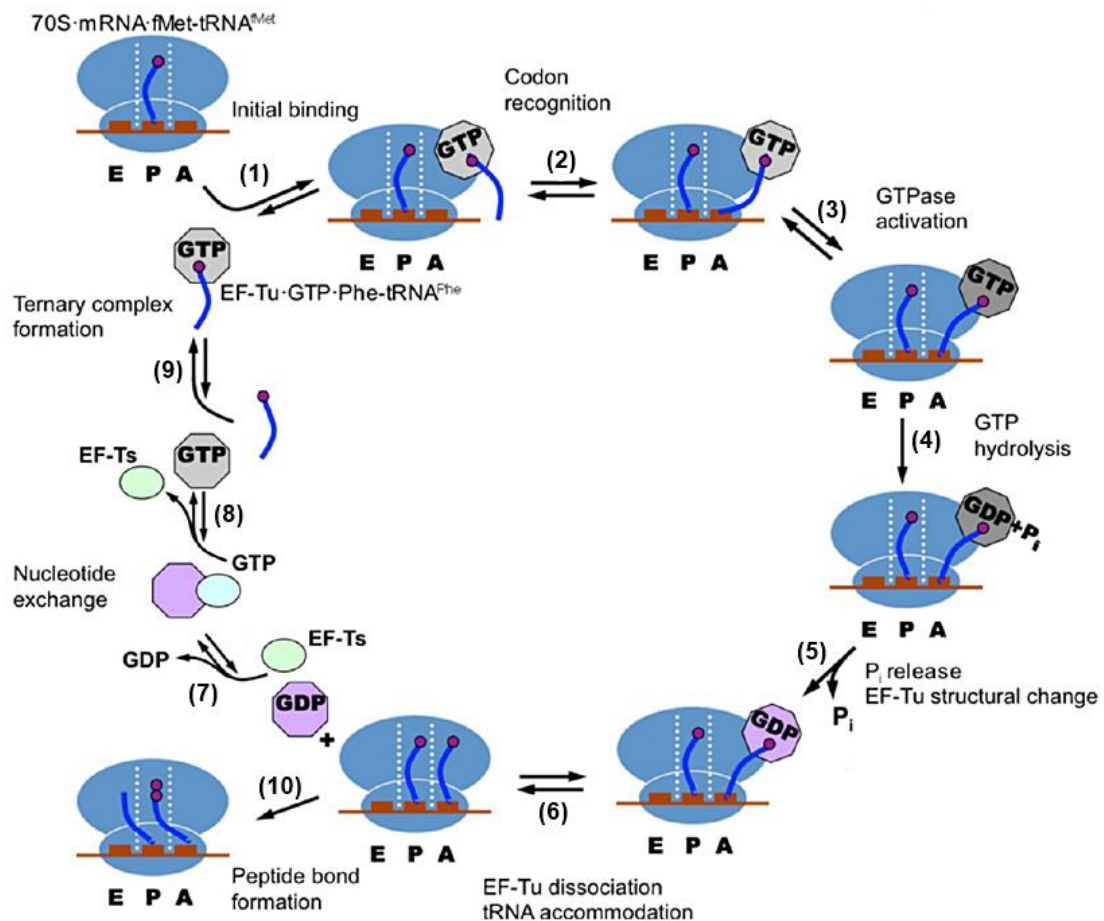


Figure 1 : Étapes du cycle d'élongation chez les bactéries²⁴

EF-Tu est ensuite régénéré à partir du complexe EF-Tu·GDP par le facteur d'élongation thermostable (EF-Ts), un facteur d'échange nucléotidique. La formation du complexe intermédiaire EF-Tu·GDP·EF-Ts induit la dissociation du GDP et la formation du complexe binaire EF-Tu·EF-Ts (7). Ce dernier se lie au GTP puis EF-Tu·GTP est libéré par dissociation de EF-Ts (8). EF-Tu sous sa forme activée, peut alors recommencer un nouveau cycle d'élongation en s'associant à un aa-ARNt sous forme de complexe ternaire aa-ARNt·EF-Tu·GTP (9). Simultanément, la chaîne peptidique naissante est transférée de l'ARNt occupant le site P vers le nouvel aa-ARNt du site A, provoquant ainsi l'allongement d'un acide aminé de la protéine en cours de synthèse (10). A l'issue de cette étape, le facteur d'élongation EF-G permet la translocation de l'ARNt déacylé (dans le site P) et de l'ARNt porteur du peptide (dans le site A) vers les sites E et P respectivement. Le ribosome se déplace alors d'un codon. Ce processus itératif entraîne l'allongement séquentiel de la chaîne polypeptidique alors que les ARNt transitent à travers les sites ribosomiques A, P et E.

iii) Structure du facteur d'élongation Tu

Dans la cellule bactérienne, EF-Tu est la protéine la plus abondante (environ 5-10% des protéines totales), en proportions presque égales avec les aa-ARNt et dix fois plus présente que les ribosomes, ce qui facilite grandement son étude.²³ Depuis les années 1970, de nombreuses structures ont pu être proposées pour EF-Tu, seul ou complexé, à différents moments du cycle d'élongation *via* l'analyse par diffraction des rayons X des formes cristallisées.^{23,25} Chez *E. coli*, le facteur d'élongation Tu est composé de 393 acides aminés (aa) et possède trois domaines distincts :²⁶

- **Domaine 1 ou G** (aa : 1-199) (**Figure 2**) : sandwich α/β avec une topologie type repliement de Rossmann, se caractérisant par une alternance de 6 brins β parallèles (β 1-6) et de 4 hélices α (α 1-4 ou notées A, B, C, D sur la **Figure 5A**). Ce domaine est responsable de l'activité GTPase d'EF-Tu et possède un site d'interaction (ou fixation), constitué de 5 boucles polypeptidiques (G-1 à G-5), permettant de faire la liaison entre l'enzyme et les nucléotides GTP et GDP. La boucle G-1 (ou boucle P, en rouge dans **Figure 3C**), est en contact direct avec le phosphate β des nucléotides.
- **Domaines 2** (aa : 209-299) **et 3** (aa : 300-393) : composés uniquement de tonneau β (**Figure 3A et B**), ils permettent la régulation allostérique (par fixation d'une molécule effectrice induisant un changement de conformation) de l'activité GTPase portée par le domaine 1.

²⁶ S. R. Sprang, *Annu. Rev. Biochem.* **1997**, 66, 639–678.

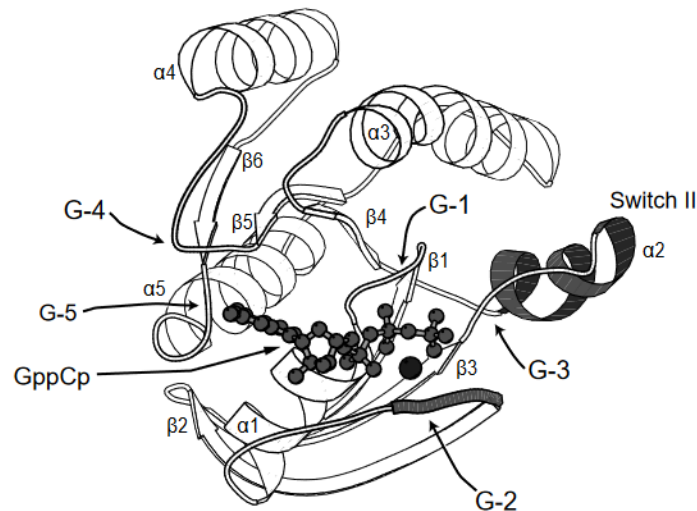


Figure 2 : Représentation schématique du domaine 1 du complexe EF-Tu avec GppCp (analogue nucléotidique non hydrolysable du GTP)²⁶

EF-Tu est une GTPase alternant entre un état actif lié au GTP et un état inactif lié au GDP. Cette transition se traduit par un changement de conformation de la protéine impactant majoritairement le domaine 1.²⁵ Contrairement à la structure inactive EF-Tu·GDP présentant un espace entre les trois domaines (**Figure 3A**), la structure active EF-Tu·GTP est plus compacte avec un rapprochement du domaine 1 par rapport aux domaines 2 et 3 (**Figure 3B**). La **Figure 3C** illustre de façon plus détaillée la région entourant le site de fixation des nucléotides GTP/GDP dans le cas du complexe EF-Tu·GDP. L'hydrolyse du GTP par EF-Tu induit des changements conformationnels pour deux des cinq boucles polypeptidiques appelées régions switch I (G-2) et switch II (G-3) représentées en orange clair et jaune respectivement (**Figure 3C**). La région switch I fait partie plus largement de la région dite « effectrice » (orange clair et orange) qui interagit avec les effecteurs, des molécules (ou ligands) capables de se fixer à une protéine spécifique pour réguler son activité biologique.

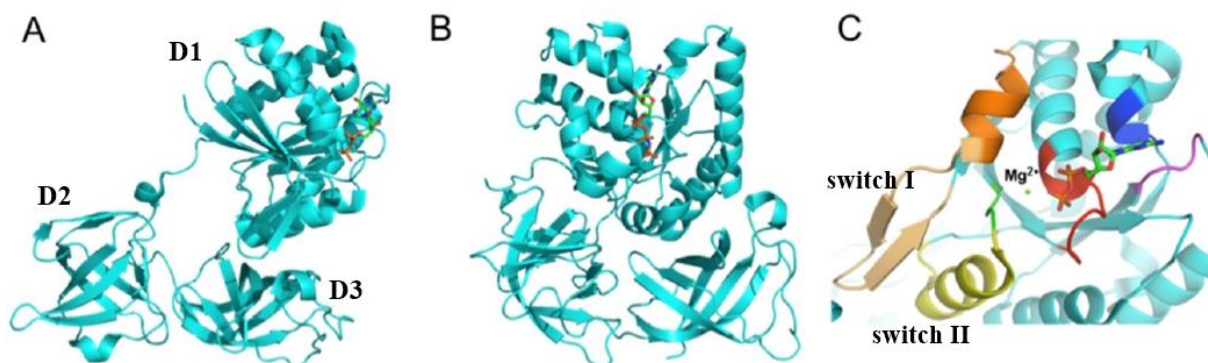


Figure 3 : Structure des complexes d'EF-Tu lié au GDP (A,C) et au GTP (B)²⁵

b) Etude du mode d'action des énacyloxines

Nous venons de voir que la traduction génétique joue un rôle essentiel dans la progression d'une infection bactérienne en influençant directement la croissance des pathogènes. Les sous-unités ribosomiques et facteurs de traduction sont donc des cibles particulièrement pertinentes pour les antibiotiques. Cette sous-partie sera consacrée au mécanisme d'action des énacyloxines qui s'attaquent à un acteur clé de la biosynthèse des protéines bactériennes : le facteur d'élongation Tu.

i) Les différents mécanismes d'inhibition

Dès leur découverte en 1982, les énacyloxines se sont différenciées par leurs activités antibactérienne et antifongique uniques, suscitant un intérêt plus particulier pour leur mécanisme d'action. Les premières études *in vitro* du mécanisme d'action de l'énacyloxine Ila **1** furent réalisées sur *E. coli* par Watanabe *et al.* et démontrèrent que cet antibiotique cible le processus de biosynthèse des protéines bactériennes.²⁷ Ce mode d'action est d'autant plus intéressant qu'il n'a jamais été observé chez un antibiotique de structure polyénique linéaire et diffère des antibiotiques polyéniques existants qui s'attaquent principalement aux membranes cellulaires des champignons et des levures.^{27a}

En 1996, l'équipe de Parmeggiani parvint à localiser la cible spécifique de l'énacyloxine Ila **1** en analysant étape par étape le processus d'élongation *in vitro* chez *E. coli*.²⁸ Cette étude révéla que **1** possède une activité inhibitrice principale contre le facteur d'élongation Tu (EF-Tu) et secondaire contre le ribosome par l'intermédiaire de divers mécanismes d'inhibition. Tout d'abord, l'énacyloxine Ila **1** modifie les interactions entre EF-Tu et les nucléotides GDP et GTP : elle stabilise le complexe EF-Tu·GTP en accélérant modérément sa vitesse d'association (d'un facteur 6) et en ralentissant nettement sa vitesse de dissociation (facteur 50). L'antibiotique accélère également la vitesse de dissociation du complexe EF-Tu·GDP (facteur 8). Ces modifications entraînent une affinité entre EF-Tu et le GTP 350 fois supérieure (de 0,2 μM à 0,7 nM) à celle obtenue sans énacyloxine Ila **1**. A l'inverse, l'affinité entre EF-Tu et le GDP est réduite d'un facteur 4. Ainsi, en induisant des effets opposés sur la cinétique des interactions EF-Tu/nucléotides, l'énacyloxine Ila **1** entraîne une forte accélération de l'échange du GDP en GTP sur le facteur d'élongation (**Figure 4**).

En raison de cette altération, **1** entre en concurrence avec EF-Ts pour se lier à EF-Tu.²⁸ En effet, tous deux stimulent la dissociation du GDP de EF-Tu et favorisent la réaction d'échange EF-Tu·GDP/GTP permettant le recyclage de EF-Tu. Par conséquent, en limitant la régénération de la forme active de EF-Tu, l'énacyloxine Ila **1** ralentit la cinétique de la synthèse polypeptidique. Des effets similaires furent par ailleurs observés pour la kirromycine et la pulvomycine, deux antibiotiques ciblant le facteur d'élongation.²⁹

²⁷ a) T. Watanabe, T. Suzuki, K. Izaki, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1457–1459. b) T. Watanabe, N. Okubo, T. Suzuki, K. Izaki, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 572–574.

²⁸ R. Cetin, I. M. Krab, P. H. Anborgh, R. H. Cool, T. Watanabe, T. Sugiyama, K. Izaki, A. Parmeggiani, *EMBO J.* **1996**, *15*, 2604–2611.

²⁹ O. Fasano, W. Bruns, J.-B. Crechet, G. Sander, A. Parmeggiani, *Eur. J. Biochem.* **1978**, *89*, 557–565.

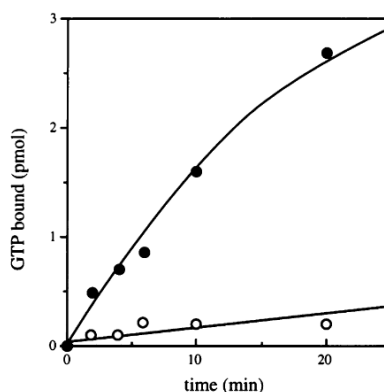


Figure 4 : Effet de l'énacyloxine IIa sur les échanges GDP/GTP avec EF-Tu. Milieu initial ne contenant que le complexe EF-Tu·GDP, sans (blanc) ou avec (noir) énécyloxine IIa²⁸

Parmi les autres mécanismes d'inhibition,²⁸ il est indiqué que l'énacyloxine IIa **1** modifie le positionnement de EF-Tu·GTP dans le complexe EF-Tu·GTP·aa-ARNt. Le complexe n'est alors plus capable de protéger l'aa-ARNt contre le phénomène de déacylation spontanée se traduisant par la perte de l'acide aminé. Finalement, **1** altère l'orientation de l'aa-ARNt dans le site A du ribosome, bloquant ainsi le transfert de la chaîne polypeptidique portée par l'ARNt du site P à l'aa-ARNt du site A adjacent et, par suite, l'incorporation du nouvel acide aminé dans la chaîne peptidique en cours de formation.

Trois ans plus tard, de nouveaux aspects mécanistiques furent révélés par analyse des espèces EF-Tu résistantes à l'énacyloxine IIa **1** et certaines corrections furent apportées : **1** ciblerait uniquement EF-Tu, et non le ribosome, comme interprété initialement.³⁰ Les résultats obtenus suggèrent qu'au cours de la livraison de l'aa-ARNt au site A du ribosome par EF-Tu et de l'hydrolyse du GTP en GDP, l'énacyloxine IIa **1** immobilise le complexe EF-Tu·GDP dans une conformation de type GTP et retient EF-Tu·GDP·aa-ARNt sur le ribosome. Le recyclage de EF-Tu ainsi que le transfert du complexe polypeptidique ARNt du site P sur l'aa-ARNt du site A adjacent sont bloqués, empêchant donc la formation de la nouvelle liaison peptidique. Cette hypothèse est corroborée par l'observation d'une grande affinité entre l'aa-ARNt et le complexe énécyloxine IIa·EF-Tu·GDP.

ii) Interactions de l'énacyloxine IIa avec sa cible EF-Tu

Les premières études du mécanisme d'action de l'énacyloxine IIa **1** ont montré que cet antibiotique stabilisait le complexe EF-Tu·GTP et permettait à EF-Tu·GDP d'interagir avec l'aa-ARNt et le ribosome. Ces observations ont permis de suggérer que le site de fixation le plus probable pour cet antibiotique se situait à l'interface des domaines 1 et 3 du facteur d'élongation Tu.^{28,30} Cette hypothèse fut confirmée expérimentalement en 2006 *via* analyse par diffraction des rayons X du complexe cristallisé *E. coli*(*Ec*) EF-Tu·guanylyl-iminodiphosphate (GNP)·énécyloxine IIa, le GNP étant un analogue nucléotidique non hydrolysable du GTP utilisé pour étudier la biosynthèse des protéines.¹⁶ Dans ce complexe, l'énacyloxine IIa **1** est positionnée à l'arrière de l'interface des domaines 1 et 3 de EF-Tu (**Figure 5A**) et révèle une structure en forme de boomerang, comme l'atteste la carte de densité

³⁰ A.-M. Zuurmond, L. N. Olsthoorn-Tieleman, J. M. de Graaf, A. Parmeggiani, B. Kraal, *J. Mol. Biol.* **1999**, 294, 627–637.

électronique (**Figure 5B**). La **Figure 5C** représente, quant à elle, les différences de conformation de EF-Tu suite à l'insertion de **1** à l'interface des domaines 1 et 3. Seul le domaine 1 est impacté et se retrouve déplacé vers le haut et incliné légèrement vers l'avant (flèches blanches).

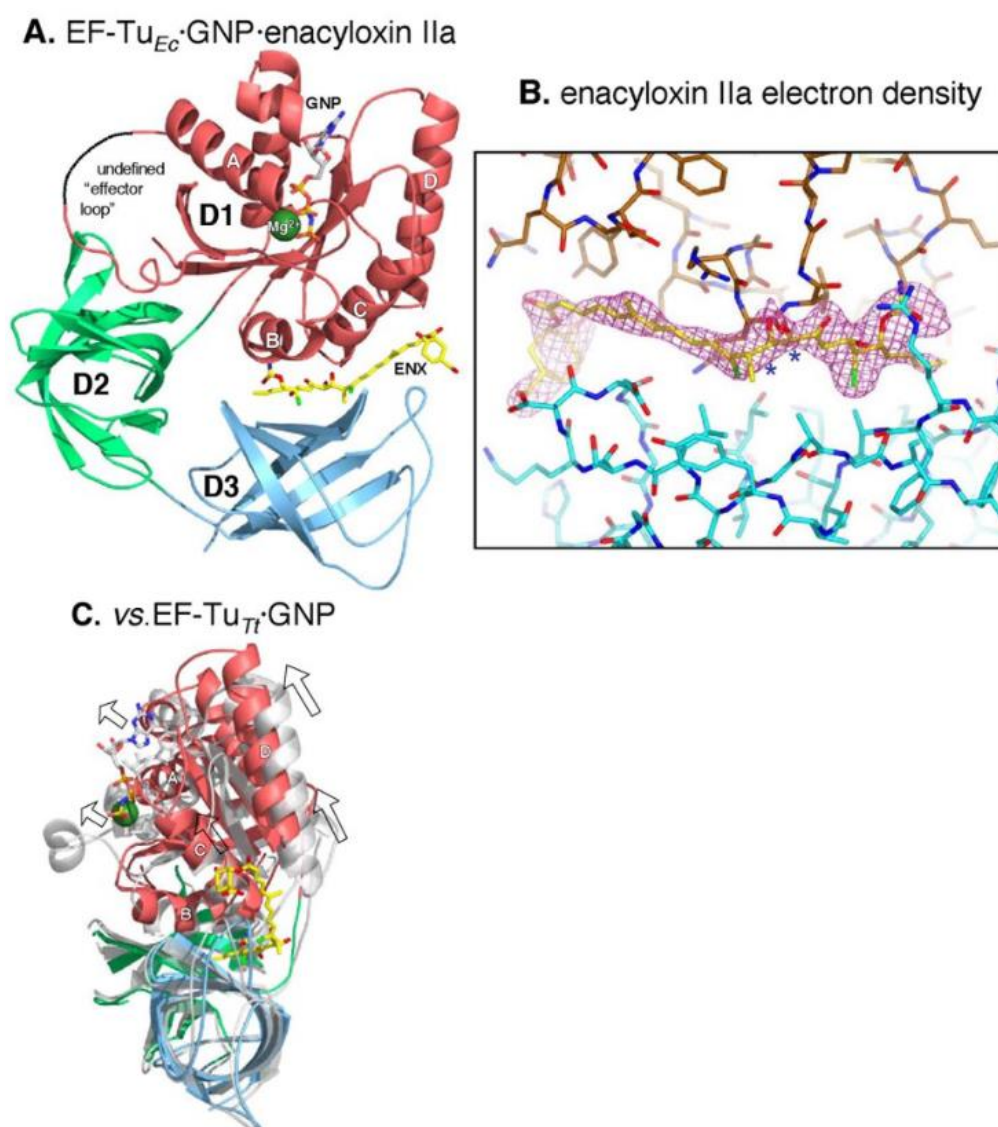


Figure 5 : Modélisation du complexe EF-Tu_{Ec}·GNP·1 par diffraction des rayons X (A, C) et par analyse de la densité électronique (B)¹⁶

La structure cristalline du complexe EF-Tu·GNP·énacyloxine IIa indique que **1** est en contact avec 16 acides aminés présents dans EF-Tu (7 dans le domaine 1 et 9 dans le domaine 3) par l'intermédiaire de 6 liaisons hydrogène, d'interactions de Van der Waals et d'interactions hydrophobes (**Figure 6A et C**). Les liaisons hydrogène sont formées avec les groupements hydroxyles C13, C17, C4', le carbamate en C19 et la cétone en C15 de l'énacyloxine IIa **1**. Une liaison ionique apparaît entre le carbonyle de l'acide carboxylique C1' et la chaîne latérale de la lysine (Lys³¹³). La « tête » de l'énacyloxine IIa **1** (partie cyclohexane C1'-C6') est en contact avec l'extrémité de la boucle formée par le domaine 3, tandis que la « queue » de **1** (C18-C23) borde une poche hydrophobe vide sans la remplir (représentée en vert dans **Figure 6G**) expliquant ainsi la faible affinité de liaison de l'antibiotique pour EF-Tu précédemment observée.

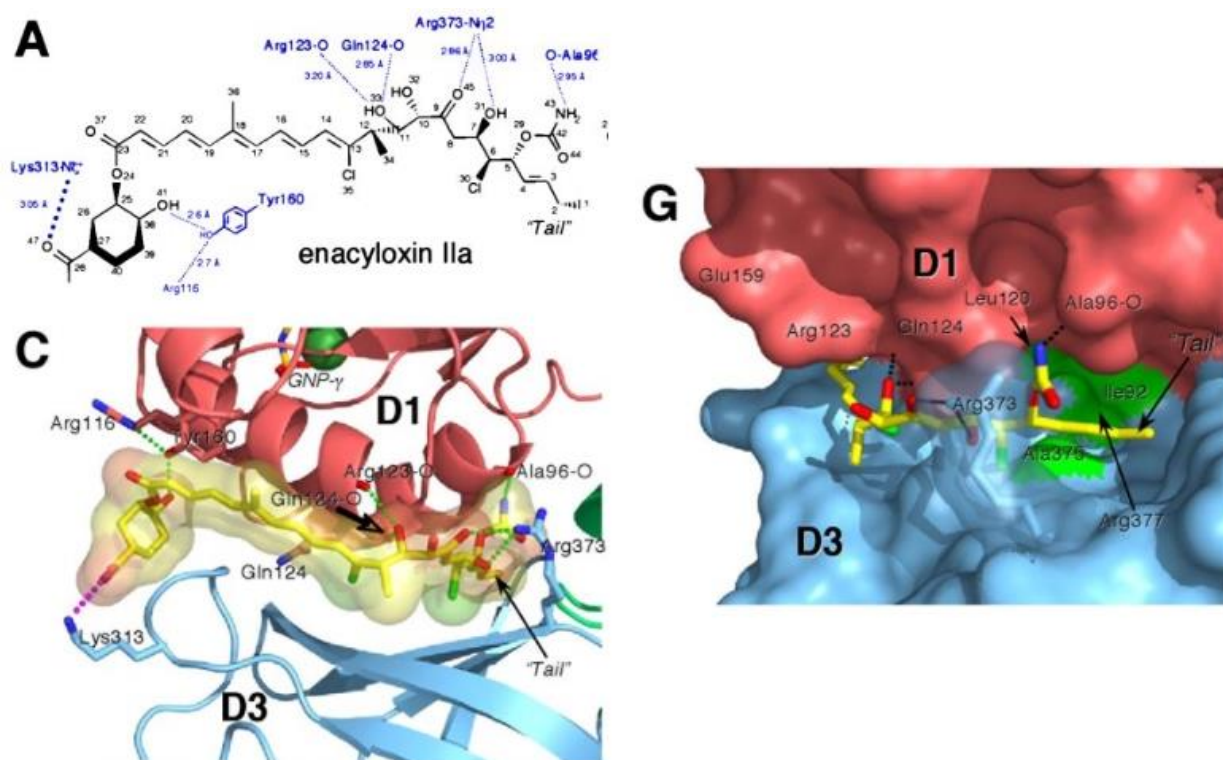


Figure 6 : Différents sites de fixation entre l'énacyloxine IIa et EF-Tu¹⁶

En s'insérant dans le complexe EF-Tu·GNP, l'énacyloxine IIa **1** déstabilise la région effectrice de EF-Tu en modifiant sa conformation ainsi que celle du domaine 1.¹⁶ Or le domaine 1 représente une région stratégique qui communique avec le site de liaison des nucléotides (GTP/GDP) *via* les régions switch I et II et sert de médiateur pour les signaux envoyés par les GDP et GTP afin de contrôler les différents ligands de la zone effectrice. La structure 3D du complexe EF-Tu·GDP·énacyloxine IIa n'a pas encore été résolue mais d'après les observations expérimentales et structurales des autres complexes, nous pouvons faire l'hypothèse qu'en déplaçant le domaine 1, l'énacyloxine IIa **1** induit une conformation active et compacte à EF-Tu·GDP, similaire à celle observée pour EF-Tu·GTP (**Figure 3B**). Bien que lié au GDP, EF-Tu se retrouve dans son état « actif », stabilisant ainsi le complexe ternaire avec l'aa-ARNt. Après hydrolyse du GTP en GDP, le complexe stabilisé EF-Tu·GDP·aa-ARNt est donc retenu sur le ribosome, ce qui empêche la dissociation d'EF-Tu et l'arrivée des complexes ternaires suivants. Cela engendre un « embouteillage » du ribosome accompagné de l'interruption de la synthèse peptidique.

iii) *Les elfamycines*

Les ényacyloxines ne sont pas les seuls antibiotiques s'attaquant au processus essentiel de traduction génétique chez les procaryotes. Le facteur d'élongation Tu est la cible d'une trentaine d'antibiotiques, la majorité ayant été isolée d'Actinomycetes, une classe de bactéries Gram-positif.^{31,22} Ces antibiotiques sont regroupés sous le nom d' « elfamycines » et se divisent en quatre familles dont

³¹ A. Parmeggiani, P. Nissen, *FEBS Lett.* **2006**, 580, 4576–4581.

les principaux représentants sont : la kirromycine,³² l'énacyloxine IIa **1**, la pulvomycine³³ et le composé GE2270 A³⁴ (**Figure 7B**). Les elfamycines ont l'avantage de ne présenter aucune résistance notable parmi les populations bactériennes en circulation, EF-Tu n'ayant jamais été la cible de traitements thérapeutiques jusqu'à présent.²² Malgré leur différence de structure, les elfamycines peuvent être rassemblées en deux groupes distincts présentant des mécanismes d'action similaires. La kirromycine et l'énacyloxine IIa empêchent la dissociation d'EF-Tu·GDP du ribosome après hydrolyse du GTP pendant la livraison de l'aa-ARNt au site A et bloquent ainsi le prochain cycle d'élongation (**Figure 7A et C**). A l'inverse, la pulvomycine et GE2270 A inhibent en amont la formation du complexe ternaire EF-Tu·GTP·aa-ARNt, entravant l'association d'EF-Tu avec le ribosome et, par conséquent, l'apport d'un nouvel acide aminé à la chaîne peptidique en cours de formation.

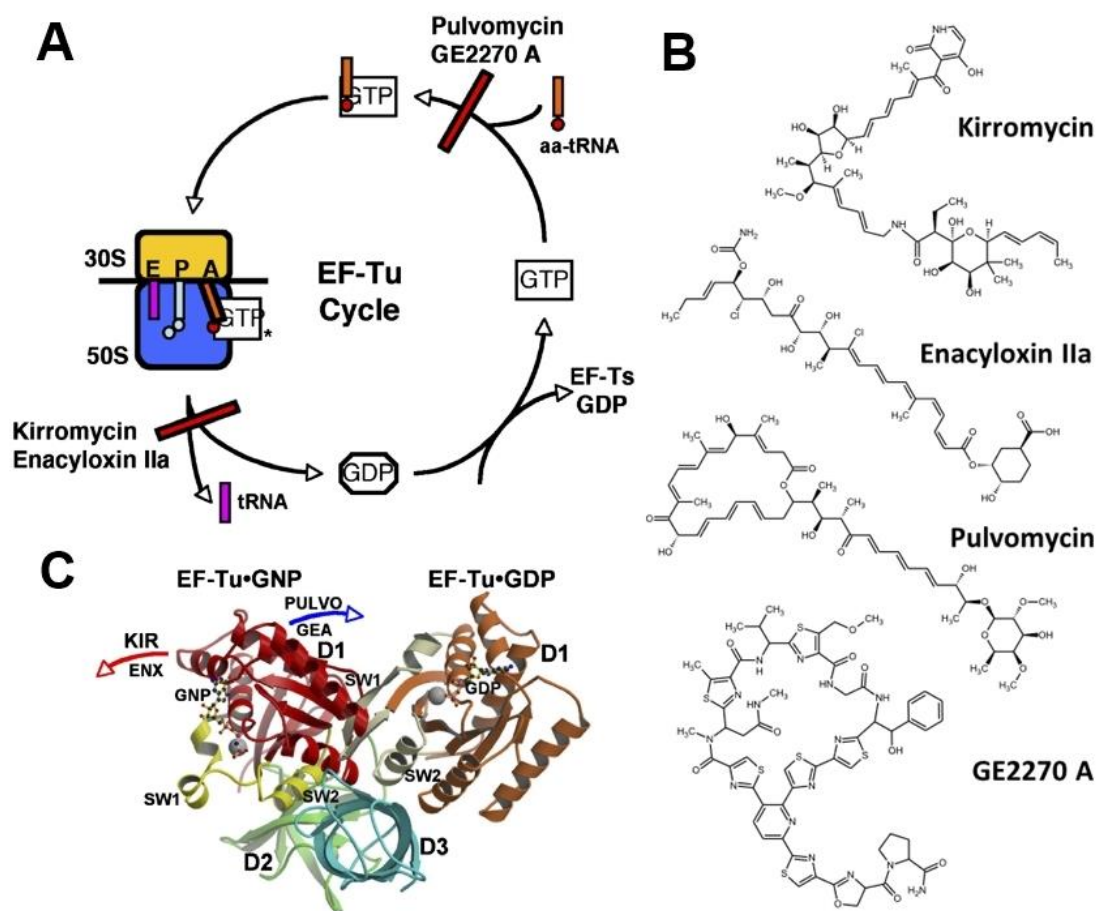


Figure 7 : Mécanisme d'action des différentes familles d'elfamycines³¹

L'analogie des mécanismes d'action entre l'énacyloxine IIa **1** et la kirromycine s'explique par un positionnement très similaire de ces molécules vis-à-vis de leur cible.¹⁶ La comparaison des structures cristallisées des complexes EF-Tu·GNP·énacyloxine IIa et EF-Tu·GDP·kirromycine a montré de nombreuses ressemblances dont le recouvrement de leurs sites de fixation à l'interface des domaines 1

³² A. Parmeggiani, G. W. M. Swart, *Annu. Rev. Microbiol.* **1985**, 39, 557–577.

³³ C. Glöckner, W. Wörner, H. Wolf, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, 107, 959–965.

³⁴ P. H. Anborgh, A. Parmeggiani, *EMBO J.* **1991**, 10, 779–784.

et 3 de EF-Tu (**Figure 8D**). Ces deux antibiotiques présentent tout de même des divergences importantes telles que le comportement d'une de leurs extrémités : la « queue ». Comme évoqué précédemment, dans le cas de **1**, cette courte extrémité borde une poche hydrophobe vide (**Figure 6G**) tandis que l'extrémité plus étendue de la kirromycine, la remplit (**Figure 8H**). Cette différence structurale conforte les résultats expérimentaux dévoilant une affinité de liaison avec EF-Tu plus importante pour la kirromycine que pour l'énacyloxine Ila **1**.¹⁶

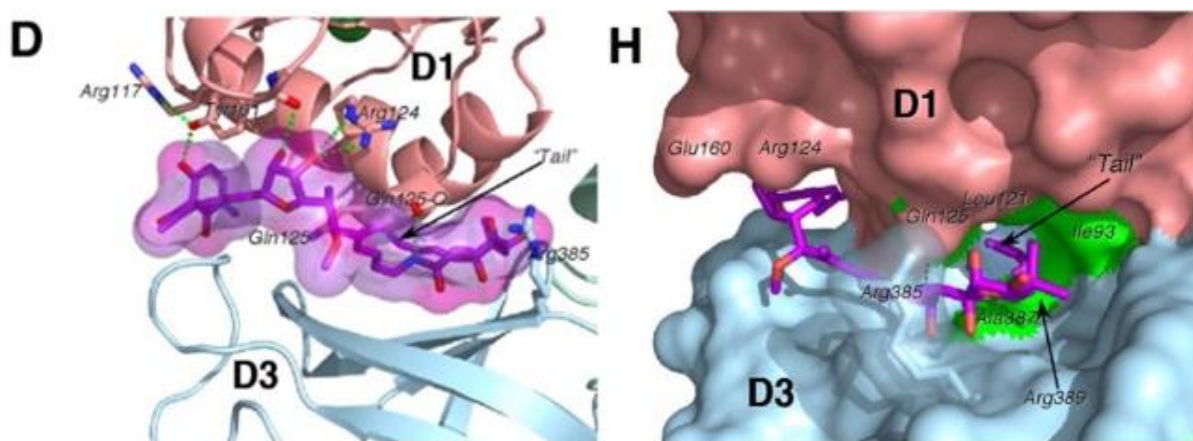


Figure 8 : Sites de fixation entre la kirromycine et EF-Tu¹⁶

Malgré des modes d'action similaires, la kirromycine et l'énacyloxine Ila ne possèdent pas la même activité biologique. Contrairement à **1** présentant un spectre antibactérien large, celui de la kirromycine est beaucoup plus réduit, il ne concerne qu'un nombre limité de bactéries Gram-positif et Gram-négatif.³⁵ Les deux composés révèlent néanmoins une activité inhibitrice équivalente contre *P. falciparum*, avec des IC₅₀ de l'ordre de 50 µM et 100 µM pour l'énacyloxine Ila et la kirromycine respectivement, comme mentionné dans la précédente partie.¹⁹

Les similitudes et différences observées pour ces deux antibiotiques, impliquant leur mode de fixation et leur activité antimicrobienne, suggèrent de nouvelles possibilités pour la conception d'analogues. Ainsi, en combinant la « tête » de l'énacyloxine Ila **1** avec la « queue » de la kirromycine, le dérivé obtenu pourrait bénéficier d'une meilleure affinité de liaison pour EF-Tu et d'une activité biologique améliorée.^{16,22} En définitive, l'hypothèse d'antibiotiques chimères ouvrent de nouvelles perspectives pour la famille des elfamycines en tant qu'agents thérapeutiques, ces dernières étant limitées à une utilisation en laboratoire dûe à leurs profils pharmacocinétiques défavorables.

³⁵ H. Wolf, H. Zänher, *Arch. Microbiol.* **1972**, 83, 147–154.

C. Une structure complexe

1) Etudes biosynthétiques et génération d'analogues

a) Principes de la biosynthèse des polycétides

Les ényacyloxines appartiennent à une grande famille de substances naturelles de structures variées appelée polycétides. Ces polycétides sont des métabolites secondaires provenant de bactéries, mycètes, végétaux et animaux, qui possèdent une large gamme d'activité biologique et de propriétés pharmacologiques.³⁶ Ils sont issus de la condensation itérative de sous-unités acétyles ou malonyles catalysée par un complexe multi-enzymatique spécifique, la polycétide synthase (PKS), similaire à l'acide gras synthase (FAS) intervenant dans la biosynthèse des acides gras. Codées par des clusters de gènes, les PKS présentent une architecture complexe et variable. La plupart des polycétides d'intérêt industriel sont assemblés par des PKS de type I modulaires. Ces machines moléculaires représentent des lignes de montage enzymatiques composées de plusieurs chaînes polypeptidiques, codées chacune par un gène du cluster, elles-mêmes constituées d'unités successives appelées modules. Chaque module correspond à l'allongement de la chaîne polycétide d'un ou deux carbones par condensation de simples blocs de construction que sont les unités acyl-coenzyme A (acyl-CoA). Ces modules sont organisés en sous-unités, appelées domaines, qui correspondent à des enzymes catalysant spécifiquement une étape dans la condensation ou la modification de chaque monomère ajouté.

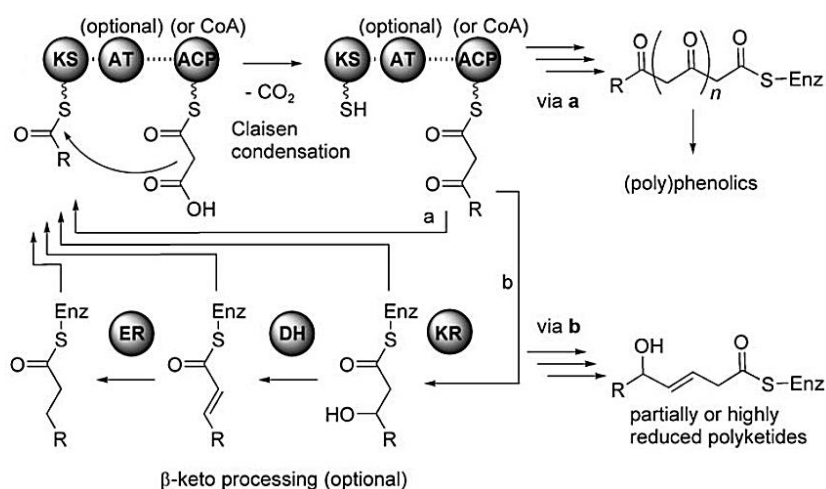


Figure 9 : Représentation schématique des mécanismes impliqués dans la biosynthèse des polycétides^{36c}

Les modules sont composés au minimum d'un domaine ACP (de l'anglais acyl carrier protein) permettant de lier à la PKS les unités d'extension ainsi que le polycétide en cours de formation (**Figure 9**). Cette attache résulte de la formation d'une fonction thioester avec la 4'-phosphopantéthéine du domaine ACP. Les domaines cétosynthases (KS), quant à eux, catalysent les réactions de condensation décarboxylante de Claisen entre la chaîne polycétide et l'unité d'extension acyl-CoA. D'autre part, les

³⁶ a) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416. b) M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3468–3496. c) C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688–4716.

domaines acyltransférases (AT) sont chargés de recruter puis de transférer les différentes unités d'extension aux domaines ACP. A cette PKS minimale peuvent s'ajouter des domaines supplémentaires tels que les cétoréductases (KR) et les déshydratases (DH), qui réalisent des modifications sur l'intermédiaire nouvellement formé. A l'heure actuelle, deux classes de PKS de type I modulaires ont été identifiées : les *cis*-AT et les *trans*-AT. Les PKS *trans*-AT diffèrent des PKS *cis*-AT par l'absence de domaines AT au sein du complexe multi-enzymatique. Dans ce cas, les domaines AT sont présents à l'extérieur de la PKS *trans*-AT et agissent comme des enzymes indépendantes.

b) Biosynthèse des ényacyloxines chez *B. ambifaria*

En 2011, une voie de biosynthèse pour les ényacyloxines fut proposée par l'équipe de Mahenthiralingam et Challis à la suite de l'identification d'un cluster de gènes chez *Burkholderia ambifaria* AMMD.¹² La voie biosynthétique de cette famille d'antibiotiques polyéniques se divise en deux étapes : l'assemblage de la chaîne linéaire principale par une PKS hybride inédite (**Figure 10**) suivi de la libération du polycétide puis de sa fonctionnalisation à l'aide d'une série d'enzymes spécialisées (**Figure 12**).

i) Construction de la chaîne linéaire principale

Pour commencer, la PKS hybride de cette voie de synthèse inclut sept grandes unités, codées par les gènes Bamb_5925 à Bamb_5919, dont les six premières appartiennent à la classe des PKS *cis*-AT (Bamb_5925-5920) et la dernière à celle des PKS *trans*-AT (Bamb_5919). Chaque unité contient un ou plusieurs modules fonctionnels, dont un module de chargement (Load) suivi de dix modules d'extension de chaîne (numérotés de 1 à 10), qui sont eux-mêmes composés de divers domaines catalytiques et ACP (ronds de couleurs sur le **Figure 10**).

La synthèse des ényacyloxines est initiée par le module de chargement *via* le recrutement de l'unité de départ, un propionate, à l'aide du domaine méthylmalonyl transférase/décarboxylase (GNAT) catalysant la décarboxylation de la méthylmalonyl-CoA en propionyl-CoA puis son transfert sur le domaine ACP adjacent (**Figure 10**). L'allongement du polycétide est ensuite réalisé par translocation du propionate du domaine ACP au domaine KS du module 1, ce dernier étant responsable de la première élongation. Le domaine AT du module 1 est chargé de sélectionner la première unité d'extension, un malonate, et de la transférer au domaine ACP du même module. S'ensuit une condensation décarboxylante de Claisen, catalysée par le domaine KS du module 1, entre l'unité de départ (polycétide) et l'unité d'extension (malonate). Le β -cétothioester formé subit ensuite deux autres transformations à l'aide des domaines catalytiques DH et KR entraînant la réduction de la fonction cétone en alcool puis sa déshydratation pour générer le thioester α,β -insaturé correspondant. L'unité de départ a donc été allongée de deux carbones par le module 1. De façon similaire, les modules suivants ajoutent successivement une unité d'extension malonate ou méthylmalonate qui est modifiée ultérieurement par les divers domaines optionnels (DH, KR, MT).

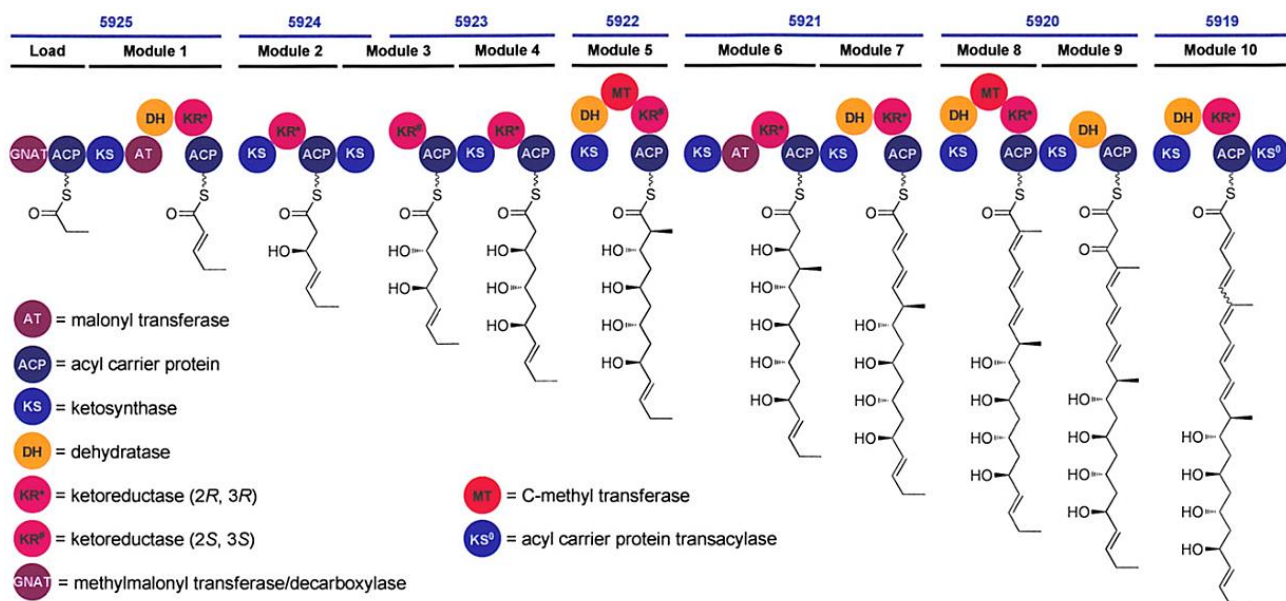


Figure 10 : Première partie de la voie biosynthétique proposée pour les énacyloxines chez *B. ambifaria*¹²

Plusieurs disparités sont néanmoins observées dans cette PKS hybride. Contrairement aux modules conventionnels trouvés dans les PKS *cis*-AT, les modules 2 à 5 et 7 à 9 ne possèdent pas de domaines AT. Il a été suggéré que le chargement des unités d'extension malonyl-CoA sur les domaines ACP des modules précédents était assuré soit par les modules 1 et/ou 6, soit par une acyltransférase codée par un gène, extérieur au cluster de gènes, responsable de la biosynthèse des énacyloxines.

Une autre contradiction est constatée concernant la configuration absolue du carbone 15 entre le polycétide prédit par la voie biosynthétique et l'analyse des énacyloxines IIIa **3** et IVa **4** isolées par fermentation.¹⁷ Comme indiqué précédemment, les analyses RMN, et particulièrement HMBC, ont suggéré une configuration (*S*) pour le centre stéréogène C15 tandis que la stéréosélectivité du domaine KR dans le module 4 prévoit une configuration (*R*). En 2014, une étude portant sur la biosynthèse des énacyloxines, chez *B. gladioli* cette fois-ci, s'est accordée avec la configuration absolue (15*R*) trouvée dans la biosynthèse précédente.¹³

Pour finir, la dernière disparité implique l'insaturation Δ -4,5 qui n'est pas générée par le module 9 comme attendu. En effet, l'absence de domaine KR dans ce module entrave la réduction de la cétone C5 en alcool puis son élimination par le domaine DH. Il semblerait que ces deux étapes soient assurées par les domaines DH et KR du module 10. Cela pourrait expliquer l'obtention de mélanges d'isomères (*Z/E*) au niveau des insaturations Δ -4,5 pour les énacyloxines IIa **7** et IIIa **8** isolées chez *B. ambifaria*. Un phénomène similaire est observé avec le module 6 qui ne possède pas le domaine DH nécessaire à la déshydratation de l'alcool C10 contrairement au module 7 lui succédant.

À la fin des dix condensations réalisées par les dix modules successifs d'extension, la structure proposée pour l'intermédiaire lié au domaine ACP du module 10 est analogue à celle du squelette C1-C23 de l'énacyloxine IVa **4**.

ii) Fonctionnalisation de la chaîne principale

Les fonctionnalités manquantes sont introduites à l'aide d'une série d'enzymes spécialisées post-PKS codées par le même cluster de gènes. La libération du polycétide en cours de formation de la PKS hybride s'effectue par le domaine cétoynthase 0 ou non-élongateur (KS0) du dernier module 10 (**Figure 10**). Contrairement aux domaines KS, les domaines KS0 ne participent pas à l'élongation de la chaîne, ils sont généralement retrouvés dans les PKS *trans*-AT et catalysent les réactions de transacylation de polycétides intermédiaires d'un domaine ACP à un autre.

En 2019, les équipes de Challis et Lewandowski s'intéressèrent aux mécanismes intervenant dans la libération de la chaîne C1-C23 et démontrèrent un processus inhabituel en deux étapes.^{37,38} Ce double mécanisme de transacylation implique le transfert du polycétide assemblé du dernier domaine ACP (module 10) de la PKS hybride à un domaine protéique porteur de peptide (PCP, de l'anglais peptidyl carrier protein) intermédiaire, codé par le gène *Bamb_5917* (**Figure 12**). Cette étape est gouvernée par la KS0. Elle est suivie d'une réaction de condensation entre le thioester du polycétide et l'acide (1S,3R,4S)-3,4-dihydroxycyclohexanoïque (DHCCA), catalysée par une enzyme spécifique provenant du gène *Bamb_5915* : le domaine de condensation (C). Ainsi, en utilisant un domaine PCP intermédiaire (*Bamb_5917*), ce double mécanisme de transacylation permet de contourner l'incapacité du domaine C (*Bamb_5915*) à reconnaître des substrats liés au domaine ACP du module 10 (*Bamb_5919*).

Une voie de biosynthèse a également été proposée pour le DHCCA correspondant à la partie cyclohexane C1'-C6' des énacétyloxines (**Figure 11**). Ce fragment est dérivé de l'acide 3-déshydroshikimique réduit en acide shikimique à l'aide d'une déshydrogénase, une enzyme codée par *Bamb_5913*. Une série d'enzymes spécialisées, codées par les gènes *Bamb_5916*, *Bamb_5918*, *Bamb_5914* et *Bamb_5912*, génère ensuite le DHCCA attendu à l'aide de réactions de déshydratation, de réduction et d'isomérisation.

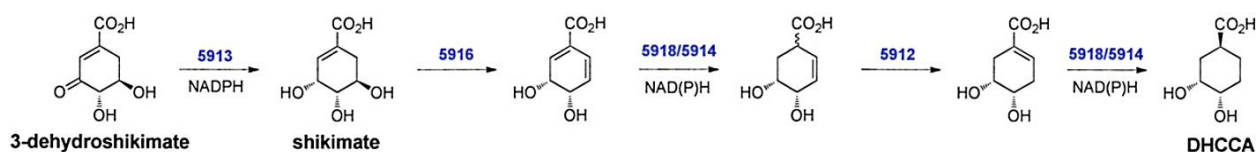


Figure 11 : Biosynthèse de l'acide (1S,3R,4S)-3,4-dihydroxycyclohexanoïque (DHCCA)¹²

Les précurseurs des énacétyloxines formés sont ensuite convertis en énacétyloxine IVa **6** décarbamoylée et son isomère *iso* **18** via des réactions d'oxydation et de chloration permettant d'introduire les groupements hydroxyle en position 14 et chlorés en position 11 et 18 (**Figure 12**). Ces

³⁷ J. Masschelein, P. K. Sydor, C. Hobson, R. Howe, C. Jones, D. M. Roberts, Z. Ling Yap, J. Parkhill, E. Mahenthalingam, G. L. Challis, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 906–912.

³⁸ S. Kosol, A. Gallo, D. Griffiths, T. R. Valentic, J. Masschelein, M. Jenner, E. L. C. De Los Santos, L. Manzi, P. K. Sydor, D. Rea, S. Zhou, V. Fülöp, N. J. Oldham, S.-C. Tsai, G. L. Challis, J. R. Lewandowski, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 913–923.

transformations sont catalysées par des enzymes dioxygénases et chlorinases résultant des gènes Bamb_5927, Bamb_5928 et Bamb_5931. Il convient de souligner que la voie de biosynthèse concorde avec les études de fermentation réalisées par Watanabe, confirmant ainsi que l'énacyloxine IVa **4** est un précurseur biosynthétique de l'énacyloxine IIa **1**.⁸

L'étape de carbamoylation de l'alcool C19 est ensuite assurée par une carbamoyltransférase, codée par le gène Bamb_5930, qui génère les énacyloxines IVa **4** et iso-IVa **18**. Finalement, une dernière réaction d'oxydation de l'alcool C15 fournit les énacyloxines IIa **1** et iso-IIa **7**. Cette étape est catalysée par une enzyme oxydase qui a été mise en évidence à l'aide d'une série d'études réalisées sur *Frateuria* sp. W-315 entre 1992 et 2001.^{8,39,40,11} Cette enzyme est extracellulaire et dépendante du cofacteur pyrroloquinoléine quinone (PQQ). Chez *Frateuria* sp. W-315, elle catalyse la conversion des énacyloxines IIIa **3**, IVa **4** et décarbamoylée IVa **6** en énacyloxines Ia **2**, IIa **1**, et décarbamoylée IIa **5**, respectivement. De façon similaire, chez *B. ambifaria*, le gène Bamb_5932 code pour une enzyme PQQ-dépendante entraînant la conversion de l'énacyloxine IVa **4** et iso-IVa **17** en énacyloxine IIa **1** et iso-IIa **7**.

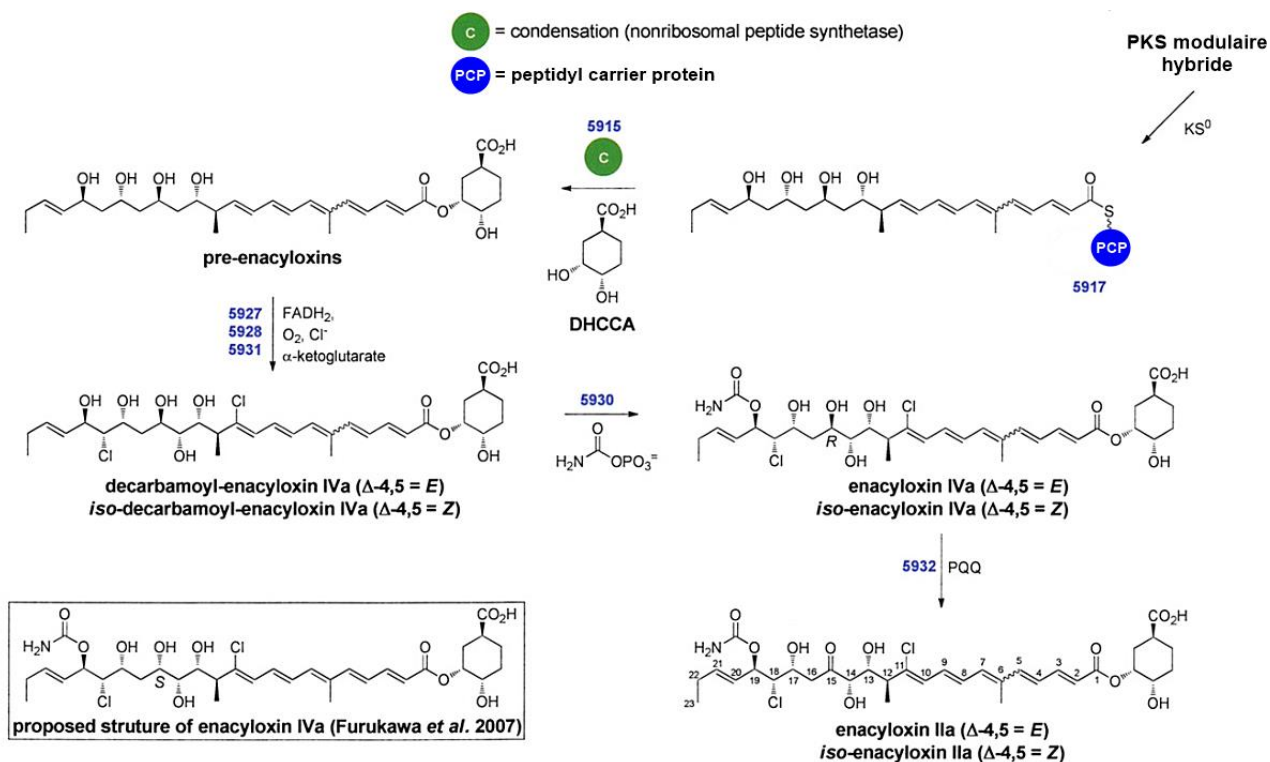


Figure 12 : Deuxième partie de la voie biosynthétique proposée pour les énacyloxines chez *B. ambifaria*¹²

³⁹ R. Oyama, T. Watanabe, H. Hanzawa, T. Sano, T. Sugiyama, K. Izaki, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1994**, *58*, 1914–1917.

⁴⁰ T. Watanabe, R. Oyama, H. Hanzawa, T. Sugiyama, K. Izaki, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, *59*, 123–125.

c) Biosynthèse des énycyloxines chez *B. gladioli*

Aucune voie de biosynthèse des énycyloxines ne fut proposée à partir du genre *Frateuria* tandis que chez *Burkholderia*, une seconde étude s'intéressa au séquençage du génome de *B. gladioli* pv. *Cocovenans* cette fois-ci.¹³ Cette dernière révéla la présence d'un cluster de gènes codant pour une PKS modulaire de type I orpheline et responsable de la formation des énycyloxines IIa **1**, IIIa **3**, iso-IIa **7** et iso-IIIa **8**. Les séquences des acides aminés de ce cluster de gènes (enaA-G sur la **Figure 13**) furent ensuite comparées à celles du cluster de gènes isolé de *B. ambifaria* AMMD précédemment. De nombreuses similitudes furent constatées entre ces deux clusters, comme en témoignent les pourcentages de ressemblance des différents gènes compris entre 88% et 92% (**Figure 13**). La PKS extraite de *B. gladioli* présente elle aussi des protéines caractéristiques des PKS *cis*-AT et une seule protéine analogue aux PKS *trans*-AT. S'ajoutent à cela les nombreuses enzymes spécialisées post-PKS, telles que les oxydases et chlorinases, similaires à celles observées chez *B. ambifaria*. Les configurations relatives et absolues déduites pour le polycétide formé par *B. gladioli*, concordent également avec la précédente biosynthèse.

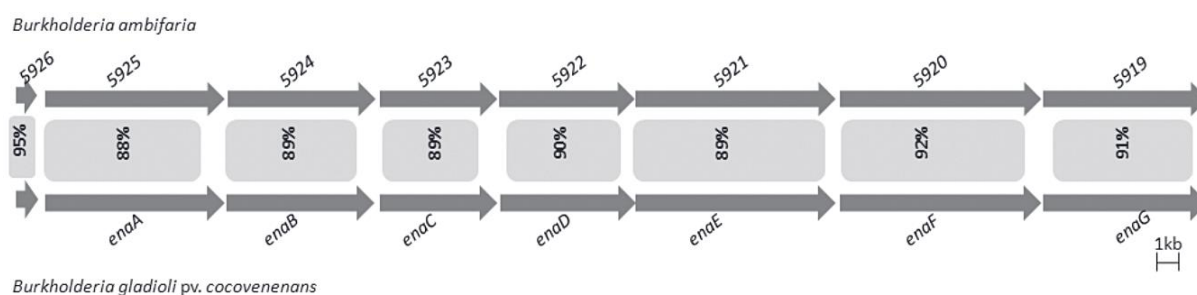


Figure 13 : Comparaison des clusters de gènes codant pour la biosynthèse des énycyloxines chez *B. ambifaria* AMMD et *B. gladioli* pv. *cocovenans*¹³

d) Formation d'analogues par ingénierie génétique

Malgré une activité biologique prometteuse, les énycyloxines n'ont jamais été considérées comme des agents thérapeutiques satisfaisants jusqu'à présent. Dès lors, la création de nouveaux analogues par ingénierie (ou génie) génétique pourrait permettre d'améliorer certaines propriétés biologiques, physico-chimiques et pharmacocinétiques en vue d'une application thérapeutique.

En 2019, l'équipe de Challis examina l'étape de condensation entre la chaîne principale des énycyloxines et le fragment DHCCA chez *B. ambifaria*.³⁷ Elle mit en évidence la capacité du domaine C, codé par le gène Bamb_5915, à accepter différents analogues de DHCCA. Les divers composés testés sont indiqués dans la **Figure 14** et varient en termes de taille de cycle, nombre d'insaturations, nombre et nature des substituants et stéréochimie. L'enzyme tolère une grande variété d'analogues cycliques et quelques analogues linéaires (**Figure 14a**) ayant tous en commun la présence du motif 1,3 entre un nucléophile (groupements amines, hydroxyles) et la fonction acide carboxylique. Ce motif est déterminant pour l'étape de condensation, en témoignent les composés représentés dans la **Figure 14b** qui n'ont pas été acceptés par l'enzyme pour le couplage. De plus, il a été démontré que l'enzyme était

capable de tolérer une variété de thioesters, les donneurs d'acyles. Ces résultats encourageants fournissent de nouvelles perspectives pour la création d'énacyloxines analogues portant non seulement un motif DHCCA modifié mais également une chaîne principale transformée à l'aide d'enzymes spécialisées.

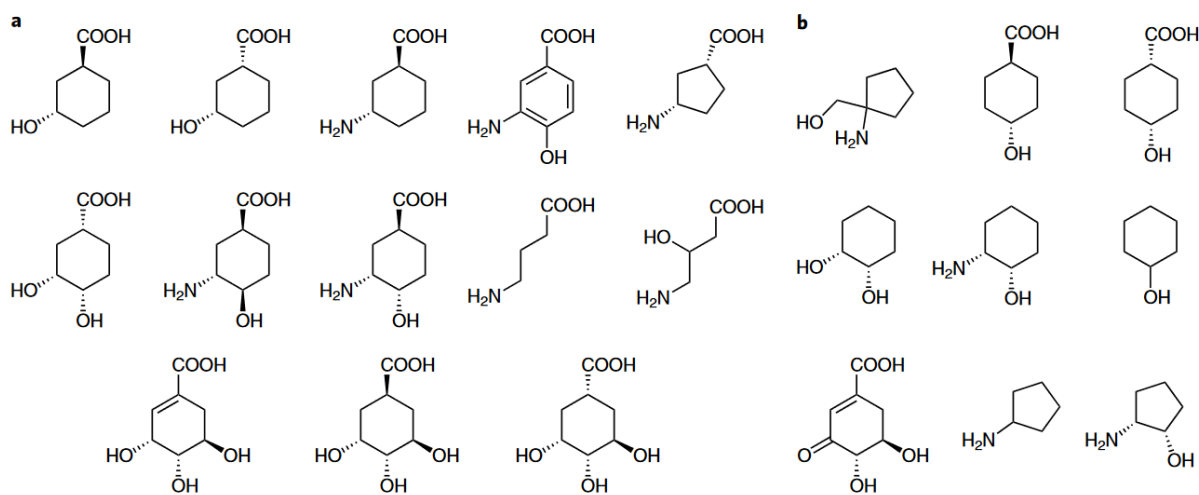


Figure 14 : Ensemble des dérivés du DHCCA testés sur l'enzyme codée par Bamb_5915³⁷

En 2020, une étude s'intéressa aux interactions entre les différentes chaînes polypeptidiques codées par le cluster de gènes responsable de la biosynthèse des énacyloxines chez *B. ambifaria*.⁴¹ Ces interactions régissent l'arrangement des modules et assurent le bon déroulement et la fidélité de la biosynthèse du polycétide. La communication à l'interface des chaînes polypeptidiques est assurée par des domaines de docking (DD) qui sont des séquences protéiques courtes situées aux extrémités C-terminales et N-terminales des polypeptides. Cette étude permet de déterminer l'ensemble des domaines de docking entre les polypeptides codés par les gènes Bamb_5925 à Bamb_5919. La compréhension des différentes interactions entre chaînes polypeptidiques ouvre de nouvelles possibilités concernant la formation d'analogues par génie génétique.⁴² Cette discipline tend à modifier la nature des domaines de docking existants afin d'obtenir de nouvelles PKS chimères générant des polycétides avec des fonctionnalités et une stéréochimie contrôlées. Cette stratégie prometteuse rencontre cependant des limites, liées notamment au transfert de l'intermédiaire polycétide d'un module à l'autre, et n'a pas été employée pour les énacyloxines jusqu'à présent.

Ensemble, ces approches offrent le potentiel de fournir une bibliothèque d'analogues d'énacyloxines. Cela permettrait de cerner davantage la relation structure-activité de cette famille d'antibiotiques et constituerait une étape importante dans leur développement en vue d'une future application thérapeutique.

⁴¹ F. Risser, S. Collin, R. Dos Santos-Morais, A. Gruez, B. Chagot, K. J. Weissman, *J. Struct. Biol.* **2020**, *212*, 107581–107596.

⁴² K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 203–230.

2) Précédents synthétiques

Ces dernières années, les énacyloxines ont fait l'objet d'études approfondies concernant leur activité antimicrobienne, leur mécanisme d'action et leur biosynthèse. A l'inverse, leur synthèse totale n'a suscité que très peu d'intérêt auprès des chercheurs. Seule l'équipe de Kiyota a proposé une série d'études synthétiques^{43,52,56,47}, entre 2011 et 2015, s'inscrivant dans la continuité de leurs travaux sur la détermination structurale des différentes énacyloxines. L'analyse rétrosynthétique imaginée pour l'énacyloxine IIa **1** repose sur un découpage en quatre fragments **A**, **B**, **C** et **D** de complexité similaire (**Schéma 11**). Dans cette partie nous présenterons les diverses voies de synthèses élaborées pour chacun des fragments.

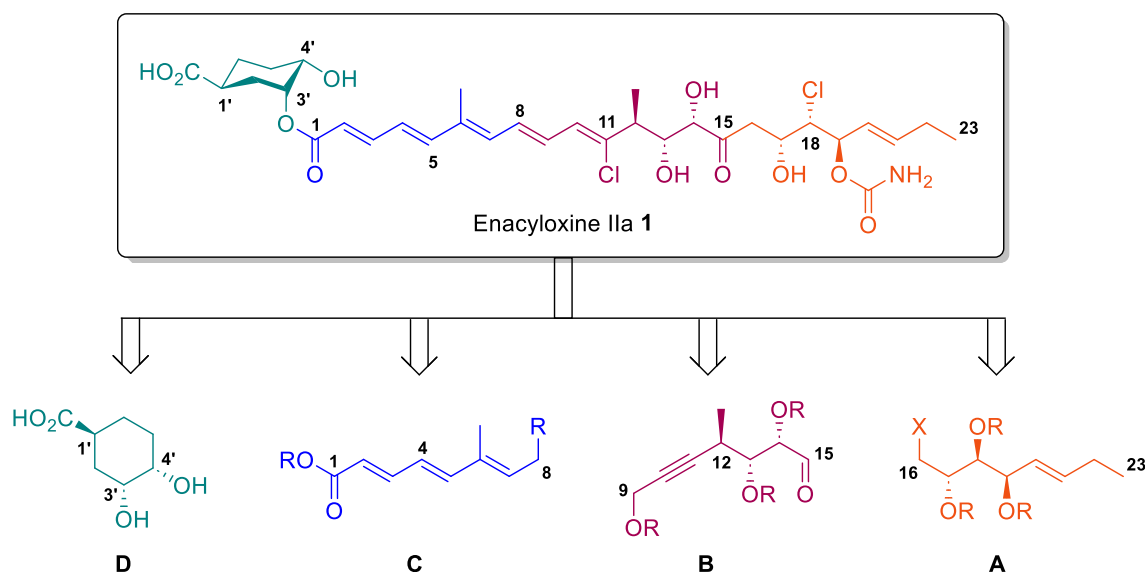


Schéma 11 : Analyse rétrosynthétique de l'énacyloxine IIa proposée par Kiyota

a) Synthèse du fragment C9-C15

i) *A partir de l'ester de Roche*

En 2011, une première voie de synthèse fut envisagée pour le fragment C9-C15 **27**.⁴³ L'objectif initial consistait à assembler ce fragment **B** avec les fragments **A** et **C** à l'aide d'une addition nucléophile et d'une réaction de Wittig, respectivement. Pour ce faire, Kiyota tira parti du pool chiral en choisissant le (*S*)-3-hydroxy-2-méthylpropionate de méthyle (ou ester de Roche, HIBA-Me), comme composé de départ, fournissant le centre stéréogène C12 du fragment **B**.

Le (*S*)-HIBA-Me **19** est tout d'abord converti en aldéhyde **21** par protection de l'alcool primaire sous forme d'éther de tétrahydropyranyle (THP), réduction de la fonction ester en alcool à l'aide

⁴³ H. Furukawa, H. Hoshikawa, W. Igarashi, M. Yaosaka, T. Yamada, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Heterocycl. Commun.* **2011**, *17*, 3–5.

d'aluminohydrure de lithium (LiAlH_4) et oxydation en aldéhyde (**Schéma 12**). De nombreux oxydants furent testés pour cette dernière étape tels que le périodinate de Dess-Martin (DMP), le chlorochromate de pyridinium (PCC), les conditions de Swern et celles de Parikh-Doering, mais tous provoquent l'isomérisation partielle du groupement méthyle en position 12.

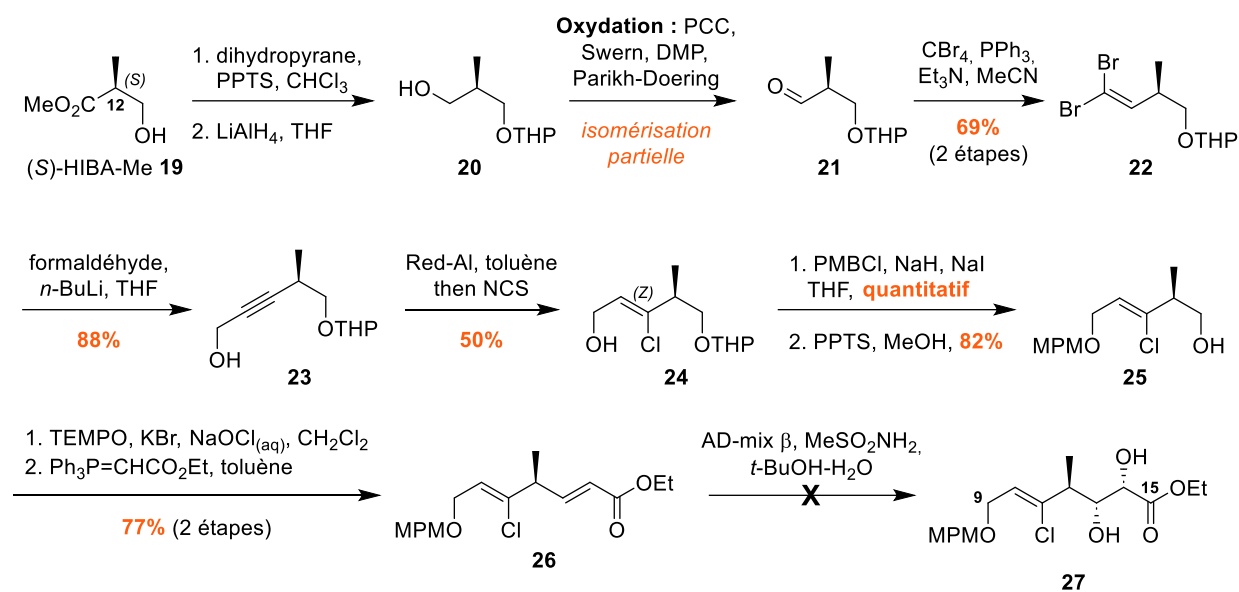


Schéma 12 : Première voie de synthèse du fragment C9-C15 à partir de l'ester de Roche

L'aldéhyde **21** est ensuite transformé en *gem*-dibromoalcène **22** par réaction de Corey-Fuchs, à l'aide de tétrabromométhane et triphénylphosphines.⁴⁴ Un traitement au *n*-butyllithium induit un échange halogène-métal, générant le carbenoïde correspondant, qui subit un réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell (FBW).⁴⁵ L'acétylure de lithium formé est finalement piégé par du formaldéhyde pour donner l'alcool propargylique **23**.

Par la suite, l'hydroaluminé de **23** en présence de Red-Al, suivi d'un traitement à la *N*-chlorosuccinimide (NCS), entraîne la formation du chlorure de vinyle (*Z*) **24** de façon diastéréosélective. Le composé **25** est généré par protection de l'alcool allylique à l'aide d'un groupement para-méthoxybenzyle (MPM) puis clivage du groupement THP en conditions acides. L'alcool libéré est ensuite oxydé en présence de TEMPO et transformé en ester α,β -insaturé **26** par réaction de Wittig. Pour finir, la dihydroxylation asymétrique de Sharpless envisagée pour générer les centres stéréogènes C13 et C14 occasionne un mélange complexe de composés.

Les difficultés rencontrées pour les étapes d'oxydation et de dihydroxylation en début et fin de synthèse conduisirent finalement à l'abandon de cette première stratégie.

⁴⁴ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 3769–3772.

⁴⁵ a) W. P. Buttenberg, *Liebigs Ann.* **1894**, 279, 324–337. b) P. Fritsch, *Liebigs Ann.* **1894**, 279, 319–323. c) H. Wiechell, *Liebigs Ann.* **1894**, 279, 337–344.

ii) A partir de D-(–)-tartrate de diéthyle

La deuxième voie envisagée commença avec le D-(–)-tartrate de diéthyle **28** fournissant deux des trois centres stéréogènes du fragment : C13 et C14.⁴³ L'objectif, cette fois-ci, était d'introduire le chlorure de vinyle plus tardivement dans la synthèse en s'intéressant tout d'abord à la triade C12-C14 - Me/-OH/OH de configuration *anti-syn*.

En s'inspirant de l'équipe de Uemura, le diéthyl tartrate est transformé en alcool **30** via huit étapes successives de protection du diol vicinal avec un acétal, réduction des fonctions esters en alcool, monosilylation du diol formé, oxydation de l'alcool libre restant en aldéhyde, addition de Me₂CuLi puis oxydation pour générer la méthylcétone et réaction de Wittig formant l'alcène terminal **29** (Schéma 13).⁴⁶ L'introduction diastéréosélective du groupement méthyle en position 12 est ensuite réalisée par hydroboration/oxydation à l'aide de 9-BBN et fournit l'alcool primaire attendu **30** avec un excès diastéréoisomérique de 78%. Ces premières étapes permettent d'installer les trois centres stéréogènes (C12,C13,C14) du fragment **B**.

Par la suite, l'alcool propargylique **31** est généré à partir de l'alcool **30** par oxydation de Swern, réaction de Corey-Fuchs, réarrangement de Fritsch-Buttenberg-Wiechell puis traitement au formaldéhyde, reprenant la précédente stratégie.^{44,45} Finalement, après protection de l'alcool propargylique à l'aide d'un groupement éthoxyéthyle (EE), clivage du groupement TBS et oxydation de l'alcool primaire C15 en aldéhyde, le fragment **B 32** attendu est obtenu.

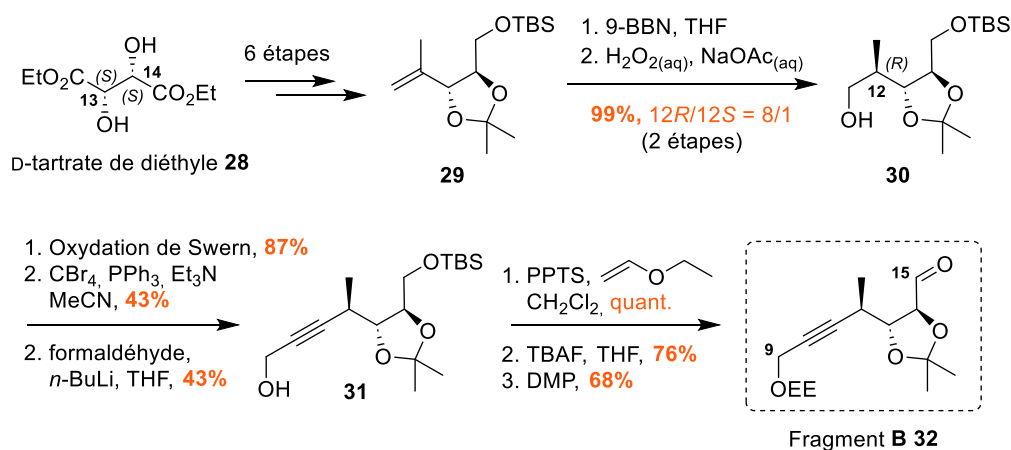


Schéma 13 : Synthèse du fragment C9-C15 à partir du D-tartrate de diéthyle

⁴⁶ K. Araki, K. Suenaga, T. Sengoku, D. Uemura, *Tetrahedron* **2002**, 58, 1983–1995.

iii) A partir du D-glycéraldéhyde

La faible reproductibilité de la précédente stratégie encouragea le développement de deux nouvelles voies de synthèse en 2015 pour les fragments C9-C15 et C10-C15 à partir du 2,3-O-isopropylidène-D-glycéraldéhyde **33**, un dérivé du D-glycéraldéhyde.⁴⁷

La première stratégie est initiée par une réaction d'oléfination de Wittig permettant de former diastéréosélectivement l'alcène (Z) **34** (Schéma 14). Après clivage de l'isopropylidène, l'alcène est soumis à une époxydation en présence de *m*-CPBA, dirigée par l'alcool C14 libéré, afin de générer de façon diastéréosélective le produit *syn*. Cette étape rend possible la création des deux centres stéréogènes manquants C12 et C13 pour le fragment **B**. Le diol est protégé de nouveau sous la forme d'un acétal **35** puis l'époxyde activé par le BF₃.OEt₂ est ouvert régiosélectivement par substitution nucléophile avec l'acétylure de lithium **36** selon la méthode de Yamaguchi.⁴⁸ Cette dernière étape génère le fragment C9-C15 **38** avec un rendement de 18% seulement, lié potentiellement à l'encombrement du groupement *tert*-butyldiphénylesilyle (TBDPS). Ce résultat peu satisfaisant encouragea la sélection d'un nouveau nucléophile, le TMS acétylène **37**, qui fournit le fragment C10-C15 **39** de façon régiosélective avec un rendement modéré de 40%.

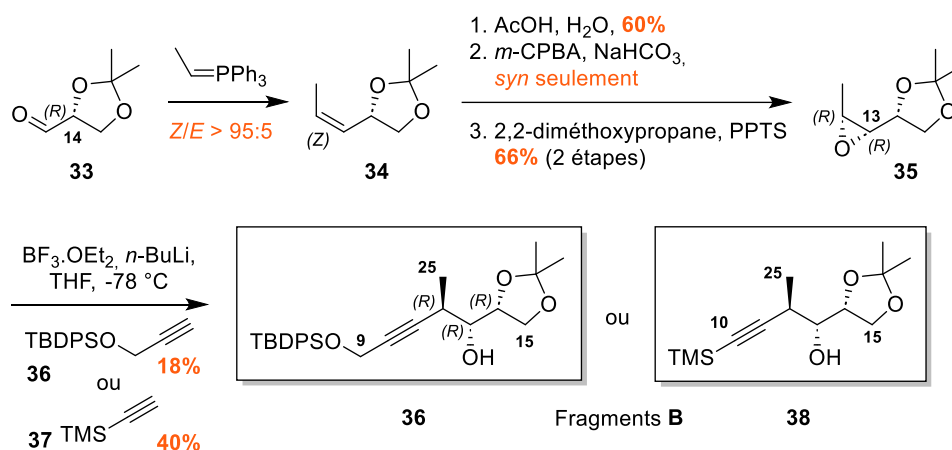


Schéma 14 : Synthèse des fragments C9-C15 et C10-C15 à partir du D-glycéraldéhyde

La dernière approche considérée pour la préparation du fragment **B** s'appuie sur une réaction de propargylation énantiosélective de Marshall, impliquant le dérivé du D-glycéraldéhyde **33** et le mésylate propargylique énantioenrichi **41** pour obtenir sélectivement l'alcool homopropargylique *anti* **45** (Schéma 15).⁴⁹ Le mésylate **41** est préalablement préparé en cinq étapes à partir de l'aldéhyde **40** par réaction de Corey-Fuchs et protection/déprotection des différents alcools. La réaction de Marshall consiste ensuite à convertir le composé **41** en l'allenylzinc chiral **44** par traitement avec un catalyseur au palladium(0) et phosphines en présence d'un excès de diéthylzinc *via* la formation d'un intermédiaire

⁴⁷ A. Saito, W. Igarashi, H. Furukawa, H. Hoshikawa, T. Yamada, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10*, 645–648.

⁴⁸ M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391–394.

⁴⁹ J. A. Marshall, N. D. Adams, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3812–3813.

allenyldipalladium **43** puis d'une étape de transmétallation Pd-Zn. Ces composés zinciques s'additionnent ensuite diastéréosélectivement sur l'aldéhyde **33** permettant l'obtention de l'alcool homopropargylique *anti* **45**. Cependant, aucun produit ne fut obtenu à partir de l'aldéhyde **33** ou de son dérivé **42**.

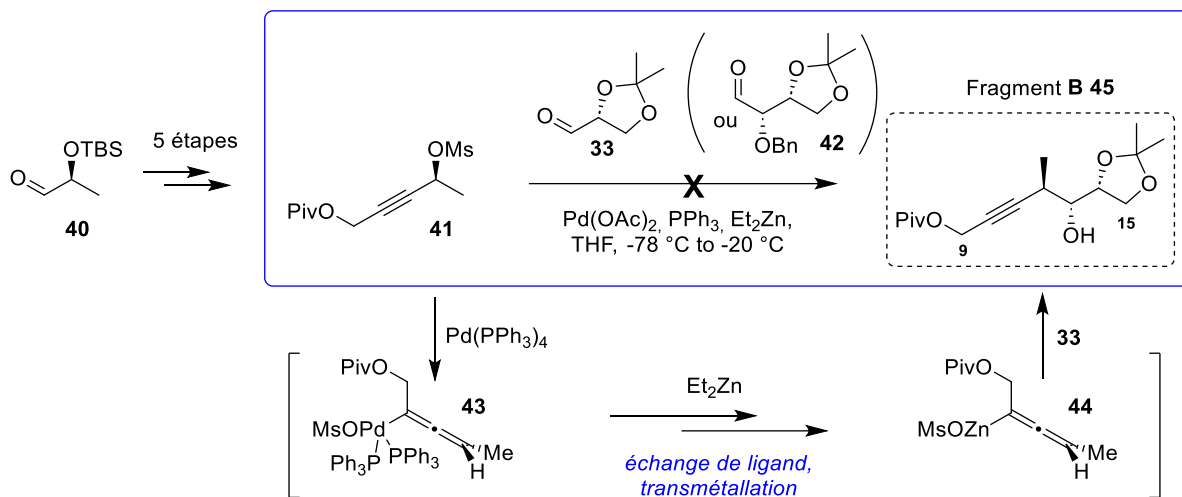


Schéma 15 : Synthèse du fragment C9-C15 par la méthode de Marshall

Un deuxième essai fut réalisé avec le composé mésylate **47** portant un groupement électrodonneur triméthylsilyle (TMS) moins encombrant que le groupement pivaloyle initial. Généré à partir de l'alcool **46** par dédoublement enzymatique,⁵⁰ le mésylate **47** est engagé dans le couplage de Marshall en présence de Pd(dppf)Cl₂ et d'iodure d'indium cette fois-ci (Schéma 16).⁵¹ De façon similaire au diéthylzinc, la réaction passe par un intermédiaire allenyldindium **48** qui s'additionne diastéréosélectivement sur l'aldéhyde **33** afin de former le fragment C10-C15 **39** comme seul isomère avec un rendement de 54%.

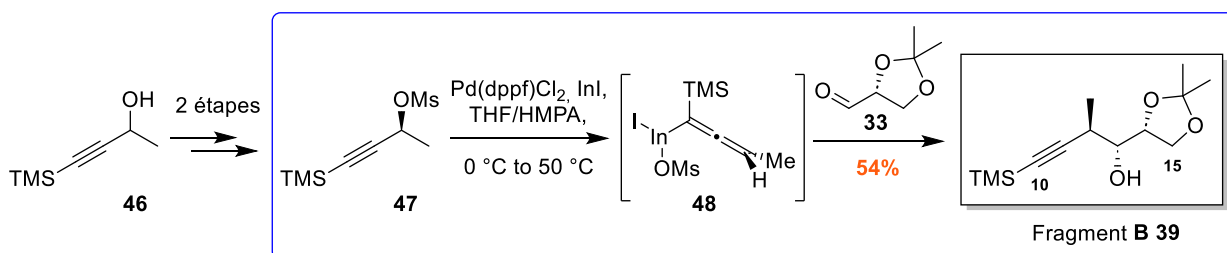


Schéma 16 : Synthèse du fragments C10-C15 par la méthode de Marshall

⁵⁰ J. A. Marshall, H. R. Chobanian, M. M. Yanik, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3369–3372.

⁵¹ J. A. Marshall, C. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 696–697.

b) Synthèse du fragment C16-C23

Une fois le fragment **B** en main, le fragment **A** C16-C23 fut construit comme partenaire nucléophile pour permettre l'assemblage de ces deux fragments par addition nucléophile. Pour la synthèse du fragment **A**, le réactif commercial D-arabinose **49** fut sélectionné comme composé de départ fournissant les trois centres stéréogènes attendus C17, C18 et C19.⁵²

La première voie de synthèse proposée commence par la protection sélective des alcools vicinaux *cis* (C17,C18) sous forme d'un isopropylidène **50a** (**Schéma 17**). La coupure oxydante du diol vicinal (C19,C20) suivie d'une hydrolyse basique fournissent le dérivé érythrose **51** correspondant. L'addition nucléophile du 1-butynyllithium génère ensuite un mélange de diastéréoisomères (19*R*/19*S*) **52a** séparables après réduction de l'alcyne en alcène (*E*) pour donner le fragment C16-C23 attendu **53a**. Néanmoins, la racémisation du centre stéréogène C19 lors de la deuxième étape ajoutée à la difficulté de séparation des isomères *R/S* lors de la dernière étape encouragea la recherche d'une nouvelle stratégie.

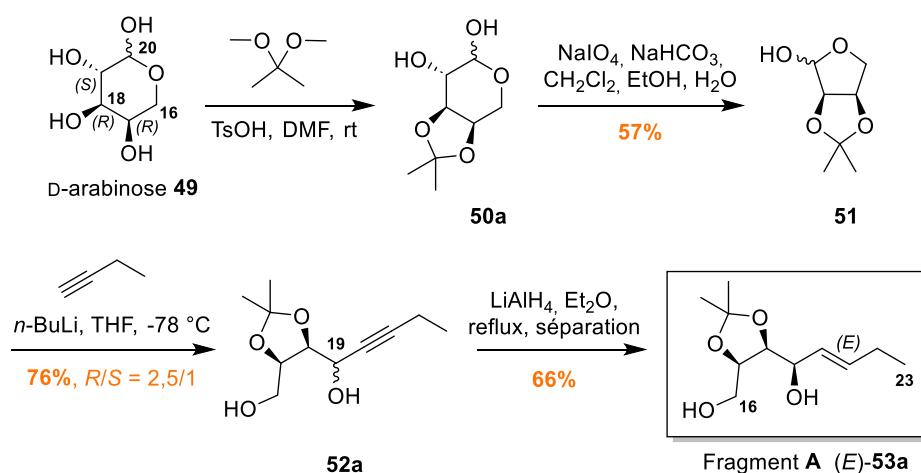


Schéma 17 : Première voie de synthèse pour le fragment A

La deuxième voie de synthèse envisagée repose sur une réaction d'oléfine Wittig impliquant différents analogues de l'hémiacétal **50a** obtenus par protection du groupement hydroxyle C19 (**Schéma 18**). De nombreuses conditions sont testées et les meilleurs résultats sont obtenus avec les conditions de Fitjer⁵³ fournissant les alcènes terminaux **54a**, **54b** avec des rendements de 78% et 70% respectivement et les alcènes substitués **53a** et **53c** avec des rendements de 70%, sous forme de mélanges de diastéréoisomères (*E/Z* = 1/1) inséparables cependant.

⁵² W. Igarashi, H. Hoshikawa, H. Furukawa, T. Yamada, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Heterocycl. Commun.* **2011**, *17*, 7–9.

⁵³ L. Fitjer, U. Quabeck, *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 855–864.

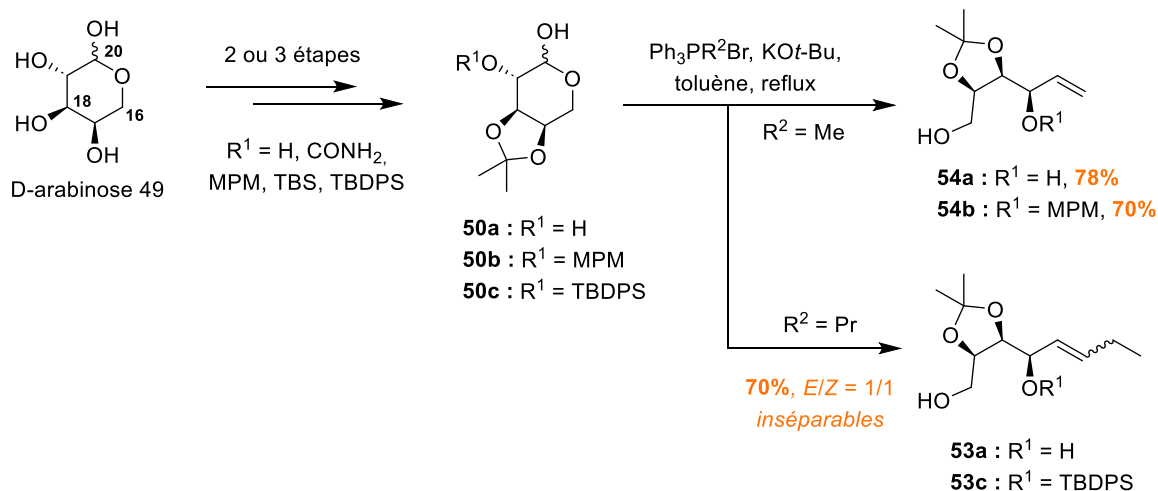


Schéma 18 : Réaction de Wittig avec différents analogues de 50a

La réaction de Wittig Horner⁵⁴ est également examinée à partir des lactones **55a** et **55b** obtenues par oxydation sélective de **50a** en présence d'iode⁵⁵ suivie de la protection de l'alcool C19 avec les groupements TBDPS et MOM (Schéma 19). Les oxydes de β -hydroxydiphénylphosphines **56a,b** résultent de l'attaque nucléophile de l'oxyde de diphénylpropylphosphine sur les composés **55a** et **55b** puis de la réduction des aldéhydes C20 en alcools à l'aide de NaBH_4 . Un traitement basique permet ensuite l'élimination du diphénylphosphinate (Ph_2PO_2^-) pour générer de façon diastéréosélective les alcènes (*E*) **57a** et **57b** avec des rendements de 10% et 54% respectivement. Par la suite, les deux alcools C17 et C18 sont différenciés à l'aide de quatre étapes successives d'activation de l'alcool primaire avec un groupement tosyle, clivage de l'acétal, formation de l'époxyde terminal C16-C17 et protection de l'alcool C18 avec un groupement 2-(triméthylsilyl)éthoxyméthyle (SEM). L'époxyde **58** formé est ensuite ouvert régiosélectivement à l'aide de bromure de magnésium pour générer la bromohydrine **59**. Finalement, deux fragments C16-C23 sont préparés sous forme de sels de phosphonium **60a** d'une part et *via* oxydation d'un intermédiaire phényl sulfide en phényl sulfone **60b** à l'aide de molybdate d'ammonium et peroxyde d'hydrogène d'autre part.

⁵⁴ A. D. Buss, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2307.

⁵⁵ A. J. Stewart, R. M. Evans, A. C. Weymouth-Wilson, A. R. Cowley, D. J. Watkin, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2667–2672.

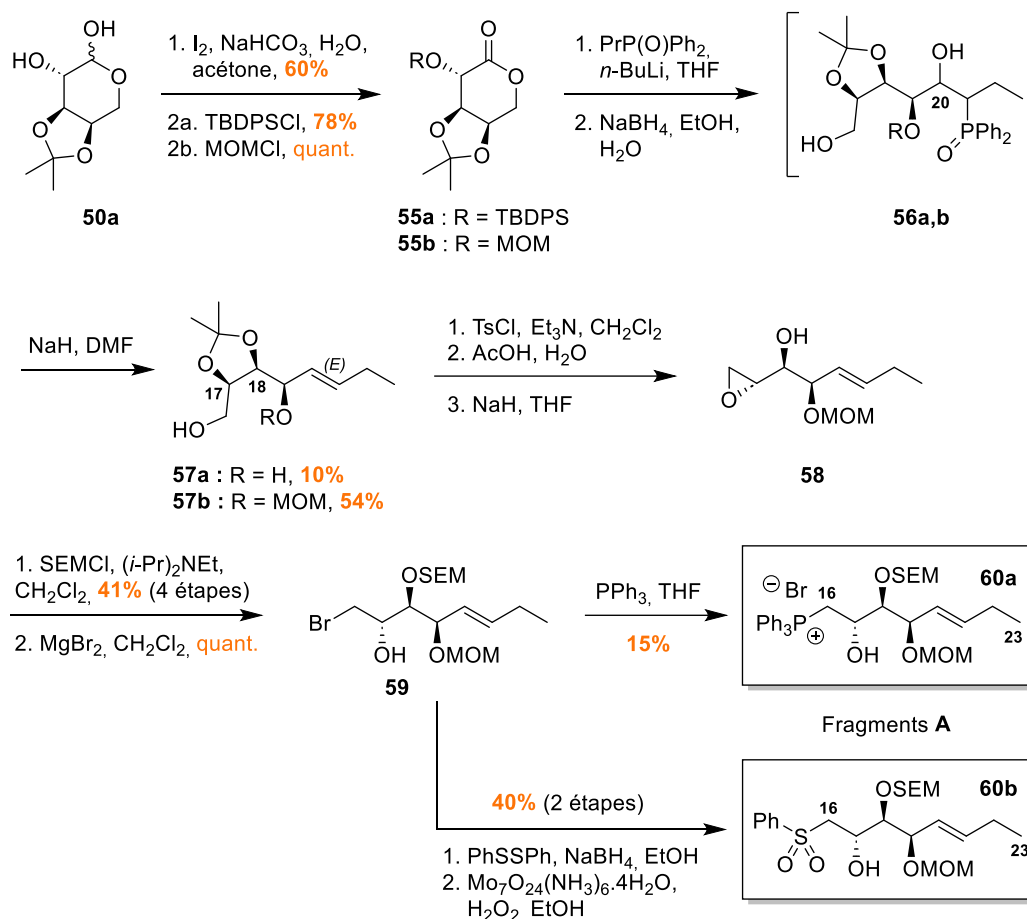
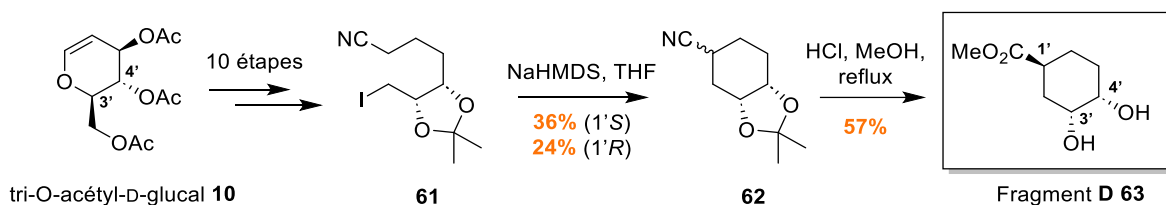


Schéma 19 : Synthèse des fragments A C16-C23

c) Synthèse du fragment cyclohexane C1'-C6'

Kiyota s'intéressa ensuite au fragment cyclohexane C1'-C6' **63**. Une première voie de synthèse avait été développée en 2001 à partir du tri-*O*-acétyl-D-glucal **10** pour déterminer la configuration absolue de ce motif (**Schéma 20**).^{15a} Cette stratégie souffrait néanmoins d'une efficacité et d'une sélectivité limitées puisqu'elle comptait 12 étapes dont une alkylation intramoléculaire clé fournissant un mélange de diastéréoisomères **62** (1*S*/1*R* = 3/2).


 Schéma 20 : Synthèse du fragment D 63 à partir du tri-*O*-acétyl-D-glucal

Une nouvelle stratégie fut publiée en 2014 reposant sur l'acide D-quinique **64** naturellement présent chez les végétaux et possédant de nombreuses ressemblances structurales avec le motif cyclohexane attendu.⁵⁶ Une première étape d'estérification, entre l'acide carboxylique C1' et l'alcool C5' et de protection du diol vicinal *cis* (C3',C4') en conditions acides dans l'acétone, génèrent la lactone **65** (Schéma 21).

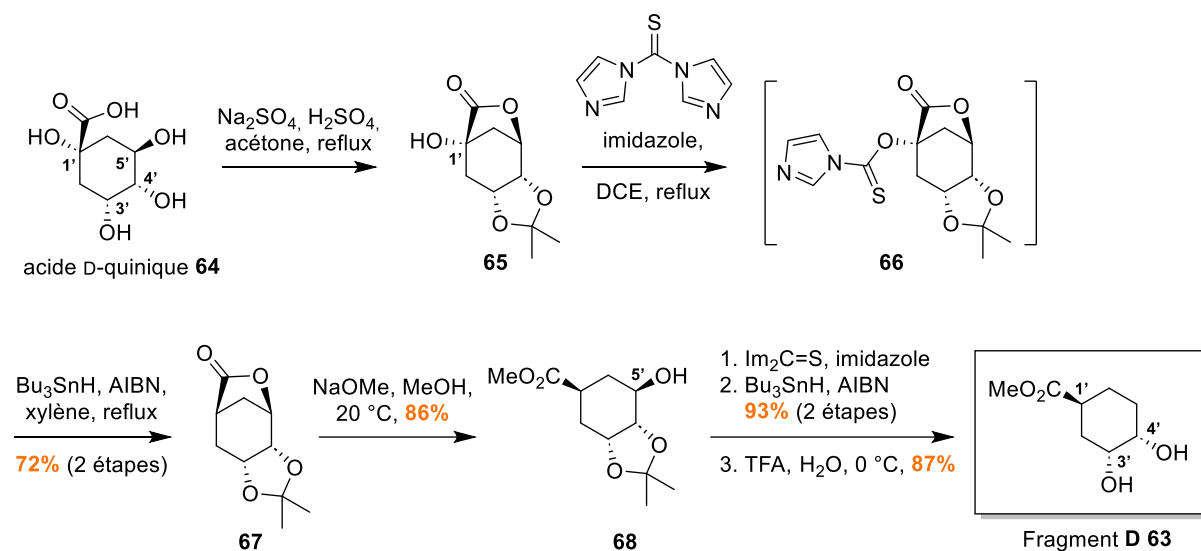


Schéma 21 : Synthèse du fragment **D 63** à partir de l'acide D-quinique

L'alcool tertiaire C1' est ensuite éliminé par désoxygénation de Barton McCombie avec un rendement de 72%.⁵⁷ Cette désoxygénation en deux étapes commence par la formation d'un intermédiaire thiocarbamate **66** et se poursuit par une réduction radicalaire à l'aide d'hydrure de tributylétain. La lactone **67** ainsi formée subit une transestérification en présence de méthanol de sodium aboutissant à l'ester méthylique **68**. Une seconde désoxygénation de Barton McCombie élimine le groupement hydroxyle C5' avec un rendement de 93% puis l'hydrolyse de l'acétal en condition acide fournit le fragment **D** C1'-C6' attendu **63**.

En somme, cette nouvelle voie de synthèse permet l'obtention du fragment cyclohexane C1'-C6' en 7 étapes à partir de l'acide D-quinique avec un rendement total de 55%. Cependant, il est important de remarquer que cette approche n'offre aucun moyen de différenciation des deux groupements hydroxyles pour l'étape d'estérification, ce qui rend l'utilisation de ce fragment difficile dans la perspective d'une synthèse totale.

⁵⁶ A. Saito, W. Igarashi, H. Furukawa, T. Yamada, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Biosci. Biotech. Biochem.* **2014**, *78*, 766–769.

⁵⁷ D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.

d) Synthèse du fragment polyénique conjugué C1-C8

En 2015, une stratégie fut proposée pour la construction du fragment polyénique **C** C1-C8.⁴⁷ La synthèse commence avec le *cis*-2-butène-1,4-diol **69** transformé en ester **71** par protection des alcools avec un groupement tétrahydropyrane (THP), clivage oxydant de l'alcène par ozonolyse puis réaction de Wittig avec l'ylure de phosphore **70** (**Schéma 22**).

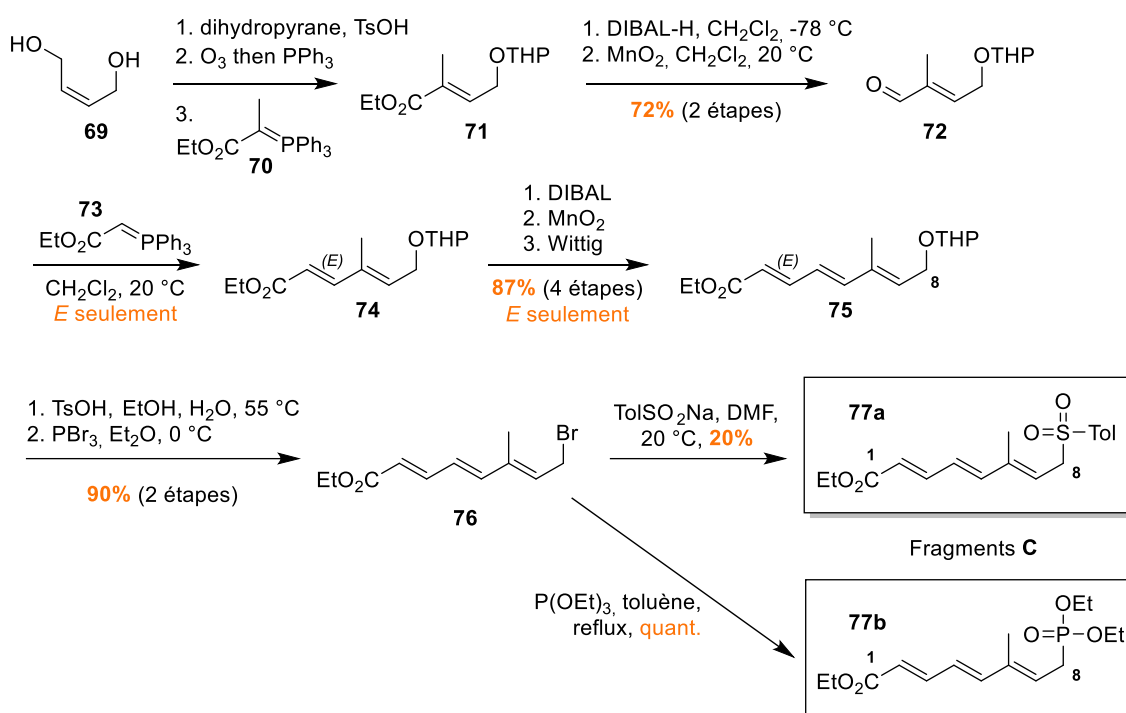


Schéma 22 : Synthèse des fragments **C** **77a** et **77b** à partir du *cis*-2-butène-1,4-diol **69**

L'ester conjugué **71** est réduit en alcool à l'aide de DIBAL-H puis réoxydé pour former l'aldéhyde α,β -insaturé **72**. Une seconde réaction de Wittig avec le composé **73** génère diastérosélectivement l'ester (*E*) **74**. La chaîne est ensuite allongée de deux carbones par le processus itératif de réduction, oxydation et réaction de Wittig pour obtenir le triène **75**. Après hydrolyse du groupement THP en conditions acides et bromation de l'alcool C8 libéré, deux fragments C1-C8 sont préparés. Un premier traitement de **76** à l'aide du *p*-toluènesulfonate de sodium aboutit à la sulfone **77a** avec de faibles rendements (20%). A l'inverse, le phosphite de triéthyle fournit le diéthylphosphonate **77b** de façon quantitative *via* une réaction de Michaelis-Arbuzov.⁵⁸

En définitive, les deux fragments polyéniques formés **77a** et **77b** représentent les composés nucléophiles intervenant dans l'addition nucléophile envisagée pour l'assemblage des fragments **B** et **C**.

⁵⁸ A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055.

e) Bilan

Entre 2011 et 2015, l'équipe de Kiyota est parvenue à synthétiser quatre fragments précurseurs des énacyloxines possédant l'ensemble des centres stéréogènes et le nombre de carbones attendus (**Schéma 23**). Cependant, aucune tentative d'assemblage de ces fragments n'a été rapportée depuis. D'après la rétrosynthèse proposée, des réactions d'estérification et d'additions nucléophiles devraient permettre d'assembler les fragments **D** à **C** puis **C** à **B** et **B** à **A** respectivement. D'autre part, diverses fonctionnalités sont manquantes sur les fragments existants telles que le motif pentaénique portant le chlorure de vinyle, le chlore en position C18 et le carbamate C19 voisin. De plus, la stratégie de synthèse du fragment cyclohexane **D** devra être reconsidérée puisqu'elle ne permet pas la différenciation des groupements hydroxyles C3' et C4' en vue d'un couplage régiosélectif avec le fragment **C**. En fin de compte, malgré les nombreux efforts de l'équipe de Kiyota, de nombreux défis synthétiques devront encore être relevés avant la mise au point d'une synthèse totale pour cette famille d'antibiotiques.

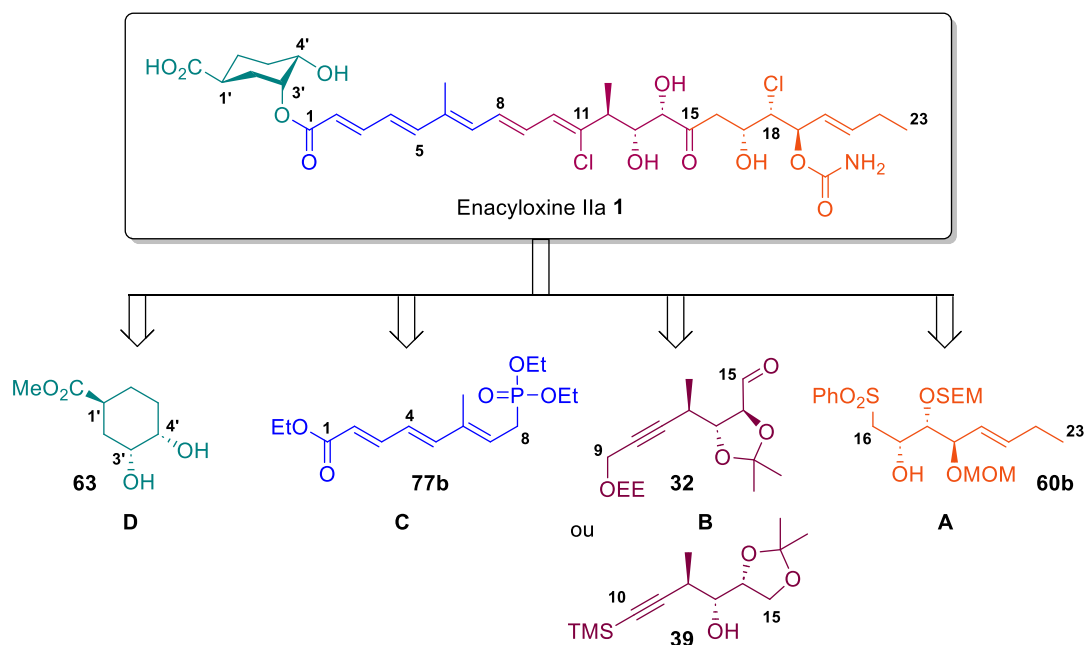


Schéma 23 : Différents fragments synthétisés par l'équipe de Kiyota

II. Stratégies de construction des chlorures de vinyle à partir d'alcynes appliquées à la synthèse de substances naturelles

Les chlorures de vinyle sont des substrats polyvalents et réactifs principalement employés comme intermédiaires de synthèse en chimie organique à échelle académique ou industrielle. Au cours des dernières années, les chlorures de vinyles sont devenus des partenaires de couplage métallo-catalysés aussi avantageux que leurs homologues bromés et iodés grâce au développement de nouveaux ligands.⁵⁹ Ils permettent notamment la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome à travers des réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition telles que les couplages de Suzuki-Miyaura,⁸¹ Buchwald-Hartwig,⁶⁰ Stille,¹²⁰ Negishi,¹²³ ou encore Sonogashira.⁵⁹

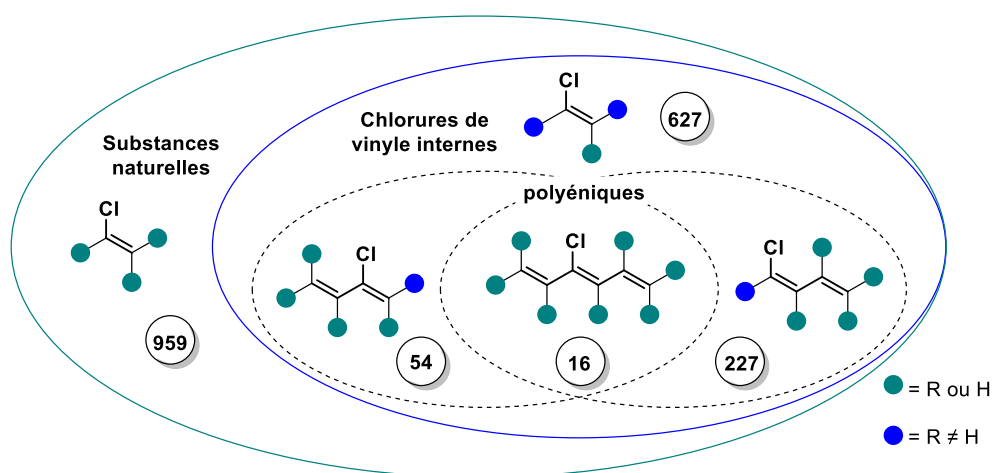


Schéma 24 : Répartition du motif chlorure de vinyle au sein des substances naturelles

Le motif chlorure de vinyle apparaît également dans une variété de substances naturelles complexes provenant principalement d'organismes marins et présentant des activités biologiques très diverses.⁶¹ Le Dictionnaire des Produits Naturels (de l'anglais Dictionary of Natural Products) recense plus de 950 dérivés portant un chlorure de vinyle : 627 d'entre eux possèdent des chlorures de vinyle internes au sein desquels 265 sont polyéniques (≥ 2 insaturations) (Schéma 24).⁶² Parmi ces composés naturels chlorés, nous pouvons citer les exemples de l'hatérumalide NA (ou oocydine A) **85**,⁷⁶ de l'aurantoside G **86**,⁶³ du macrolide laingolide B **87**,¹⁰² de l'acide pinnaïque **88**,^{131a} de la welwistatine⁶⁴

⁵⁹ Pour des revues voir : a) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176–4211. b) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.

⁶⁰ C. R. Venkat Reddy, S. Uргаonkar, J. G. Verkade, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4427–4430.

⁶¹ K. Naumann, *J. prakt. Chem.* **1999**, *341*, 417–435.

⁶² Dictionnaire des Produits Naturels : <https://dnp.chemnetbase.com/chemical/ChemicalSearch.xhtml?dswid=1910>

⁶³ A. S. Ratnayake, R. A. Davis, M. K. Harper, C. A. Veltri, C. D. Andjelic, L. R. Barrows, C. M. Ireland, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 104–107.

⁶⁴ K. Stratmann, R. E. Moore, R. Bonjouklian, J. B. Deeter, G. M. L. Patterson, S. Shaffer, C. D. Smith, T. A. Smitka, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9935–9942.

89 et de la spongistatine **165 90** connue pour son activité contre les lignées de cellules tumorales (**Figure 15**). Les chlorures de vinyle composent également de nombreuses molécules bioactives clés employées dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique telles que le clomifène® **91**, utilisé comme traitement contre l'infertilité d'origine ovulatoire, le sédatif placidy® **92**, le piclozotan **93** (SUN N4057), un candidat en étude préclinique pour le traitement de la maladie de Parkinson, ou encore l'herbicide Centurion® **94**.

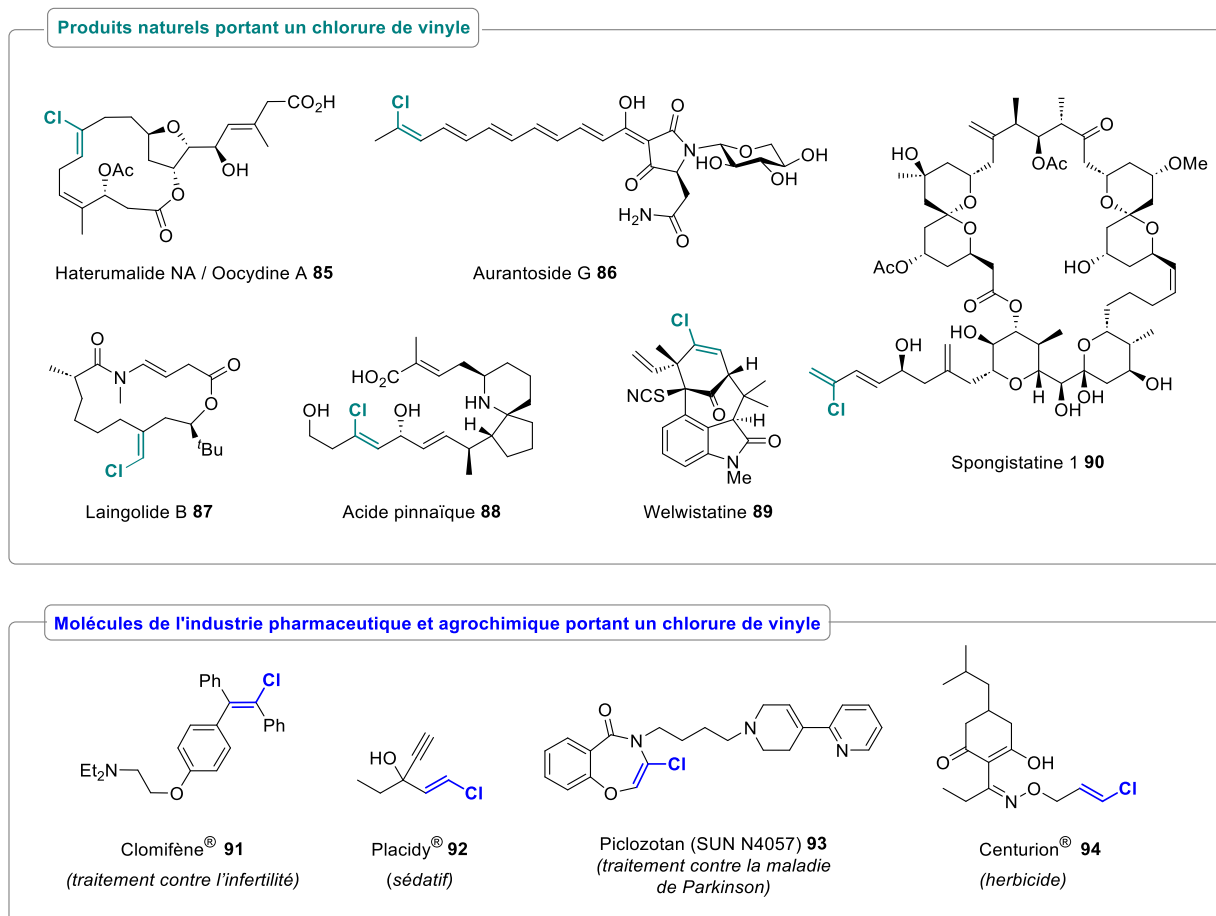


Figure 15 : Exemples de substances naturelles et synthétiques portant un motif chlorure de vinyle

L'intérêt croissant porté pour les chlorures de vinyle comme intermédiaires de synthèse de molécules plus complexes a entraîné le développement de nombreuses stratégies pour leur préparation en chimie organique. Parmi les méthodes classiquement employées nous pouvons citer les réactions d'oléfinations de Wittig (du type Stork-Zhao)⁶⁶ et de Takai⁶⁷ à partir des aldéhydes (**Schéma 25, A**), les différentes réactions d'addition sur les alcynes à partir de composés halogénés ou organométalliques (hydrochloration (**C**),⁶⁸ dihalogénéation¹⁴³ ou chlorométallation⁶⁹ puis couplage croisé (**D** et **E**) et hydro-

⁶⁵ G. R. Pettit, Z. A. Chicacz, F. Gao, C. L. Herald, M. R. Boyd, J. M. Schmidt, J. N. A. Hooper, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1302–1304.

⁶⁶ G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2173–2174.

⁶⁷ K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.

⁶⁸ R. C. Fahey, D. J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5555–5560.

⁶⁹ J.-E. Baekvall, Y. I. M. Nilsson, R. G. P. Gatti, *Organometallics* **1995**, *14*, 4242–4246.

⁷⁸ ou carbométallation¹⁰⁵ suivi d'une étape de chloration (**F**)), les réactions d'halogénations directes des cétones (**B**),⁷⁰ les dihalogénations des alcènes puis élimination (**G**)⁷¹ ou encore les échanges halogène-halogène (**E**) (rétro-Finkelstein).¹⁰⁶

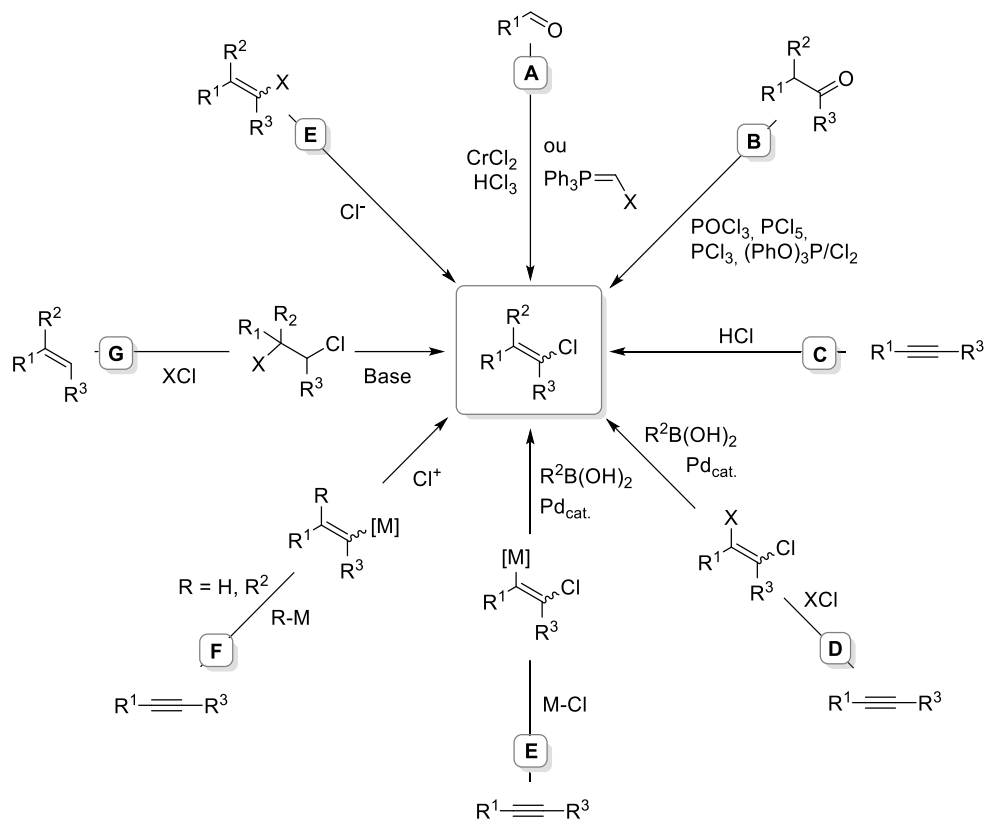


Schéma 25 : Exemples de méthodes utilisées en synthèse organique pour la préparation de chlorures de vinyle

Dans un contexte de synthèse totale, il est d'autant plus crucial de disposer de méthodologies efficaces, sélectives et reproductibles afin d'obtenir des oléfines chlorées hautement substituées. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons plus particulièrement aux différentes stratégies employées pour la construction de chlorures de vinyle à partir de systèmes acétyléniques, appliquées à la synthèse de produits naturels.

⁷⁰ a) T. Eszenyi, T. Timár, P. Sebök, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 827–828. b) A. Lilienkampf, M. P. Johansson, K. Wähälä, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3387–3390.

⁷¹ S. Lemaire-Audoire, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3346–3356.

A. Réactions d'hydrométallation de systèmes acétyléniques

Les réactions d'hydrométallation des alcynes sont l'une des méthodes couramment employées pour la formation de chlorures de vinyle en synthèse totale de substances naturelles. Elles décrivent l'addition régio- et diastéréosélective d'hydrures de métaux sur des systèmes acétyléniques pour générer des espèces vinyliques métallées (**Schéma 25, F**).⁷² Ces intermédiaires réagissent ensuite *in situ* par substitution nucléophile sur un donneur d'halogène électrophile (une source de chlore Cl⁺ dans ce cas), permettant le clivage de la liaison carbone(sp²)-métal et la libération du chlorure de vinyle attendu. Différents mécanismes et sélectivités sont observés pour cette première étape d'hydrométallation qui varient en fonction du métal employé, de la nature du substrat et des conditions de réaction. Dans cette partie nous examinerons les méthodes d'hydrométallation des triples liaisons C≡C utilisées en synthèse de substances naturelles en commençant par les hydroaluminations, pour finir par les hydrostannylation.

1) Hydroalumination

a) Réduction diastéréosélective d'alcool propargylique

De nombreuses synthèses totales ont exploité l'hydroalumination dirigée d'alcools propargyliques en présence d'un couple Red-Al/N-chlorosuccinimide (NCS) pour l'obtention du motif chlorure de vinyle. L'addition de l'hydrure d'aluminium sur l'alcyne entraîne la formation d'un intermédiaire vinylalane cyclique et réactif **96** qui subit une chloration électrophile par traitement avec de la NCS (**Schéma 26**). Cette méthode d'hydroalumination a l'avantage de générer régio- et diastéréosélectivement un alcool allylique chloré de géométrie (Z) puisqu'elle est dirigée par l'alcool propargylique initial. Cette stratégie fut appliquée à la synthèse de nombreuses substances naturelles chlorées tels que l'aurantoside G⁷³ **86**, l'*ent*-hatérumalide NA ester de méthyle⁷⁴ **100**, l'acide pinnaïque⁷⁵ **88** et l'halichlorine^{75b} **103** ainsi que le fragment C9-C15 **27** de l'énacyloxine IIa⁴³ **1** (**Schéma 12**) avec des rendements variant de 50 à 70% (**Schéma 27**).

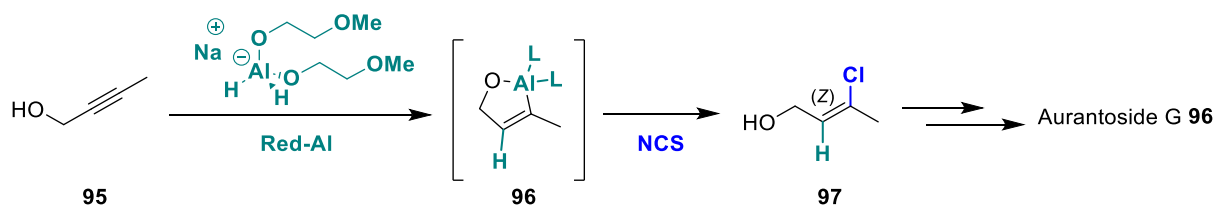


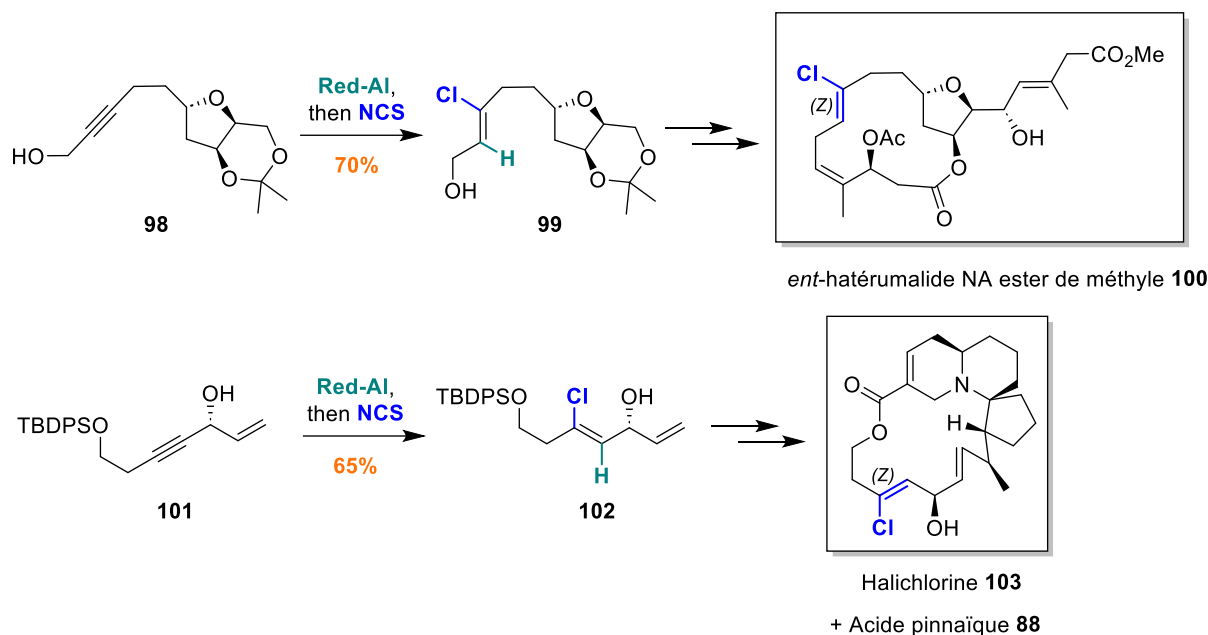
Schéma 26 : Formation de chlorures de vinyle par hydroalumination d'alcynes à l'aide de Red-Al/NCS

⁷² B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis* **2005**, 2005, 853–887.

⁷³ M. Petermichl, S. Loscher, R. Schobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10122–10125.

⁷⁴ Y. Gu, B. B. Snider, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4385–4388.

⁷⁵ a) S. Xu, H. Arimoto, D. Uemura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5746–5749. b) S. Xu, D. Unabara, D. Uemura, H. Arimoto, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 367–375.



b) Formation d'intermédiaires halovinylsilanes

Entre 2003 et 2017, une deuxième méthode d'hydroalumination fut employée en synthèse totale par l'équipe de Kigoshi pour la préparation de différents membres de la famille des hatérumalides, des polycétides cytotoxiques isolés de différents organismes marins tels que les Ascidies *Lissoclinum* sp., l'éponge *Ircinia* sp. ou encore la bactérie *Serratia marcescens*.⁷⁶ Les synthèses des hatérumalides NA^{77b} **85**, B^{77c} **111**, l'*ent*-hatérumalide NA ester de méthyle^{77a} **100**, ainsi que la bisélide E^{77d,e} **112** exploitent une approche similaire pour la formation du fragment commun **110** portant le motif chlorure de vinyle (**Schéma 28**).

Cette approche consiste à former intermédiairement des espèces ((*Z*)-1-halovinyl)silanes **106** à partir d'alcynes protégés par un groupement silylé **104**.⁷⁸ Deux méthodes différentes sont employées pour cela (**Schéma 28**). Dans un premier cas, les intermédiaires **106** sont accessibles par *trans*-hydroalumination du substrat **104** qui dirige l'addition du DIBAL-H sur la triple liaison C≡C à l'aide du groupement hydroxyle déprotégé. L'iodure de vinyle (*Z*) est ensuite généré par traitement avec du I₂ et reprotection de l'alcool primaire libre.⁷⁹ Dans le deuxième cas, l'alcool homopropargylique protégé **104** subit directement une *cis*-hydroalumination/halogénéation à l'aide de DIBAL-H puis de Br₂ ou I₂ et

⁷⁶ a) N. Takada, H. Sato, K. Suenaga, H. Arimoto, K. Yamada, K. Ueda, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6309–6312. b) G. Strobel, J.-Y. Li, F. Sugawara, H. Koshino, J. Harper, W. M. Hess, *Microbiol.* **1999**, *145*, 3557–3564.

⁷⁷ a) H. Kigoshi, M. Kita, S. Ogawa, M. Itoh, D. Uemura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 957–960. b) I. Hayakawa, M. Ueda, M. Yamaura, Y. Ikeda, Y. Suzuki, K. Yoshizato, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1859–1862. c) M. Ueda, M. Yamaura, Y. Ikeda, Y. Suzuki, K. Yoshizato, I. Hayakawa, H. Kigoshi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3370–3377. d) Y. Satoh, D. Kawamura, M. Yamaura, Y. Ikeda, Y. Ochiai, I. Hayakawa, H. Kigoshi, *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 1390–1392. e) I. Hayakawa, K. Suzuki, M. Okamura, S. Funakubo, Y. Onozaki, D. Kawamura, T. Ohyoshi, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5713–5716.

⁷⁸ G. Zweifel, W. Lewis, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2739–2744.

⁷⁹ S. Ma, F. Liu, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3829–3832.

gène l'isomère ((*E*)-1-halovinyl)silane **105**. Ce dernier est ensuite transformé en isomère (*Z*) attendu **106** par isomérisation radicalaire en présence de Et_3B^{80} ou de Br_2 ,⁷⁸ photo-induite dans le deuxième cas. Dans la plupart des voies de synthèses,^{77b-e} l'espèce ((*Z*)-1-halovinyl)silane **106** est ensuite assemblée à l'intermédiaire alkylborane **108**, obtenu par hydroboration de l'unité tétrahydrofurane **107**, *via* une réaction de couplage croisé ($\text{sp}^3\text{-sp}^2$) de Suzuki-Miyaura *B*-alkyle.⁸¹ Une dernière étape de chlorodésilylation inspirée des conditions de Tamao,⁸² à l'aide de NCS et de K_2CO_3 , génère le chlorure de vinyle de géométrie (*E*) attendu **110** avec un rendement de 58%. A partir de cet intermédiaire chloré, diverses hatérumalides (NA **85**, B **111**, *ent*-Na **100**) et bisélide (E **112**) ont pu être obtenues.

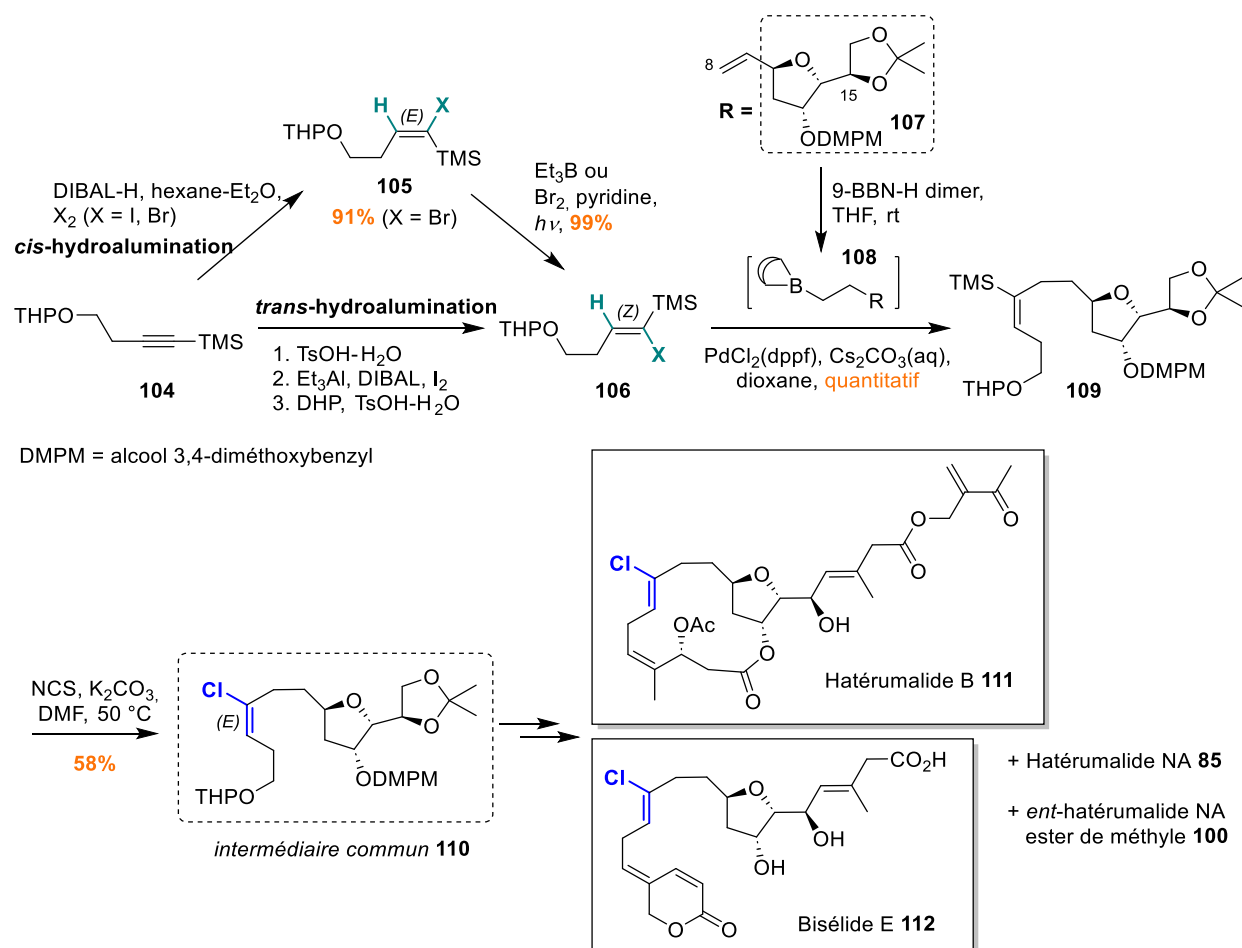


Schéma 28 : Formation de chlorures de vinyle *via* la formation d'intermédiaires halovinylsilanes

Soulignons que la méthode finalement utilisée par Kigoshi pour sa synthèse totale des bisérides A et E est le couplage de Suzuki-Miyaura entre alcènes *gem*-dichlorés et alkyle-9-BBN, selon un protocole élaboré au sein de notre laboratoire.^{83, 84a} Il est à noter que nous avons utilisé cette réaction pour la synthèse totale de l'oocydine A/hatérumalide NA **85**.^{84b}

⁸⁰ Y. Ichinose, S. Matsunaga, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 3155–3158.

⁸¹ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.

⁸² K. Tamao, M. Akita, K. Maeda, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1100–1106.

⁸³ a) I. Hayakawa, M. Okamura, K. Suzuki, M. Shimanuki, K. Kimura, T. Yamada, T. Ohyoshi, H. Kigoshi, *Synthesis* **2017**, 49, 2958–2970. b) I. Hayakawa, K. Suzuki, M. Okamura, S. Funakubo, Y. Onozaki, D. Kawamura, T. Ohyoshi, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5713–5716.

⁸⁴ a) F. Liron, C. Fosse, A. Pernolet, E. Roulland, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2220–2223. b) E. Roulland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3762–3765.

2) Hydrostannylation

L'hydrostannylation des alcynes est une approche couramment employée en synthèse totale de substances naturelles qui consiste à générer des espèces vinylstannanes intermédiaires engagées subséquemment dans la substitution nucléophile avec un donneur d'halogène électrophile pour former le motif chlorure de vinyle. L'hydrostannylation peut être de nature radicalaire ou conduite en présence de métaux de transition en quantité catalytique ou stoechiométrique. L'un des problèmes majeurs rencontré pour ce type de réaction est le contrôle de la régio- et stéréosélectivité de l'addition du composé stannique sur la triple liaison $C\equiv C$ qui dépend directement de la nature de l'alcyne, des substituants voisins ainsi que des conditions de réaction sélectionnées.

a) En conditions radicalaires

L'une des méthodologies les plus courantes pour l'addition de liaison H-Sn sur un alcyne est l'hydrostannylation en conditions radicalaires.^{72,85} Elle s'effectue selon un mécanisme radicalaire standard au cours duquel un radical trialkylétain, généré à partir d'hydrure d'étain et d'un initiateur radicalaire, s'additionne sur la triple liaison $C\equiv C$ **113** pour engendrer un mélange de deux radicaux vinylstannanes **114a** et **114b** (Schéma 29).⁸⁶ Cette première étape favorise la formation du régioisomère le plus stable, autrement dit, le radical vinylique le plus substitué **114a** (addition en position β pour les alcynes terminaux). La reprotonation des radicaux entraîne ensuite la création du produit d'addition α **115** ainsi qu'un mélange d'isomères du produit d'addition β . Concernant la stéréosélectivité, l'addition *anti* de H-Sn sur l'alcyne génère initialement l'isomère (*Z*) **116a** qui est en équilibre thermodynamique avec le diastéréoisomère (*E*) **116b** selon un mécanisme radicalaire d'addition-élimination. Ainsi, trois produits isomères vinylstannanes potentiels sont formés au cours de cette réaction dont la distribution varie en fonction de facteurs cinétiques et thermodynamiques.

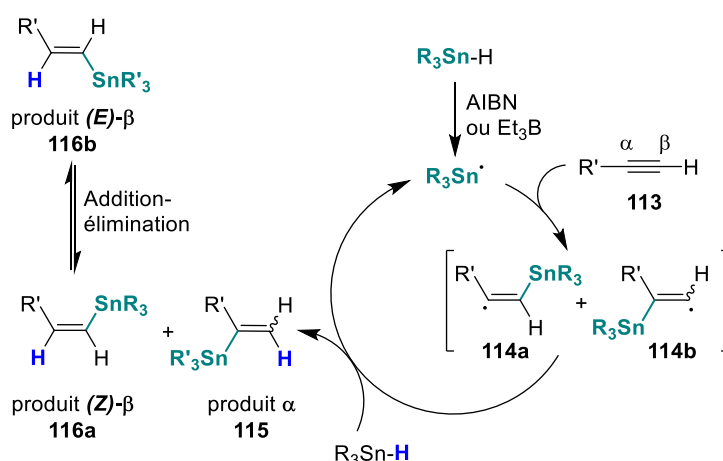


Schéma 29 : Mécanisme proposé pour l'hydrostannylation radicalaire d'alcynes terminaux⁸⁶

⁸⁵ A. J. Leusink, H. A. Budding, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *11*, 533–539.

⁸⁶ M. Alami, A. Hamze, O. Provot, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3437–3466.

Cette approche a été appliquée à la synthèse totale de nombreux analogues du phorboxazole A qui est une substance naturelle marine de structure complexe, isolée en 1995, et présentant une activité cytotoxique élevée.⁸⁷ Parmi les analogues synthétisés, le (*E*)-chloroalcénylphorboxazole A **121** possède un chlorure de vinyle terminal. Ce dernier a été conçu à partir de l'alcyne terminal **117** via une réaction d'hydrostannylation radicalaire en présence d'hydruure de tributylétain (HSnBu₃) et d'azobisisobutyronitrile (AIBN) (Schéma 30). Cette première étape fournit de façon régiosélective (autre régioisomère non observé) et stéréosélective (13:1, *E:Z*) le vinylstannane intermédiaire **119**. Ce dernier est successivement engagé dans un échange étain-chlore à l'aide de CuCl₂⁸⁸ pour libérer le chlorure de vinyle **120** avec une rétention de configuration et un rendement total de 64% sur deux étapes.

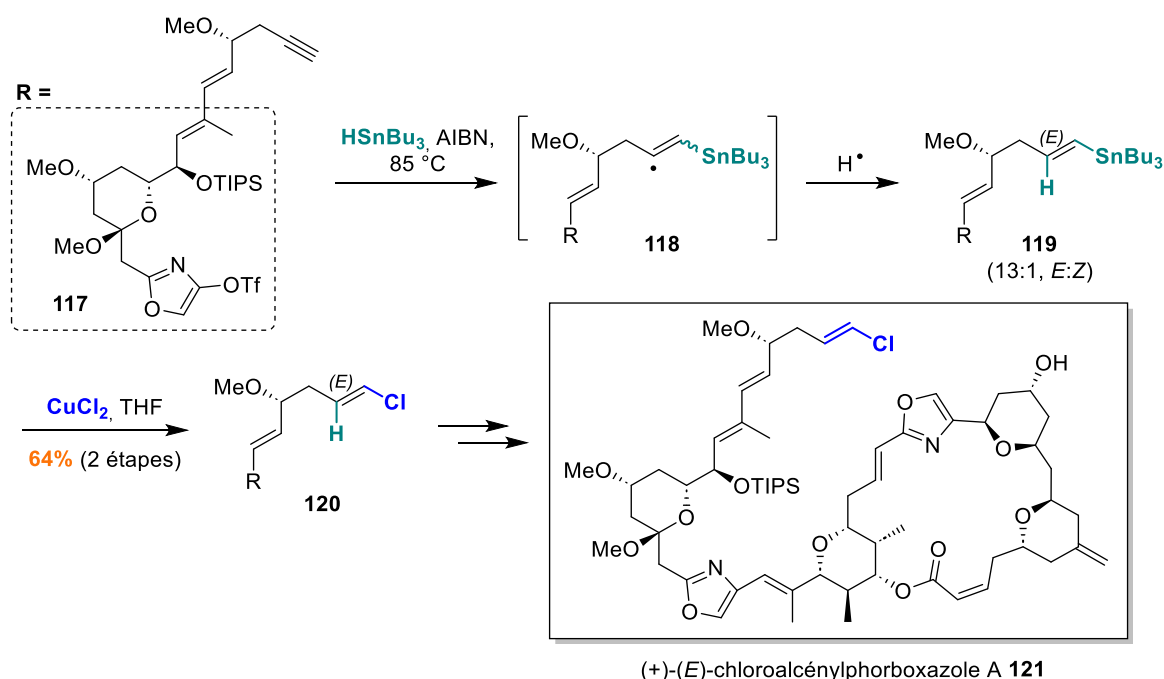


Schéma 30 : Synthèse du chlorure de vinyle par hydrostannylation en série phorboxazole

b) Via stannyllmétallation

La stannyllmétallation des alcynes est une autre approche d'hydrostannylation employée en synthèse totale qui se divise en deux catégories : les stannyllcuprations en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre et les stannyllmétallations catalysées par des métaux de transition.

i) Stannyllcupration

La stannyllcupration des alcynes est une méthode découverte par Piers en 1980 lorsqu'il étudiait la réaction d'addition conjuguée d'espèces (trialkylstannyll)cuprates **123** d'ordre inférieur, aussi connus

⁸⁷ P. A. Searle, T. F. Molinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8126–8131.

⁸⁸ a) T. Takeda, F. Kanamori, H. Matsusita, T. Fujiwara, *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 6563–6566. b) D. Madec, J.-P. Ferezou, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6661–6664.

sous le nom de réactifs de Gilman (de formule R_2CuLi), sur des esters propargyliques.⁸⁹ Ces composés stannylcuprates **123** ont l'avantage de transférer régiosélectivement le groupement trialkylstannyle au carbone β des systèmes carbonylés α,β -insaturés **122** (Schéma 31). La stéréosélectivité de ce type de réaction, quant à elle, peut être contrôlée expérimentalement pour générer préférentiellement les isomères (*E*)-**126** ou (*Z*)-vinylstannane **127**, en faisant varier un certain nombre de paramètres tels que la nature du réactif, le solvant, les conditions de réaction (température, temps) et les substituants sur l'ester propargylique.⁹⁰ Ainsi, un contrôle cinétique ($-100\text{ }^\circ\text{C}$) favorise la formation de l'isomère (*E*) tandis que l'isomère (*Z*) est le produit majoritairement obtenu sous contrôle thermodynamique ($-48\text{ }^\circ\text{C}$). D'après Piers, à basse température, l'espèce réactive **123** s'additionne de façon *syn* sur la triple liaison $C\equiv C$ pour fournir l'intermédiaire « cinétique » **124** qui est capable de se réarranger en allénoate **125** correspondant à plus haute température. La protonation de l'intermédiaire **124** (à l'aide de méthanol) fournit l'isomère (*E*) **126** tandis que celle de l'allénoate **125** engendre l'isomère (*Z*) **127**.

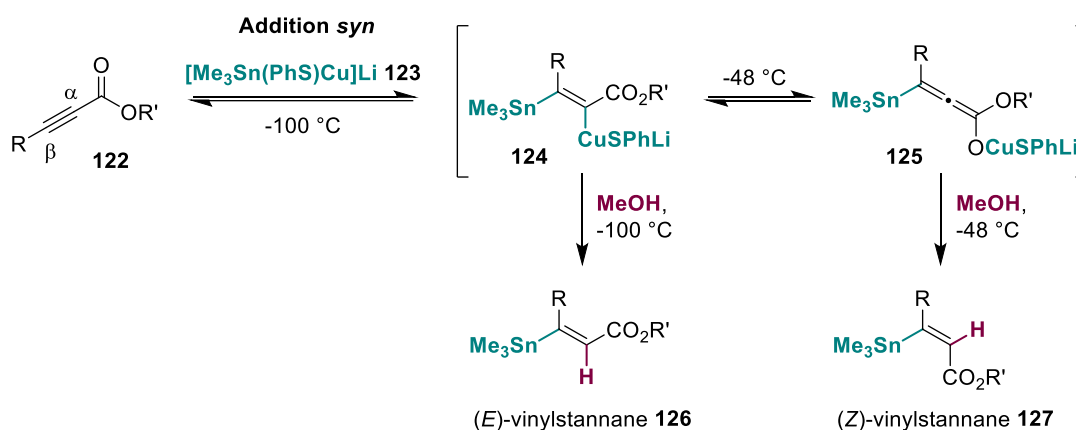


Schéma 31 : Principe de la réaction de stannylcupration des esters propargyliques en présence de l'espèce stannylcuprate **123**^{89,90a}

Ultérieurement, les cuprates de Lipshutz dits d'ordre supérieur (de formule $R_2Cu(CN)Li_2$), furent employés comme alternative aux cuprates de Gilman pour les réactions de stannylcupration d'esters propargyliques.^{91,92} Ils ont l'avantage de présenter une réactivité supérieure à ces derniers tout en conservant une régio- et stéréosélectivité similaire. Ils furent notamment employés pour la synthèse totale de deux métabolites secondaires : le bermudenynole **132**, isolée en 1982 d'une algue rouge appartenant au genre *Laurencia*,⁹³ et un analogue **136a** de la chrysophaentine A (Schéma 32, $R = Cl$), un antimicrobien extrait en 2010 de l'algue *Chrysophaeum taylori*.⁹⁴

⁸⁹ E. Piers, H. E. Morton, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4263–4264.

⁹⁰ a) E. Piers, J. M. Chong, H. E. Morton, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 363–380. b) E. Piers, T. Wong, K. A. Ellis, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2058–2064.

⁹¹ a) B. H. Lipshutz, R. S. Wilhelm, D. M. Floyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7672–7674. b) B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, S. H. Dimock, D. C. Reuter, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2065–2068.

⁹² E. Piers, R. D. Tillyer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5366–5369.

⁹³ J. H. Cardellina II, S. B. Horsley, J. Clardy, S. R. Leftow, J. Meinwald, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2675–2677.

⁹⁴ A. Plaza, J. L. Keffer, G. Bifulco, J. R. Lloyd, C. A. Bewley, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9069–9077.

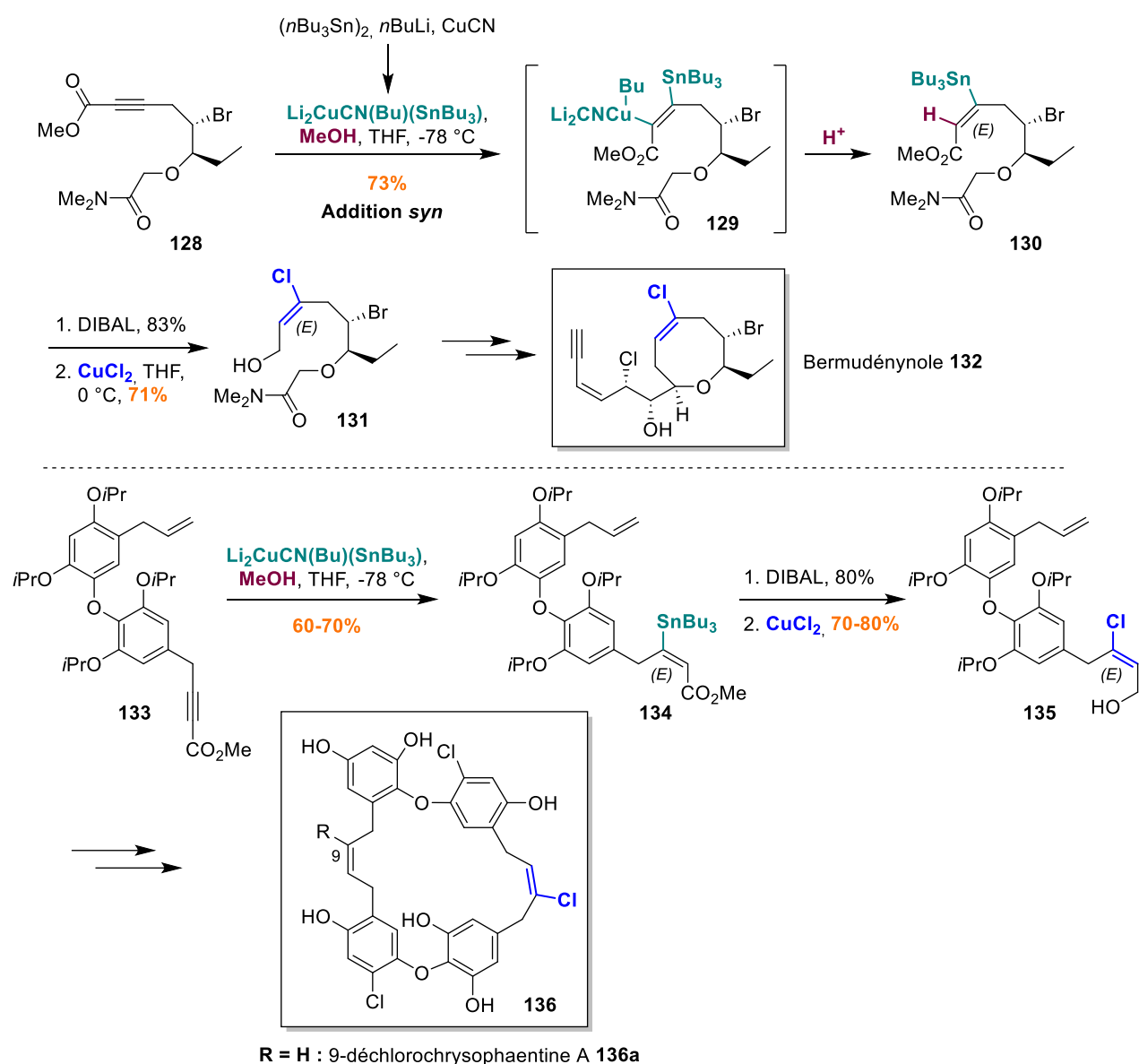


Schéma 32 : Synthèse de chlorures de vinyle (E) par stannylcupration

Les deux synthèses totales^{95,96} se sont inspirées des conditions de Pancrazi et Reginato pour l'étape de stannylcupration.⁹⁷ L'espèce réactive employée est le cyanocuprate $\text{Bu}_3\text{Sn}(\text{Bu})\text{CuCNLi}_2$ formé par transmétallation à partir de bis(tributylétain), de n-butyllithium et de cyanure de cuivre (I).^{91b} Dans chacun des cas, la réaction de stannylcupration se déroule sous contrôle cinétique (-78°C , présence de méthanol) de façon régio- et stéréosélective. L'addition *syn* du cyanocuprate sur les substrats **128** et **133** entraîne la formation des isomères (E)-vinylstannane **130** et **134** après hydrolyse. Une étape successive de chloration⁸⁸ en présence de CuCl_2 permet d'obtenir les chlorures de vinyle (E) attendus **131** et **135**, précurseurs respectifs de la bermudénynole **132** et de la 9-déchlorochrysophaentine A **136a**.

⁹⁵ G. Kim, T. Sohn, D. Kim, R. S. Paton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 272–276.

⁹⁶ C. R. Fullenkamp, Y.-P. Hsu, E. M. Quardokus, G. Zhao, C. A. Bewley, M. VanNieuwenhze, G. A. Sulikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16161–16166.

⁹⁷ a) J.-F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768–7780. b) G. Reginato, A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, A. Mordini, S. Pecchi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2129–2136.

ii) *Stannylmétallation catalysée par des métaux de transition*

La dernière approche d'hydrostannylation utilisée pour la formation de chlorures de vinyle en synthèse totale est la stannylmétallation des alcynes catalysée par des métaux de transition. Cette méthode d'hydrostannylation fut appliquée par Alois Fürstner lors de ces travaux sur les nannocystines A et Ax **143**, des cyclodepsipeptides, aux propriétés anticancéreuses, isolés en 2015 de myxobactéries du genre *Nannocystis* sp..⁹⁸ L'objectif était d'obtenir des analogues synthétiques de la nannocystine Ax **143** par fonctionnalisation d'un intermédiaire commun vinylstannane **141** avancé dans la synthèse.⁹⁹ Pour ce faire, Fürstner exploita une réaction clé de *trans*-hydrostannylation d'alcynes internes catalysée par un complexe de ruthénium en présence de Bu₃SnH.¹⁰⁰ Cette réaction a montré d'excellentes régio- et stéréosélectivités, notamment pour les alcynes portant un substituant protique à proximité de la triple liaison.

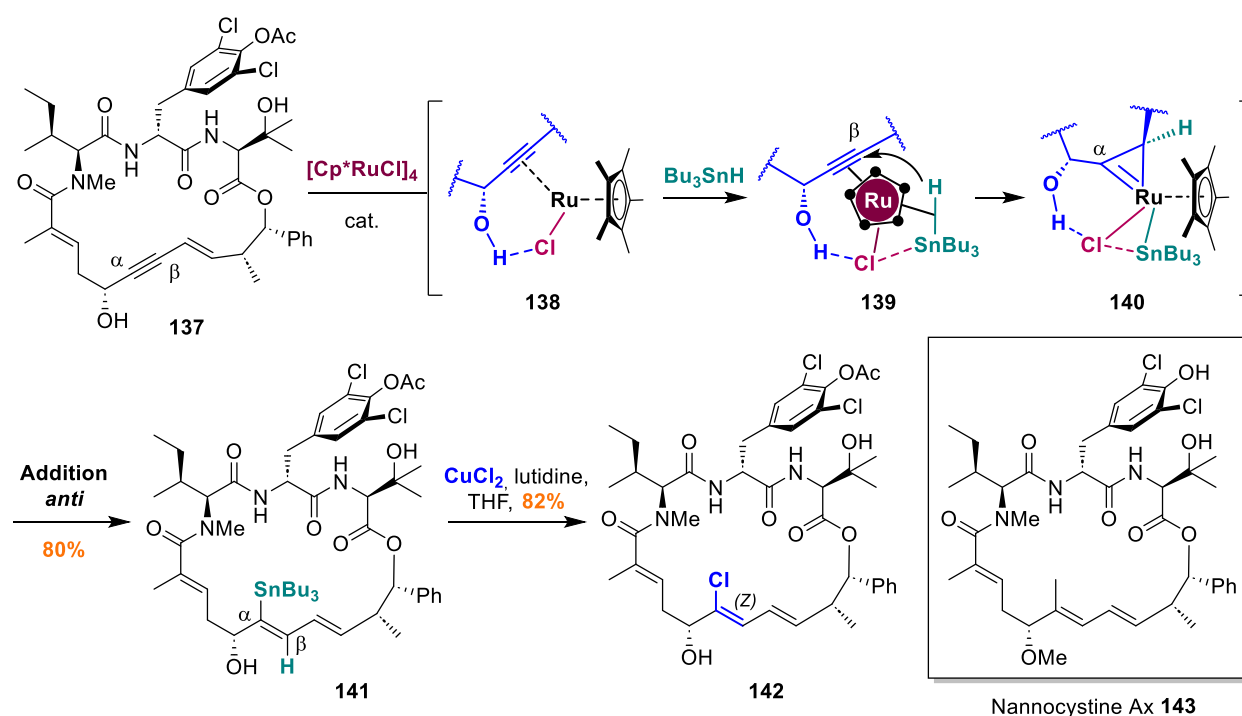


Schéma 33 : Mécanisme proposé pour la formation de chlorures de vinyle par *trans*-hydrostannylation d'alcynes dirigée par un groupement hydroxyle

⁹⁸ a) H. Hoffmann, H. Kogler, W. Heyse, H. Matter, M. Caspers, D. Schummer, C. Klemke-Jahn, A. Bauer, G. Penarier, L. Debussche, M. Brönstrup, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10145–10148. b) P. Krastel, S. Roggo, M. Schirle, N. T. Ross, F. Perruccio, P. Aspesi, T. Aust, K. Buntin, D. Estoppey, B. Liechty, F. Mapa, K. Memmert, H. Müller, X. Pan, R. Riedl, C. Thibaut, J. Thomas, T. Wagner, E. Weber, X. Xie, E. K. Schmitt, D. Hoepfner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10149–10154.

⁹⁹ Z. Meng, L. Soullart, B. Monks, N. Huwyler, J. Herrmann, R. Müller, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6977–6994.

¹⁰⁰ a) S. M. Rummelt, K. Radkowski, D.-A. Roşca, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5506–5519. b) D.-A. Roşca, K. Radkowski, L. M. Wolf, M. Wagh, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2443–2455.

Dans le cas des nannocystines, la triple liaison $C\equiv C$ de l'alcool propargylique **137** se coordine tout d'abord au centre métallique de l'espèce active $[Cp^*RuCl]$ (Cp^* = pentaméthylcyclopentadiényle) et agit comme un ligand donneur à 4 électrons (**Schéma 33**). La formation du complexe π **138** est assistée par la création d'une liaison hydrogène entre le groupement hydroxyle libre de **137** et l'unité $[Ru-Cl]$ polarisée, positionnant l'alcyne dans la sphère de coordination du ruthénium. La coordination consécutive de Bu_3SnH au centre métallique s'accompagne d'une nouvelle interaction entre le chlore et le groupement tributylétain et transforme l'alcyne en un ligand donneur à 2 électrons (**139**). La régiosélectivité de la réaction s'explique par les différentes interactions interligands et métal-ligand dans la sphère de coordination du complexe **139** qui guident l'addition de l'hydrure au carbone β de la triple liaison et celle du groupe Bu_3Sn- au carbone α . La stéréosélectivité, quant à elle, est dépendante de l'intermédiaire clé ruthénacyclopropène **140** qui entraîne l'addition *anti* du groupement stannyle par rapport à l'hydrure *via* une dernière étape d'élimination réductrice. Appliquée à la synthèse des nannocystines, cette stratégie fournit sélectivement le (*Z*)-vinylstannane **141** avec un rendement de 80%. Parmi les analogues synthétiques obtenus par fonctionnalisation de cet intermédiaire, une réaction de chlorodestannylation en présence de $CuCl_2$ généra le chlorure de vinyle (*Z*) **143** avec un rendement de 82%.⁸⁸

B. Autres stratégies de métallation des triples liaisons $C\equiv C$

Différentes approches de métallation des alcynes ont été employées en synthèse totale pour la préparation de chlorures de vinyle multisubstitués de façon hautement sélective. A l'instar des réactions d'hydrométallation, ces stratégies génèrent des intermédiaires vinylmétalliques qui peuvent être engagés successivement dans une étape d'halodémétallation, de couplage croisé ou de transmétallation. Dans cette partie, nous aborderons les réactions de carbométallation, chlorométallation et bismétallation appliquées à la synthèse de substances naturelles.

1) Réactions de carbométallation

a) Séquence de carbocupration/rétro-Finkelstein

En 2016, l'équipe d'Evano¹⁰¹ publia la synthèse du fragment C1-C9 de la laingolide B **87**, un macrolide isolé en 2010 de la cyanobactérie marine *Lyngbya bouillonii*.¹⁰² Le motif chlorure de vinyle disubstitué est introduit à l'aide d'une séquence de carbocupration/iodation électrophile suivi d'un échange halogène-halogène. La synthèse est initiée par l'alcyne terminal énantioenrichi **144**, ayant une configuration absolue arbitraire, étant donné que la stéréochimie de la laingolide B **87** n'avait pas encore été établie à ce moment-là (**Schéma 34**). **144** est soumis à une première étape de carbocupration au cours de laquelle l'organocuvreux **146**, dérivé de l'organomagnésien ω -alcoolate **145**,¹⁰³ réalise une addition *syn* sur la triple liaison $C\equiv C$ pour former l'intermédiaire alcénylcuvreux **147** de façon régio- et

¹⁰¹ A. Nitelet, K. Jouvin, G. Evano, *Tetrahedron* **2016**, 72, 5972–5987.

¹⁰² S. Matthew, L. A. Salvador, P. J. Schupp, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Nat. Prod.* **2010**, 73, 1544–1552.

¹⁰³ G. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3013–3014.

stéréosélective.¹⁰⁴ La chloration électrophile en présence de *N*-chlorosuccinimide (NCS)¹⁰⁵ initialement envisagée échoua et favorisa la formation du sous-produit de dimérisation oxydante **150**. L'iodation électrophile, en revanche, généra l'iodure de vinyle (*E*) **148** attendu avec un rendement total de 50%.

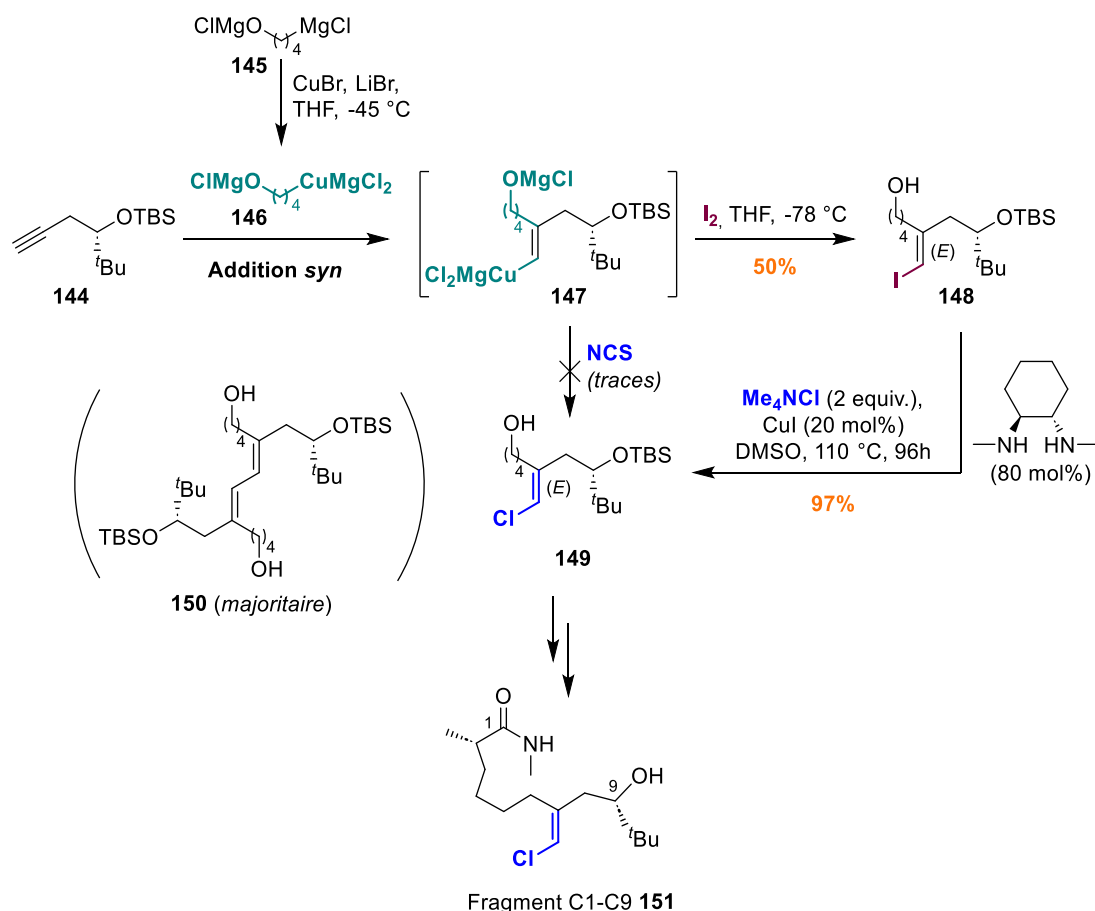


Schéma 34 : Formation de chlorures de vinyle disubstitués par carbocupration/rétro-Finkelstein

Pour l'étape suivante de chlorodéiodation, Evano appliqua la réaction clé de rétro-Finkelstein vinylique catalysée par un complexe de cuivre, mise au point dans son laboratoire.^{101,106} Cet échange halogène-halogène permet de transformer les iodures de vinyle en leurs homologues chlorés ou bromés qui sont plus contraignants à préparer de façon stéréosélective. Cette transformation est réalisée sous contrôle thermodynamique (100 °C), l'équilibre étant déplacé vers la formation de l'halogénure de vinyle le plus stable, comme l'attestent les énergies de liaison suivantes : $D^{\circ}_{298}(\text{C}-\text{Cl}) = 395 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} > D^{\circ}_{298}(\text{C}-\text{Br}) = 318 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} > D^{\circ}_{298}(\text{C}-\text{I}) = 253 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Cette réaction nécessite une combinaison d'iodure de cuivre(I), d'un ligand diamine secondaire *N,N*-bidentate (*trans*-*N,N'*-diméthylcyclohexane-1,2-diamine) et de chlorure de tétraméthylammonium (Me_4NCl) comme source de chlore. En appliquant cette méthodologie à l'iodure de vinyle disubstitué **148**, ce dernier a pu être converti en chlorure de

¹⁰⁴ a) J. F. Normant, M. Bourgain, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 2583–2586. b) J. F. Normant, G. Cahiez, C. Chuit, J. Villieras, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 77, 269–279.

¹⁰⁵ A. B. Levy, P. Talley, J. A. Dunford, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 3545–3548.

¹⁰⁶ a) A. Nitelet, G. Evano, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1904–1907. b) G. Evano, A. Nitelet, P. Thilmany, D. F. Dewez, *Front. Chem.* **2018**, 6, 114.

vinyle (*E*) attendu **149** avec un rendement de 97% et une rétention totale de la configuration de l'alcène. Des transformations additionnelles permirent de générer le fragment C1-C9 **151** de la laingolide B **87**.

Cette réaction clé de rétro-Finkelstein vinylique fut également appliquée à la préparation d'autres substances naturelles de structure complexe telles que les dérivés de l'acide cholique **153** et du glucose péricacétylé **155**, obtenus avec des rendements modérés de 48% et 60% respectivement (**Schéma 35**).^{101,106a}

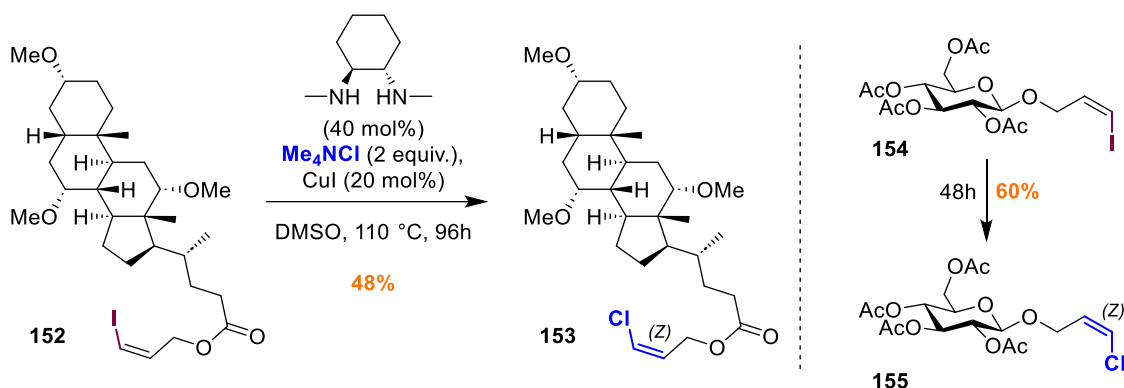


Schéma 35 : Application de la réaction de rétro-Finkelstein vinylique sur des dérivés de substances naturelles

b) Allylzirconation d'alcynes

Isolées en 2012 à partir de la cyanobactérie marine *Oscillatoria* sp., les coibacines A-D sont des métabolites secondaires dotés d'une activité anti-inflammatoire et antileishmanienne sélective.¹⁰⁷ Leur structure comprend une lactone α,β -insaturée à six chaînons, liée à une chaîne lipophile qui se termine par un chlorure de vinyle pour les coibacines C et D. La synthèse totale de la coibacine D **163** fut accomplie en 2016 par l'équipe de Kotora.¹⁰⁸

La formation sélective du motif 1-chloro-1,4-pentadiène repose sur une réaction d'allylzirconation entre l'alcyne **156** et l'alcool allylique **157** tous deux protégés par des groupements triméthylsilyles (**Schéma 36**).¹⁰⁹ L'espèce réactive employée est le diéthylzirconocène (Cp_2ZrEt_2 , Cp = cyclopentadiényle), formé par transmétallation à partir du dichlorure de zirconocène en présence de bromure d'éthylmagnésium. Un premier intermédiaire zirconacyclopentène **158** est généré par couplage régio- et stéréosélectif (addition *syn*) du 1-triméthylsilylpropyne **156** et de l'éther allylique **157**. **158** évolue ensuite vers la formation du composé α -silyl-alcénylzirconium **159**. Cette étape est suivie par l'hydrolyse du zirconocène libérant sélectivement le (*E*)-1,4,-pentadiène silylé **160** avec un rendement modéré de 54%. Ce résultat s'explique en partie par la difficulté de séparation du produit formé, dûe à sa volatilité. Les régio- et stéréosélectivités de cette réaction sont influencées par les effets électroniques du groupement TMS encombré en position α du zirconocène.

¹⁰⁷ M. J. Balunas, M. F. Grosso, F. A. Villa, N. Engene, K. L. McPhail, K. Tidgewell, L. M. Pineda, L. Gerwick, C. Spadafora, D. E. Kyle, W. H. Gerwick, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3878–3881.

¹⁰⁸ K. Kolská, M. Ghavre, M. Pour, S. Hybelbauerová, M. Kotora, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 646–651.

¹⁰⁹ N. Suzuki, D. Y. Kondakov, M. Kageyama, M. Kotora, R. Hara, T. Takahashi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4519–4540.

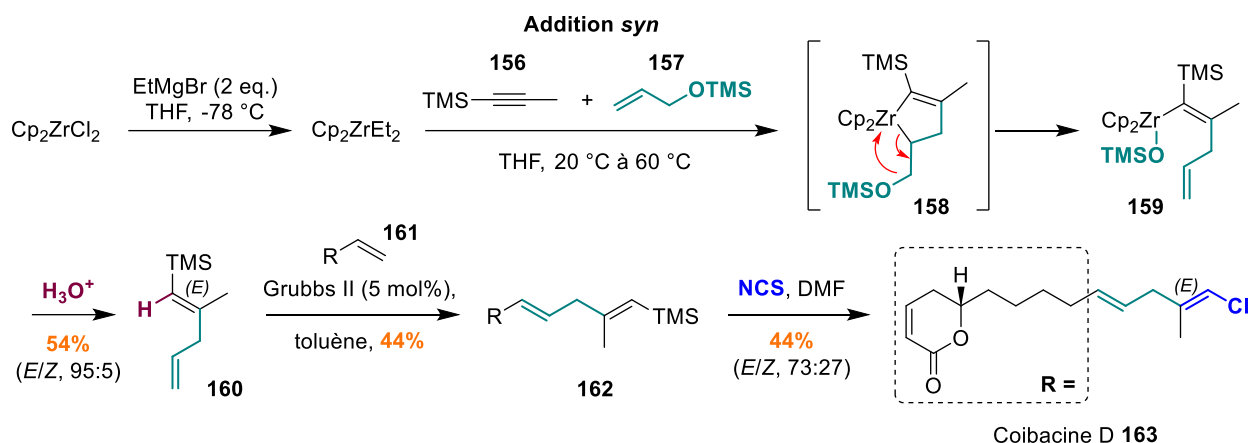


Schéma 36 : Synthèse de chlorures de vinyle par réaction d'allylzirconation puis chlorodésilylation

La réaction de métathèse croisée¹⁸³ entre le triméthylsilylpenta-1,4-diène **160** et la lactone **161** génère ensuite le vinylsilane **162** qui est engagé successivement dans une chlorodésilylation en utilisant les conditions de Tamao.⁸² La coibacine D **163** est finalement obtenue avec un rendement de 44% et une isomérisation partielle du chlorure de vinyle ($E/Z = 73:27$) liée à cette dernière étape de chloration électrophile.

2) Réactions de chlorométallation

a) Chloroallylation d'alcynes initiée par une étape de chloropalladation

Comme évoqué précédemment, la famille des macrolactones hatérumalides/bisélidés a fait l'objet de nombreuses études en synthèse totale, y compris celle menée dans notre laboratoire.⁸⁴ La majorité d'entre elles repose sur une séquence d'hydroalumination/chloration pour la construction du chlorure de vinyle C7-C8 de géométrie (*Z*) à l'aide de Red-Al ⁷⁴ ou de DIBAL-H ⁷⁷ (Schémas 27, 28). En 2005, l'équipe de Hoye rapporta la première synthèse totale de l'hatérumalide NA (oocydine A) **85** ainsi qu'une nouvelle approche pour la formation du chlorure de vinyle basée cette fois-ci sur une étape clé de chloroallylation catalysée par un complexe de palladium.¹¹⁰ Hoye adapta la réaction de codimérisation des alcynes terminaux et halogénures d'allyle en présence de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, mise au point par Kaneda, en une version intramoléculaire et cyclisante.¹¹¹ Cette nouvelle stratégie visait à clore le macrocycle caractéristique des hatérumalides en générant un motif 1-chloro-1,4-pentadiène **165** par création simultanée d'un chlorure de vinyle (*Z*) trisubstitué C7-C8 et d'une nouvelle liaison C6-C7 (Schéma 37). Le substrat **164** choisi comme précurseur, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (C4-*R/S*, 1:1), constitue le premier exemple de réaction d'haloallylation de Kaneda avec un halogénure d'allyle tertiaire comme partenaire de couplage.

¹¹⁰ T. R. Hoye, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6950–6951.

¹¹¹ a) K. Kaneda, F. Kawamoto, Y. Fujiwara, T. Imanaka, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1067–1070.
b) K. Kaneda, T. Uchiyama, Y. Fujiwara, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 55–63.

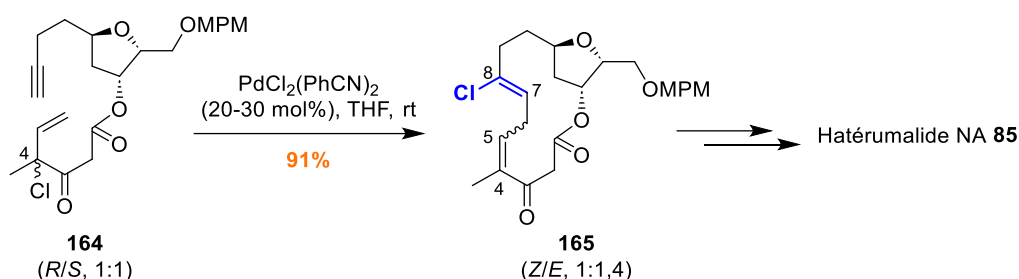


Schéma 37 : Préparation de chlorures de vinyle par chloroallylation intramoléculaire d'alcynes catalysée par du Pd(II)

La réaction est initiée par une étape de *cis*-chloropalladation au cours de laquelle l'alcyne terminal du composé **164** s'insère dans la liaison palladium-chlore pour former l'intermédiaire palladium vinylique **167** (Schéma 38). L'addition de la liaison Pd-Cl sur la triple liaison C≡C est gouvernée par des facteurs électroniques et dépend de la nature des substituants présents sur l'alcyne. Dans le cas de groupements alkyles électro-donneurs, l'addition du palladium est dirigée de façon régiosélective sur le carbone β terminal de la triple liaison.^{111b} Cette étape est suivie d'une carbopalladation par coordination puis insertion 1,2 du motif chlorure d'allyle de **164** dans la liaison C(sp²)-Pd pour former **169**. Pour finir, la β-élimination du chlore terminal par le palladium régénère le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ **166** et libère le macrocyle à 14 chaîons **165** de façon régiosélective avec un rendement de 91%. Le chlorure de vinyle Δ -7,8-(Z) est formé diastérosélectivement tandis que l'alcène Δ -4,5 engendre un mélange de diastéréoisomères séparables. Le ratio (Z/E) , 1:1,4 obtenu suggère que cette réaction d'haloallylation intramoléculaire est stéréospécifique : chaque isomère **164** conduit à la formation d'un seul alcène Δ -4,5 de géométrie définie.

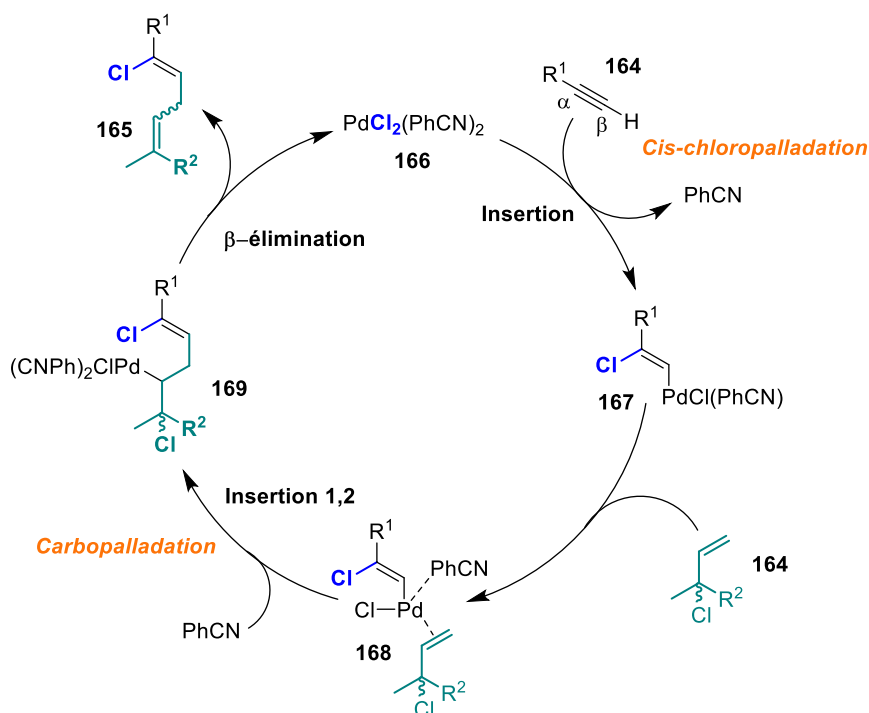


Schéma 38 : Mécanisme proposé pour la réaction de chloroallylation des alcynes de Kaneda

En 2021, la réaction de chloroallylation intermoléculaire de Kaneda fut appliquée à la synthèse totale de la bisélide A **172** par l'équipe de Britton et permit de générer le chlorure de vinyle diénique (*Z*) **170** régio- et stéréosélectivement à partir de bromure de propargyle et de chlorure d'allyle en présence d'une quantité catalytique de $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (Schéma 39).¹¹²

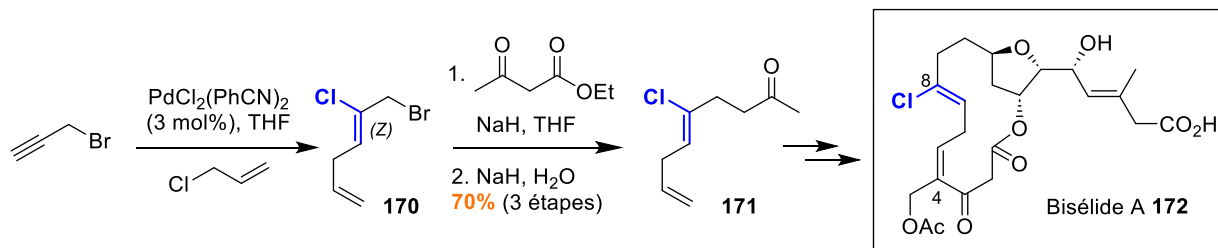


Schéma 39 : Synthèse de chlorure de vinyle (*Z*) par chloroallylation intermoléculaire de Kaneda

b) Couplage croisé d'organotrifluoroborates catalysé au Pd(0)

La *N*-acyl spermidine **179** fut isolée en 2003 d'un corail mou appartenant au genre *Sinularia*.^{113a} Elle présente une activité cytotoxique contre différents types de cellules tumorales humaines^{113a} ainsi qu'un effet inhibiteur sur l'activité des H^+ -pyrophosphatases.^{113b} La synthèse totale de cette substance naturelle a été réalisée dans notre laboratoire en 2009 comme application d'une nouvelle méthodologie pour l'obtention de dérivés (*Z*)-chlorovinilyques.¹¹⁴ Cette stratégie repose sur une réaction de couplage croisé catalysée au Pd(0) à partir de (*Z*)-2-chloroalcén-1-yltrifluoroborates de potassium.

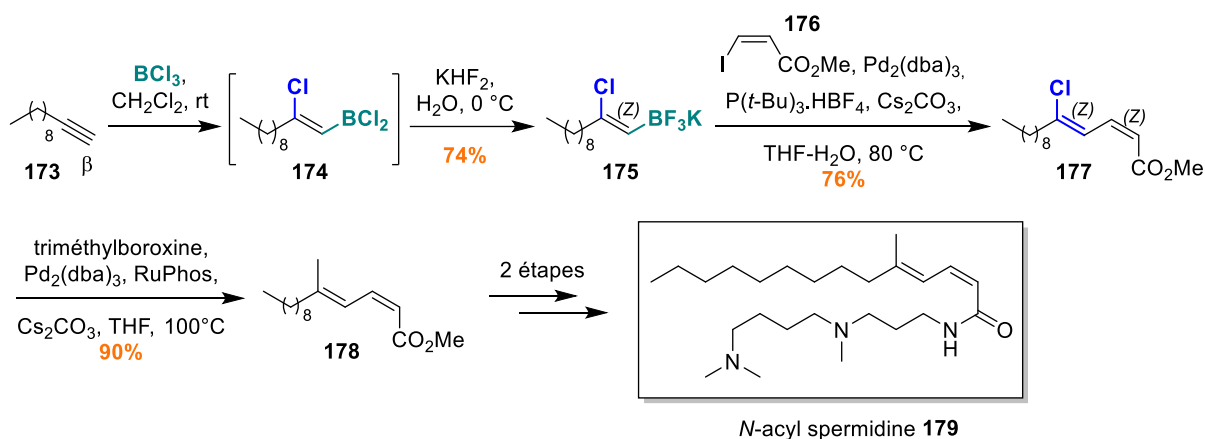


Schéma 40 : Synthèse de la *N*-acyl spermidine par couplage d'organotrifluoroborates formés *via* chloroboration d'alcynes

¹¹² V. R. Challa, D. Kwon, M. Taron, H. Fan, B. Kang, D. Wilson, F. P. J. Haeckl, S. Keerthisinghe, R. G. Linington, R. Britton, *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 5534–5543.

¹¹³ a) M. Ojika, M. K. Islam, T. Shintani, Y. Zhang, T. Okamoto, Y. Sakagami, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 1410–1412. b) M. Hirono, M. Ojika, H. Mimura, Y. Nakanishi, M. Maeshima, *J. Biochem.* **2003**, *133*, 811–816.

¹¹⁴ a) X. Guinchard, X. Bugaut, C. Cook, E. Roulland, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5793–5798. b) X. Guinchard, E. Roulland, *Synlett* **2011**, *2011*, 2779–2788.

Le précurseur organotrifluoroborate **175** est tout d'abord généré par chloroboration de l'alcyne terminal undécyne **173** à l'aide de trichlorure de bore (BCl_3) (**Schéma 40**).¹¹⁵ Cette première étape est stéréospécifique, BCl_3 s'additionnant de façon *syn* sur l'alcyne, ainsi que régiosélective, puisque le bore est délivré au carbone β terminal de la triple liaison $\text{C}\equiv\text{C}$. Le composé **174** est ensuite converti en sels de (*Z*)-trifluoroborate de potassium **175** par traitement avec une solution aqueuse de bifluorure de potassium (KHF_2) avec un rendement total de 74%. Par la suite, **175** réagit comme partenaire nucléophile dans un couplage croisé chimiosélectif de Suzuki-Miyaura avec le (*Z*)- β -iodoacrylate de méthyle **176**. Cette réaction est catalysée par un complexe de Pd(0), formé par association du $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et du ligand activant $\text{P}(t\text{-Bu})_3$, permettant ainsi d'obtenir le (*Z,Z*)-1-chlorobuta-1,3-diène **177** attendu avec un rendement de 76%. L'atome de chlore est substitué par un groupement méthyle lors d'un second couplage croisé de Suzuki-Miyaura à l'aide de triméthylboroxine. La *N*-acyl spermidine **179** est finalement produite par saponification et amidification de **178** avec un rendement global de 26% sur cinq étapes.

3) Réactions de bismétallation

a) Formation d'intermédiaires 1,2-distannanes

Isolée en 2003 par l'équipe de Řezanka, la chagosensine **185** est un macrolide marin à 16 chaînons provenant de l'éponge calcaire *Leucetta chagosensis*.¹¹⁶ La structure de ce métabolite secondaire est semblable à celle des hatérumalides et bisérides, à une différence notable près : elle révèle un motif chloro-1,3-diénique de configuration (*Z,Z*) qui n'a été observé dans aucun autre produit naturel jusqu'à présent. La chagosensine a suscité peu d'intérêt en synthèse depuis sa découverte, vraisemblablement en raison du manque d'informations disponibles sur ses propriétés biologiques.

Ce n'est qu'en 2018 que l'équipe de Fürstner présenta la toute première synthèse totale de cette macrolactone, qui demeure à ce jour la seule.^{117a} La construction du (*Z,Z*)-chlorodiène est initiée par une première réaction d'1,2-distannylation de l'alcool propargylique terminal **180** catalysée par le complexe de palladium(II)-isonitrile $[(t\text{-BuNC})_2\text{PdCl}_2]$ en présence d'hexabutyldistannane $((\text{Bu}_3\text{Sn})_2)$ (**Schéma 41**).¹¹⁸ L'addition *syn* des groupements stannyles de part et d'autre de la triple liaison $\text{C}\equiv\text{C}$ engendre l'intermédiaire 1,2-distannyalcène **181** avec un rendement de 93%.

Par la suite, un couplage de Stille régiosélectif, peu étudié pour des composés 1,2-distannanes, est appliqué à **181** en présence d'un partenaire iodure de vinyle de géométrie (*Z*) **182**.^{119,59b} Les meilleurs résultats sont obtenus par combinaison du complexe de palladium(0) $[(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}]$, de tétrabutylammonium diphenylphosphinate $([\text{Ph}_2\text{PO}_2][\text{NBu}_4])$ et de chlorure de lithium dans la *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP). Les conditions de réactions, notamment les ligands tri-*tert*-

¹¹⁵ A. Suzuki, *Pure & Appl. Chem.* **1986**, *58*, 629–638.

¹¹⁶ T. Řezanka, L. Hanuš, V. M. Dembitsky, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4073–4079.

¹¹⁷ a) M. Heinrich, J. J. Murphy, M. K. Ilg, A. Letort, J. Flasz, P. Philipps, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13575–13581. b) M. Heinrich, J. J. Murphy, M. K. Ilg, A. Letort, J. T. Flasz, P. Philipps, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6409–6422.

¹¹⁸ J. Mancuso, M. Lautens, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1653–1655.

¹¹⁹ V. Farina, V. Krishnamurthy, W. J. Scott, in *Organic Reactions*, Wiley, **1997**, 1–652.

butylphosphines encombrés, influencent la formation sélective de la liaison C-C au niveau du site C-Sn terminal le plus accessible. Cette étape de couplage croisé est reproductible et fournit le diène **183** attendu avec un rendement de 50%. Finalement, une dernière étape de chloro-destannylation, en présence de CuCl_2 , génère le (Z,Z)-chlorodiène **184** avec un rendement de 78% avec rétention de configuration.¹¹⁶ Malheureusement, la molécule formée à la fin de cette synthèse totale ne correspond pas aux spectres RMN fournis par l'équipe de Řezanka,¹¹⁶ indiquant que la vraie structure de cette molécule est différente que celle proposée par ses découvreurs.

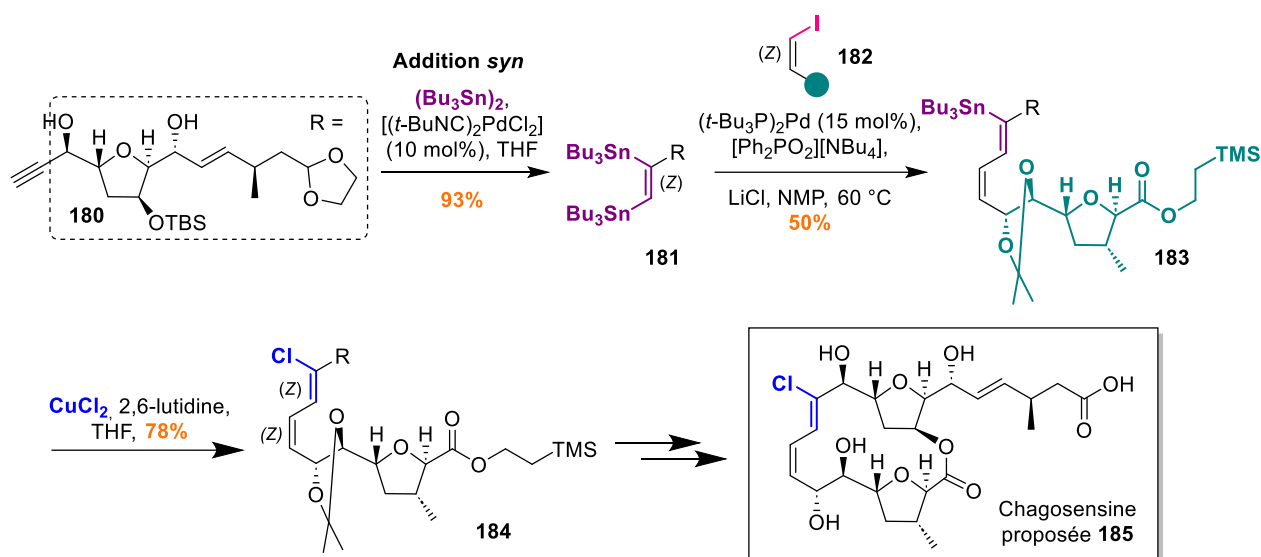


Schéma 41 : Synthèse de chlorures de vinyle par distannylation d'alcynes terminaux

Dans une seconde étude, l'équipe de Fürstner appliqua leur précédente stratégie à la préparation d'une librairie de huit isomères de la chagosensine (Schéma 42).^{117b} Malgré leurs efforts, aucune des structures proposées ne concorda avec les analyses spectroscopiques du produit isolé qui semble être très différent de la structure initialement suggérée. En fin de compte, en raison des nombreuses incohérences, des imprécisions, des erreurs potentielles et de l'absence d'échantillon ou de copies des spectres originaux, l'identification de la chagosensine naturelle est devenue quasiment impossible. C'est pourquoi Fürstner n'a pas hésité à la qualifier de « devinette enveloppée dans un mystère à l'intérieur d'une énigme » (de l'anglais : A Riddle Wrapped in a Mystery Inside an Enigma).^{117b}

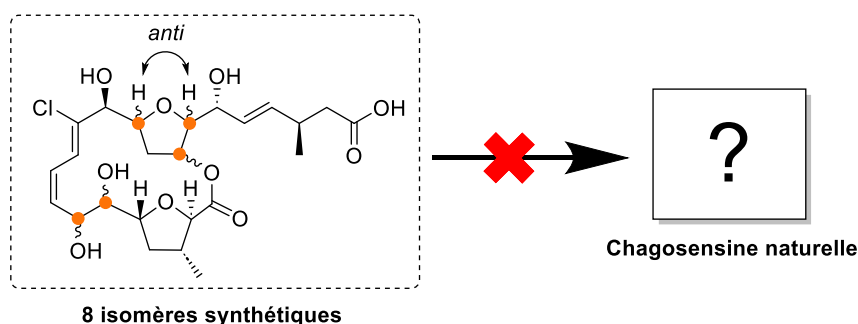


Schéma 42 : Tentative de détermination structurale de la chagosensine naturelle

b) Silylstannylation des alcynes terminaux

Les jamaïcames A-C forment une famille de lipopeptides naturels inhibiteurs des canaux sodiques qui furent extraits en 2004 d'une souche de la cyanobactérie marine *Lyngbya majuscula*.¹²⁰ Tous ces métabolites secondaires partagent une structure similaire et présentent un motif chlorure de vinyle de géométrie (*E*) trisubstitué.

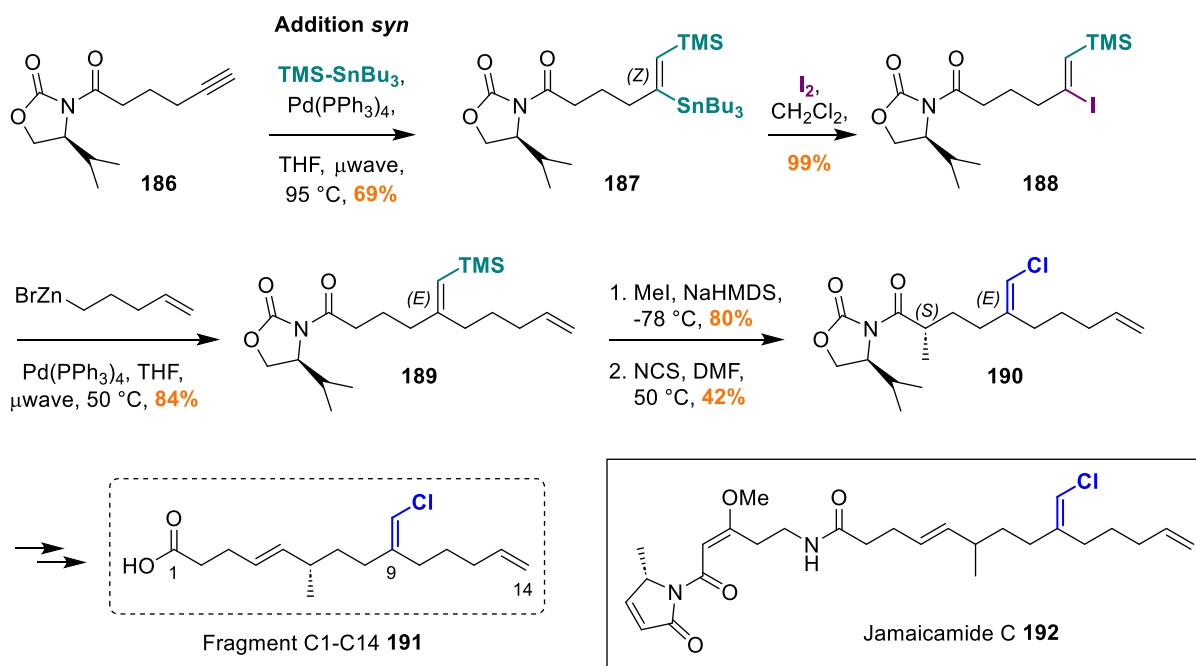


Schéma 43 : Formation de chlorures de vinyle *via* silylstannylation de triple liaison $\text{C}\equiv\text{C}$

En 2009, l'équipe de Paige se consacra à la synthèse de la chaîne polycétidique aliphatique **191** de la jamaïcamide C **192**.¹²¹ La construction du chlorure de vinyle débute, cette fois-ci, par une étape de silylstannylation de l'alcyne terminal **186**, en optimisant les conditions de la réaction de Mitchell (Schéma 43).¹²² Un complexe de palladium(0) [$\text{Pd(PPh}_3)_4$] catalyse l'addition stéréo- et régiospécifique du (triméthylsilyl)tributylstannane sur la triple liaison $\text{C}\equiv\text{C}$, sous irradiation aux micro-ondes, et génère l'intermédiaire bimétallique **187** avec un rendement de 69%. Le groupement tributylstannane est ensuite converti de façon sélective et quantitative en iodure de vinyle (*E*) **188**^{122b} puis engagé successivement dans un couplage de Negishi,^{123,124a} sous irradiation aux micro-ondes, permettant d'incorporer la chaîne terminale pentényle avec un rendement total de 83% sur deux étapes. Pour finir, la chlorodésilylation

¹²⁰ D. J. Edwards, B. L. Marquez, L. M. Nogle, K. McPhail, D. E. Goeger, M. A. Roberts, W. H. Gerwick, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 817–833.

¹²¹ K. M. Graf, M. G. Tabor, M. L. Brown, M. Paige, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5382–5385.

¹²² a) T. N. Mitchell, H. Killing, R. Dicke, R. Wickenkamp, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 354–355. b) T. N. Mitchell, R. Wickenkamp, A. Amamria, R. Dicke, U. Schneider, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4868–4874.

¹²³ Pour des revues voir : a) E. Negishi, A. de Meijere, Eds., *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2002**. b) E. Negishi, Z. Huang, G. Wang, S. Mohan, C. Wang, H. Hattori, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1474–1485.

¹²⁴ a) S. Huo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423–425. b) T. D. Blümke, F. M. Piller, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4082.

du vinylsilane **189**, par traitement à la NCS dans le DMF, fournit le chlorure de vinyle (*E*) attendu **190** avec un rendement modéré de 42% et une rétention de la configuration de la double liaison C=C.⁸²

Cette même méthodologie est adoptée par l'équipe de Dai en 2018¹²⁵ pour la première synthèse totale d'isomères de la laingolide B **87**.¹⁰² Une séquence de silylstannylation,¹²² iododestannylation,^{122b} couplage de Negishi avec le bromure de 4-éthoxy-4-oxobutylzinc,^{123,124b} et chlorodésilylation,⁸² génère le chlorure de vinyle (*E*) **196** à partir de l'alcool propargylique terminal **193** de façon régio- et stéréosélective avec un rendement total de 43% sur cinq étapes (**Schéma 44**). L'analyse des deux isomères (*2S,9S*)-**87a** et (*2R,9S*)-**87b** formés par cette approche permet finalement de conclure quant à la stéréochimie de la Laingolide B **87** naturelle (*2S,9R*), qui n'était pas entièrement déterminée jusqu'à présent.

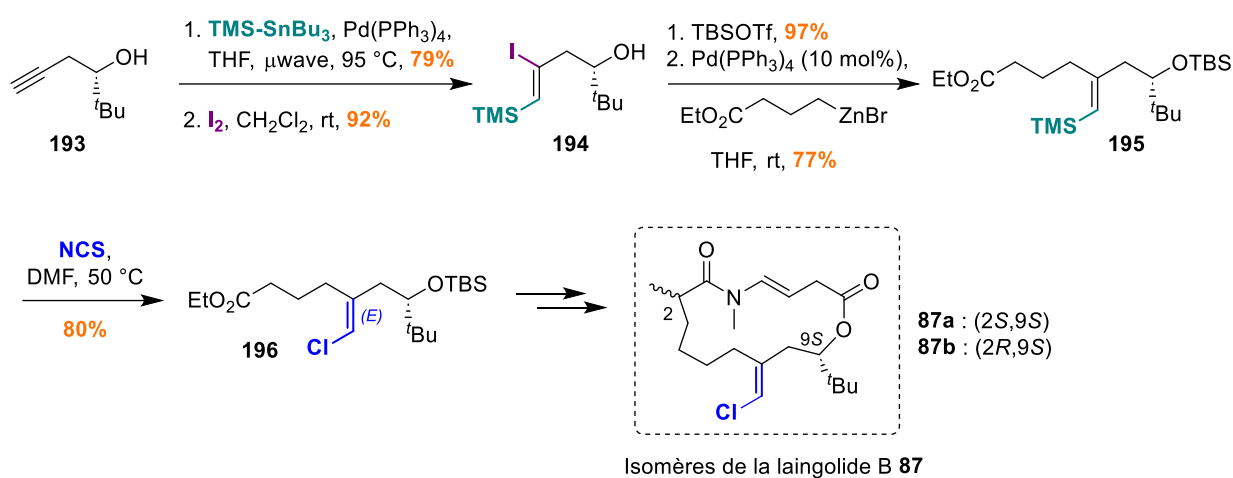


Schéma 44 : Synthèse d'isomères de la laingolide B par silylstannylation d'alcynes

C. Halogénéation directe des alcynes

1) Hydrochloration

L'hydrochloration des alcynes en présence d'acide chlorhydrique (HCl) est la méthode la plus directe et économe en termes d'atomes pour la préparation de chlorures de vinyloxy. De nombreuses méthodologies ont émergé au cours des dernières années, la plupart reposant sur l'utilisation d'acides de Lewis (ZnCl₂, FeCl₃),¹²⁶ de HCl en phase gazeuse,¹²⁷ de sels de métaux chlorés (ZnCl₂, MgCl₂, FeCl₃, LiCl) associés à une source de protons,¹²⁸ de HCl généré in situ à partir de TMSCl et MeOH¹²⁹ ou plus

¹²⁵ C. Cui, W.-M. Dai, *Org. Lett.* **2018**, 20, 3358–3361.

¹²⁶ a) F. Marcuzzi, G. Melloni, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3295–3300. b) X.-F. Wu, D. Bezier, C. Darcel, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 367–370.

¹²⁷ C.-X. Xu, C.-H. Ma, F.-R. Xiao, H.-W. Chen, B. Dai, *Chin. Chem. Lett.* **2016**, 27, 1683–1685.

¹²⁸ a) S. Ma, X. Lu, Z. Li, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 709–713. b) J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, H. Coverdale, M. O. Frederick, L. Shen, C. A. Zifcsak, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1547–1550. c) P. O. Miranda, D. D. Díaz, J. I. Padrón, M. A. Ramírez, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 57–62.

¹²⁹ W. Yu, Z. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9840–9841.

récemment de métaux de transition (Pd, Ru, Au).^{130,135} Dans cette partie, nous détaillerons les différentes approches d'hydrochloration des systèmes acétyléniques employées en synthèse de substances naturelles pour la préparation sélective de chlorures de vinyle.

a) Catalyse par des métaux de transition

i) Catalyse homogène en présence de cuivre

En 1996, l'équipe d'Uemura révéla l'isolement d'une nouvelle classe d'alcaloïdes marins représentée par l'acide pinnaïque **88** et l'acide tauropinnaïque **197**, extraits du bivalve *Pinna muricata*, ainsi que de l'halichlorine **103**, issue de l'éponge noire *Halichondria okadai* Kadota.¹³¹ L'acide pinnaïque et tauropinnaïque présentent une activité anti-inflammatoire par inhibition de l'enzyme phospholipase A₂ cytosolique (cPLA₂).^{131a} L'halichlorine, quant à elle, inhibe la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1), ce qui en fait un candidat prometteur pour le traitement de l'athérosclérose, de l'angine ou encore de la maladie coronarienne.^{131b}

Cette nouvelle famille de métabolites secondaires se caractérise par un cycle azaspiro[4.5]décane hautement fonctionnalisé. Weinreb est le premier à proposer une stratégie pour la synthèse d'un fragment commun aux trois substances naturelles : le phosphonoacétate (*Z*)- β -chloro- α,β -insaturé **202** (Schéma 45).¹³²

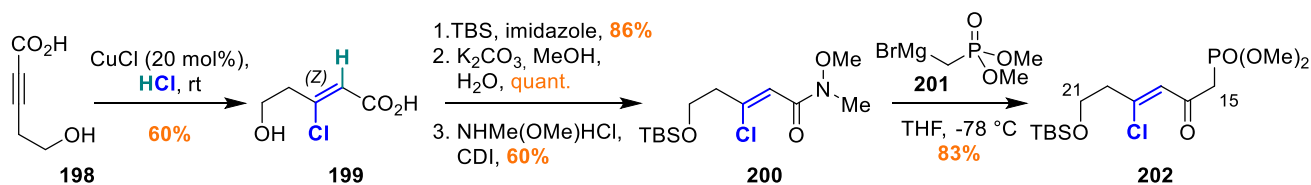


Schéma 45 : Synthèse de chlorures de vinyle par hydrochloration catalysé au cuivre(I)

Le motif chlorure de vinyle (*Z*) est formé par réaction d'hydrochloration catalysée par du chlorure de cuivre(I) en appliquant les conditions précédemment développées par Kurtz *et al.*¹³³ L'addition *anti* de HCl sur le dérivé de l'acide propiolique **198** fournit régio- et stéréosélectivement l'isomère (*Z*) **199** attendu avec un rendement de 60%. Ce dernier est ensuite converti en amide de Weinreb **200**, à l'aide de réactions classiques de protection, déprotection et amidification puis en phosphonoacétate **202**, en présence de l'organomagnésien **201**. Le fragment C15-C21 **202** est le

¹³⁰ a) J. Derosa, A. L. Cantu, M. N. Boulous, M. L. O'Duill, J. L. Turnbull, Z. Liu, D. M. De La Torre, K. M. Engle, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5183–5193. b) S. Dérien, H. Klein, C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12112–12115.

¹³¹ a) T. Chou, M. Kuramoto, Y. Otani, M. Shikano, K. Yazawa, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3871–3874. b) M. Kuramoto, C. Tong, K. Yamada, T. Chiba, Y. Hayashi, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3867–3870.

¹³² S. P. Keen, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6739–6741.

¹³³ A. N. Kurtz, W. E. Billups, R. B. Greenlee, H. F. Hamil, W. T. Pace, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3141–3147.

précurseur d'une future réaction d'Horner Wadsworth Emmons permettant de conduire à la formation sélective de la double liaison C15-C16 de géométrie (*E*).

Entre 1999 et 2009, de nombreuses synthèses totales mirent à profit les travaux de Weinreb.¹³⁴ Le synthon phosphonoacétate **202** fut employé par Danishedsky^{134a} et Uemura^{134b} pour la construction de l'acide pinnaïque **88** via oléfination d'Horner-Wadsworth-Emmons (**Schéma 46**). L'halichlorine fut synthétisée par Danishedsky^{134c} et Clive^{134d} à partir de l'amide de Weinreb **200**, réduit en aldéhyde **204**, puis couplé aux espèces vinylzinc **205** ou sélénide **206**. Finalement, pour la préparation des acides pinnaïque **88**, taupinnaïque **197** et de l'halichlorine **103**, Heathcock^{134e} et Zhao^{134f} employèrent l'ylure de phosphore **209**, dérivé de l'acide **208** intermédiaire dans la synthèse de l'amide de Weinreb, qui fut assemblé avec des fragments aldéhydes contenant le motif azaspiro[4.5]décane.

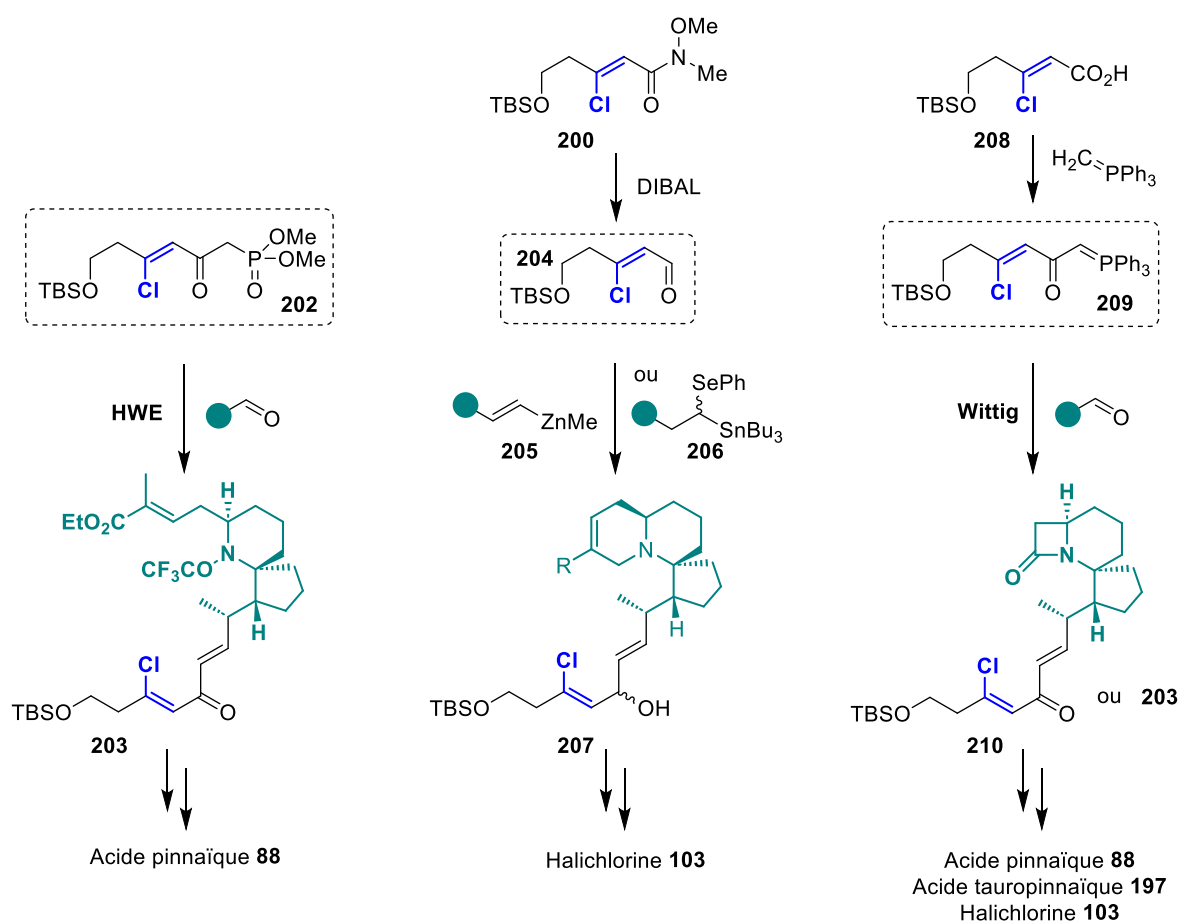


Schéma 46 : Utilisation des intermédiaires de Weinreb pour la synthèse totale de l'acide pinnaïque **88, acide taupinnaïque **197** et halichlorine **103****

¹³⁴ a) M. W. Carson, G. Kim, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4453. b) I. Hayakawa, H. Arimoto, D. Uemura, *Heterocycles* **2003**, *59*, 441-444. c) D. Trauner, J. B. Schwarz, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3542-3545. d) D. Liu, H. P. Acharya, M. Yu, J. Wang, V. S. C. Yeh, S. Kang, C. Chiruta, S. M. Jachak, D. L. J. Clive, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7417-7428. e) H. S. Christie, C. H. Heathcock, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 12079-12084. f) H. Wu, H. Zhang, G. Zhao, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6454-6461.

ii) Catalyse hétérogène à l'or nanoparticulaire

En 2017, Hammond et Xu développèrent une nouvelle méthode d'hydrochloration d'alcynes non activés par catalyse hétérogène de nanoparticules d'or sur un support de dioxyde de titane.¹³⁵ L'agent de chloration utilisé est un nouveau couple HCl/N,N'-diméthylpropylène urée (DMPU), adapté de leur précédente réaction d'hydrofluoration,¹³⁶ qui assure une concentration élevée en HCl dans un milieu non-protique, faiblement basique et faiblement nucléophile. La DMPU est un excellent accepteur de liaisons hydrogène ce qui lui permet de former des complexes stables avec HCl tout en augmentant la nucléophilie du chlorure.¹³⁷ Elle est également peu coordinante avec la plupart des catalyseurs métalliques et métaux de transition limitant ainsi le risque d'interférences et de réactions secondaires avec l'or. Cette méthodologie de chloration nucléophile fut appliquée à la préparation des composés plus complexes **212a**, **212b** et **212c**, dérivés des molécules biologiques du glycoside, de l'estrone et du cholestérol, respectivement (**Schéma 47**). L'addition régiosélective et Markovnikov du HCl sur la triple liaison C≡C génère les chlorures de vinyles attendus avec de bons rendements (68-96%). Quant à la diastéréosélectivité, l'équipe de Corma suggère une addition *syn* de HCl avec un mécanisme semblable à celui de l'hydrogénation des alcynes (H₂) en catalyse hétérogène.¹³⁸

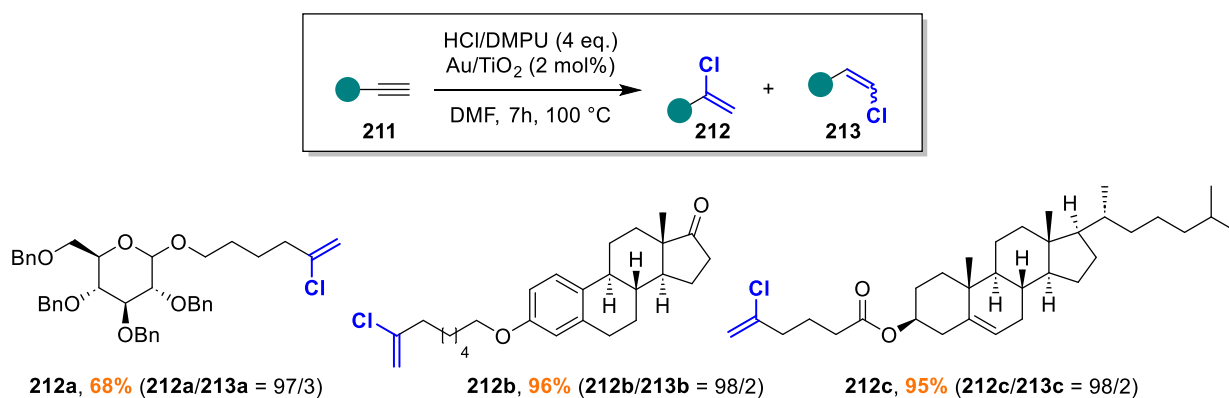


Schéma 47 : Hydrochloration d'alcynes terminaux catalysée par des nanoparticules d'or

b) Hydrochloration d'ynamides en l'absence de métaux

La même année, Hammond et Xu publièrent une méthode d'hydrochloration d'ynones et d'ynamides **214** par un traitement au HCl/DMPU en l'absence de métaux cette fois-ci.¹³⁹ La première étape repose sur un transfert du proton cinétiquement déterminant, facilité par l'acidité du couple HCl/DMPU, qui génère un intermédiaire cationique kéténiminium **215** (**Schéma 48**). La régiosélectivité observée pour la protonation de l'alcyne dépend de facteurs électroniques : la présence de l'atome d'azote polarise la triple liaison C≡C et enrichit la position β de l'ynamide par effet mésomère donneur

¹³⁵ S. Liang, R. Ebule, G. B. Hammond, B. Xu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4524–4527.

¹³⁶ O. E. Okoromoba, J. Han, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381–14384.

¹³⁷ C. Laurence, K. A. Brameld, J. Graton, J.-Y. Le Questel, E. Renault, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4073–4086.

¹³⁸ J. Oliver-Meseguer, A. Doménech-Carbó, M. Boronat, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6435–6439.

¹³⁹ X. Zeng, Z. Lu, S. Liu, G. B. Hammond, B. Xu, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13179–13187.

de son doublet non liant. Le chlorure nucléophile attaque ensuite la face de **215** la moins encombrée afin de minimiser la gêne stérique avec le groupement R¹. Cela conduit majoritairement à la formation du produit issu de l'addition *syn*. Cette méthode d'hydrochloration fut de nouveau appliquée à des molécules d'intérêt biologique telles que le composé α -chloroénamide **217**, dérivé du cholestérol, et formé de façon régio- et stéréosélective à partir de l'ynamide correspondant avec un rendement de 82%.

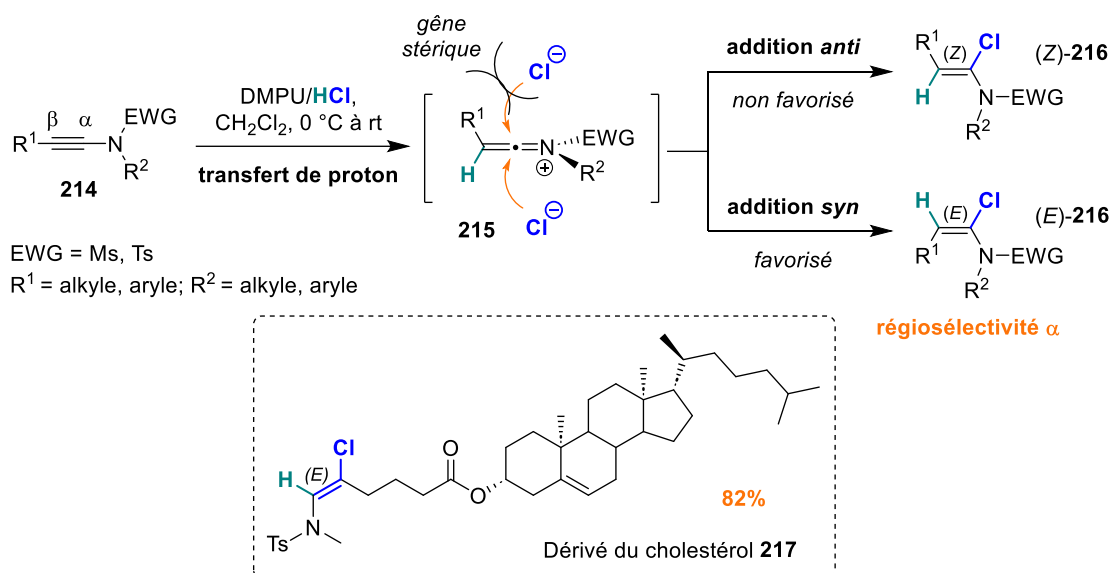


Schéma 48 : Synthèse de chlorures de vinyle (*E*) par hydrochloration d'ynamides à l'aide de HCl/DMPU

Une méthodologie similaire d'hydrochloration des ynamides fut développée par Tang en 2018.¹⁴⁰ Elle repose sur l'addition électrophile directe d'une solution aqueuse de HCl dans le dichlorométhane à température ambiante. Elle est appliquée à un dérivé ynamide de l'acide oléanolique, un triterpénoïde pentacyclique naturel, et favorise la formation régiospécifique et stéréosélective du (*E*)- α -chloroénamide **220** avec un rendement de 90% (**Schéma 49**). Le mécanisme proposé est identique à celui mentionné précédemment.

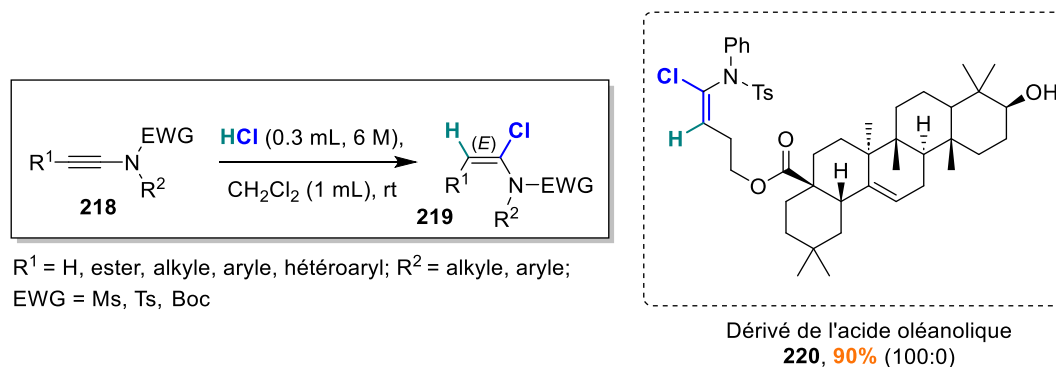


Schéma 49 : Synthèse de chlorures de vinyle (*E*) par hydrochloration d'ynamides en présence de HCl

¹⁴⁰ W. Cao, P. Chen, L. Wang, H. Wen, Y. Liu, W. Wang, Y. Tang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4507–4511.

2) Halochloration

a) Iodochloration en présence de cuivre(II)

Les chartellines A-C sont des alcaloïdes marins tri- à pentahalogénés qui furent isolés de l'ectoprotecte *Chartella papyracea* entre 1985 et 1987 par l'équipe de Carlsen.¹⁴¹ Ils sont composés d'un cycle à dix chaînons, comportant un chlorure de vinyle (*E*), condensé à des motifs β -lactame, indoline et imidazole. En 2004, une première approche de synthèse est proposée pour la construction du motif β -chloroénamide.^{142a} La stratégie repose sur la formation d'un composé (*E*)- α -chloro- β -iodostyrène **222**¹⁴³ à partir du phénylacétylène **221** par chloriodation régio- et stéréospécifique en présence d'un mélange équimolaire de chlorure de cuivre(II) et d'iode en excès par rapport au substrat (**Schéma 50**). Par la suite, cet intermédiaire iodure de vinyle est couplé à la β -lactame **223** pour générer le motif énamide en utilisant les conditions de Buchwald.¹⁴⁴ Le couplage est réalisé à l'aide d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre(I) en présence du ligand *N,N'*-diméthyléthylènediamine et d'une base (K_2CO_3) dans le toluène à reflux. La réaction engendre un mélange 5:1 de β -chloroénamide **224** attendu et de sous-produit β -iodoénamide **225** avec un rendement total de 91% et une rétention de la configuration de la double liaison C=C.

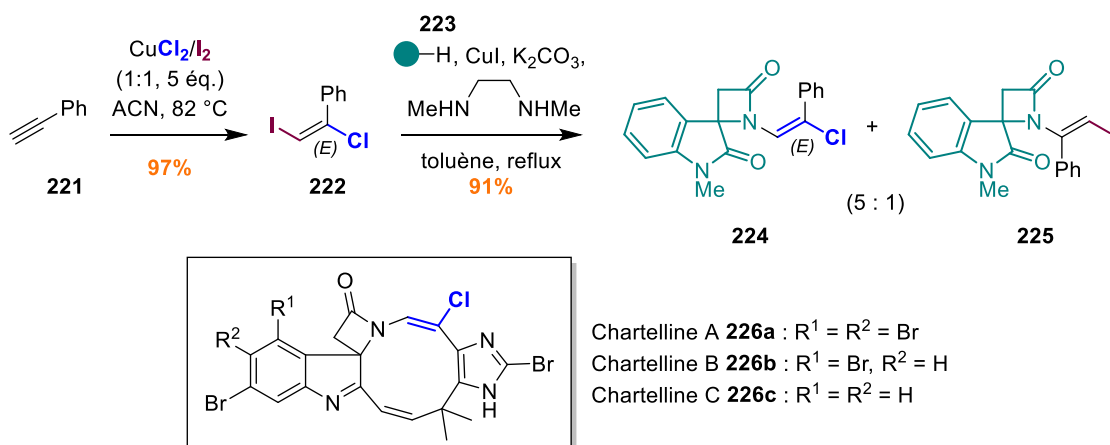


Schéma 50 : Synthèse de chlorures de vinyle par iodochloration à l'aide de CuCl_2/I_2

Deux ans plus tard, la stratégie fut reprise par l'équipe de Weinreb pour la préparation d'intermédiaires plus avancés dans la synthèse des chartellines.^{142b} Les 4-dihalovinylimidazoles **228** et **232** sont couplés à des dérivés tribromo spiro- β -lactames **229** et **233** en reprenant les conditions de Buchwald (**Schéma 51**).¹⁴⁴ La réaction est chimiosélective pour l'iodure de vinyle cette fois-ci et entraîne la formation des β -chloroénamides **230** et **234** avec des rendements compris entre 45% et 91% dépendant des substituants présents sur l'imidazole et la β -lactame.

¹⁴¹ a) L. Chevolot, A. M. Chevolot, M. Gajhede, C. Larsen, U. Anthoni, C. Christophersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4542–4543. b) U. Anthoni, L. Chevolot, C. Larsen, P. H. Nielsen, C. Christophersen, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4709–4712. c) U. Anthoni, K. Bock, L. Chevolot, C. Larsen, P. H. Nielsen, C. Christophersen, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5638–5639.

¹⁴² a) T. Nishikawa, S. Kajii, M. Isobe, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 440–441. b) C. Sun, J. E. Camp, S. M. Weinreb, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1779–1781.

¹⁴³ S. Uemura, H. Okazaki, A. Onoe, M. Okano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 676–680.

¹⁴⁴ L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667–3669.

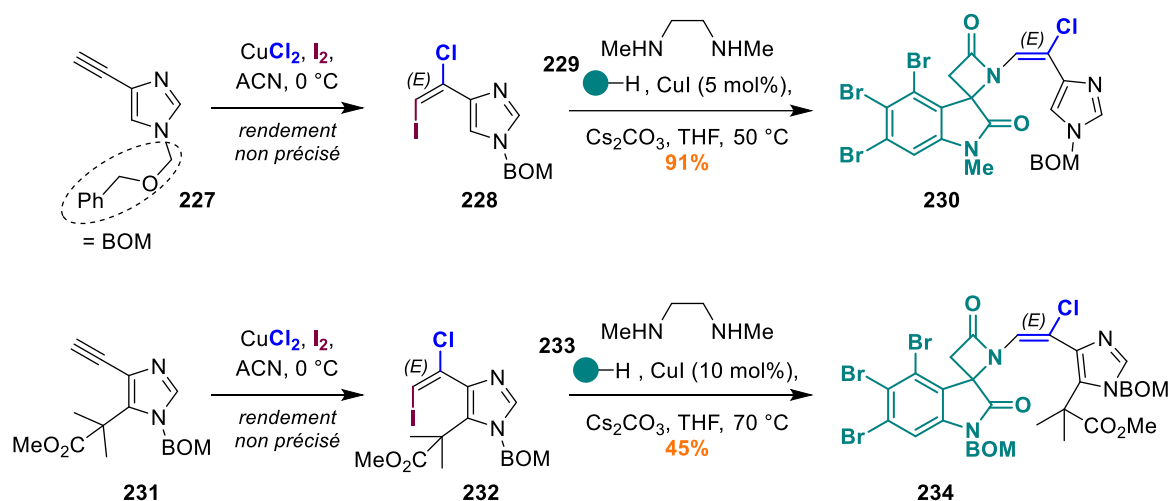


Schéma 51 : Application de la méthode d'iodochloration à des fragments plus avancés dans la synthèse des chartellines

b) Halochloration en l'absence de métaux

i) Iodochloration à l'aide de monochlorure d'iode

Comme évoqué précédemment, les chrysophaentines A-H sont des macrocycles isolés de l'algue *Chrysophaeum taylori*, possédant des propriétés antibiotiques contre certaines bactéries Gram-positif (*S. aureus*, *E. faecium*) ainsi qu'une activité inhibitrice contre la protéine FtsZ, indispensable à la division cellulaire bactérienne.⁹⁴

En 2012, une première stratégie de synthèse fut développée pour la préparation d'un fragment de la chrysophaentine A **240**.¹⁴⁵ Le motif chlorure de vinyle (*E*) est construit à partir de l'alcyne terminal **235** par une première étape d'iodochloration à l'aide de monochlorure d'iode (ICl) dans le dichlorométhane (Schéma 52).¹⁴⁶ L'addition électrophile de ICl sur la triple liaison C≡C entraîne la formation d'un iodonium cyclique intermédiaire **236**. Dans cet intermédiaire, l'iode interagit davantage avec le carbone β que le carbone α en raison de la stabilisation de la charge partielle positive se développant sur le carbone α par effet inductif donneur du groupement benzyle voisin. L'ion chlorure attaque ensuite la position α de **236** pour générer régiosélectivement le produit Markovnikov 1-iodo-2-chloroalcène **237**, sous forme d'un mélange 2:1 d'isomères (*E/Z*)-**237** inséparables, avec un rendement de 95%. Les deux diastéréoisomères sont par la suite engagés dans un couplage croisé de Negishi en présence de l'organozincique **238** catalysé par un complexe de Pd(OAc)₂ et tris(*o*-tolyl)phosphines sous irradiation aux micro-ondes.^{123a} Après clivage des groupements pivaloates, le chlorure de vinyle **239** est généré chimiosélectivement sous forme d'un mélange de stéréoisomères (*E/Z*, 2:1) et accompagné d'un rendement modéré sur deux étapes.

¹⁴⁵ J. L. Keffer, J. T. Hammill, J. R. Lloyd, A. Plaza, P. Wipf, C. A. Bewley, *Marine Drugs* **2012**, *10*, 1103–1125.

¹⁴⁶ a) F. Bellina, F. Colzi, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10175–10177. b) J. Tendil, M. Verney, R. Vessiere, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 579–584.

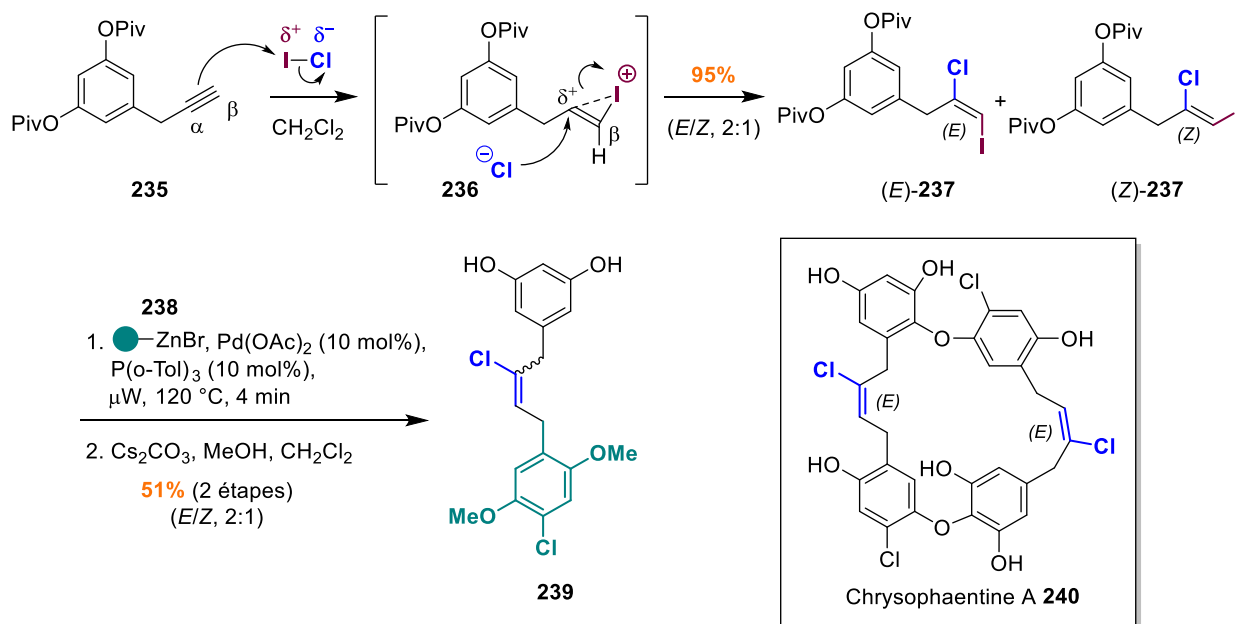


Schéma 52 : Préparation de chlorures de vinyle par iodochloration à l'aide de ICl

ii) Halochloration en présence d'halogénure de tétrabutylammonium

Les malyngamides K **250a**, L **250b** et 5''-epi-C **250c** sont des métabolites secondaires extraits de la cyanobactérie marine *Lyngbya majuscula* par l'équipe de Gerwick en 1997 (malyngamides K, L)^{147a} et par celle de Luesch en 2010 (5''-epic-malyngamide C).^{147b} Elles possèdent une activité cytotoxique contre diverses cellules cancéreuses humaines (colon, poumon, cerveau).^{147b,c} Structuellement, ces substances naturelles sont composées d'une chaîne latérale d'acides gras insaturés reliée par une fonction amide à une cyclohexanone fonctionnalisée ainsi qu'un motif chlorure de vinyle (**Schéma 53**).

Publiée en 2011 par l'équipe de Cao, la première synthèse totale de ces trois malyngamides repose sur un couplage croisé de Suzuki-Miyaura permettant d'assembler le fragment cyclohexanone à la chaîne d'acides gras portant à son extrémité un motif iodochlorovinyle (**Schéma 53**).¹⁴⁸ La stratégie est initiée par une réaction d'iodochloration du propiolate d'éthyle **241** basée sur une méthodologie développée par l'équipe d'Ogilvie.¹⁴⁹ **241** est régiosélectivement converti en ester β -chloro- α -iodo- α,β -insaturé **242** par traitement à l'iodure de tétrabutylammonium (NBu₄I) à reflux dans le 1,2-dichloroéthane (DCE), comme source de chlore électrophile, avec un rendement de 72%. Les études mécanistiques suggèrent que l'espèce active est le monochlorure d'iode (ICl), généré in situ par le couple NBu₄I/DCE.^{149b} La réaction procède ensuite selon un mécanisme d'addition électrophile, similaire au précédent, avec la formation d'un complexe NBu₄I-ICl assurant la sélectivité de cette étape. Le chlorure

¹⁴⁷ a) M. Wu, K. E. Milligan, W. H. Gerwick, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15983–15990. b) J. C. Kwan, M. Teplitzki, S. P. Gunasekera, V. J. Paul, H. Luesch, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 463–466. c) H. Gross, K. L. McPhail, D. E. Goeger, F. A. Valeriotte, W. H. Gerwick, *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1729–1735.

¹⁴⁸ J.-T. Zhang, X.-L. Qi, J. Chen, B.-S. Li, Y.-B. Zhou, X.-P. Cao, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3946–3959.

¹⁴⁹ a) A. B. Lemay, K. S. Vulic, W. W. Ogilvie, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3615–3618. b) M. L. Ho, A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 977–983.

attaque cette fois-ci la position β terminale de l'intermédiaire cyclique iodonium rendue électrophile par conjugaison de la fonction ester voisine. Une fois de plus, la iodochloration fournit un mélange équimolaire d'isomères (*E*:*Z*, 1.1:1) **243** séparables par chromatographie sur colonne, après réduction de l'ester en alcool. Le composé (*E*) est ensuite partiellement isomérisé en composé (*Z*) attendu par exposition à un rayonnement ultraviolet (>350 nm) dans le dichlorométhane.

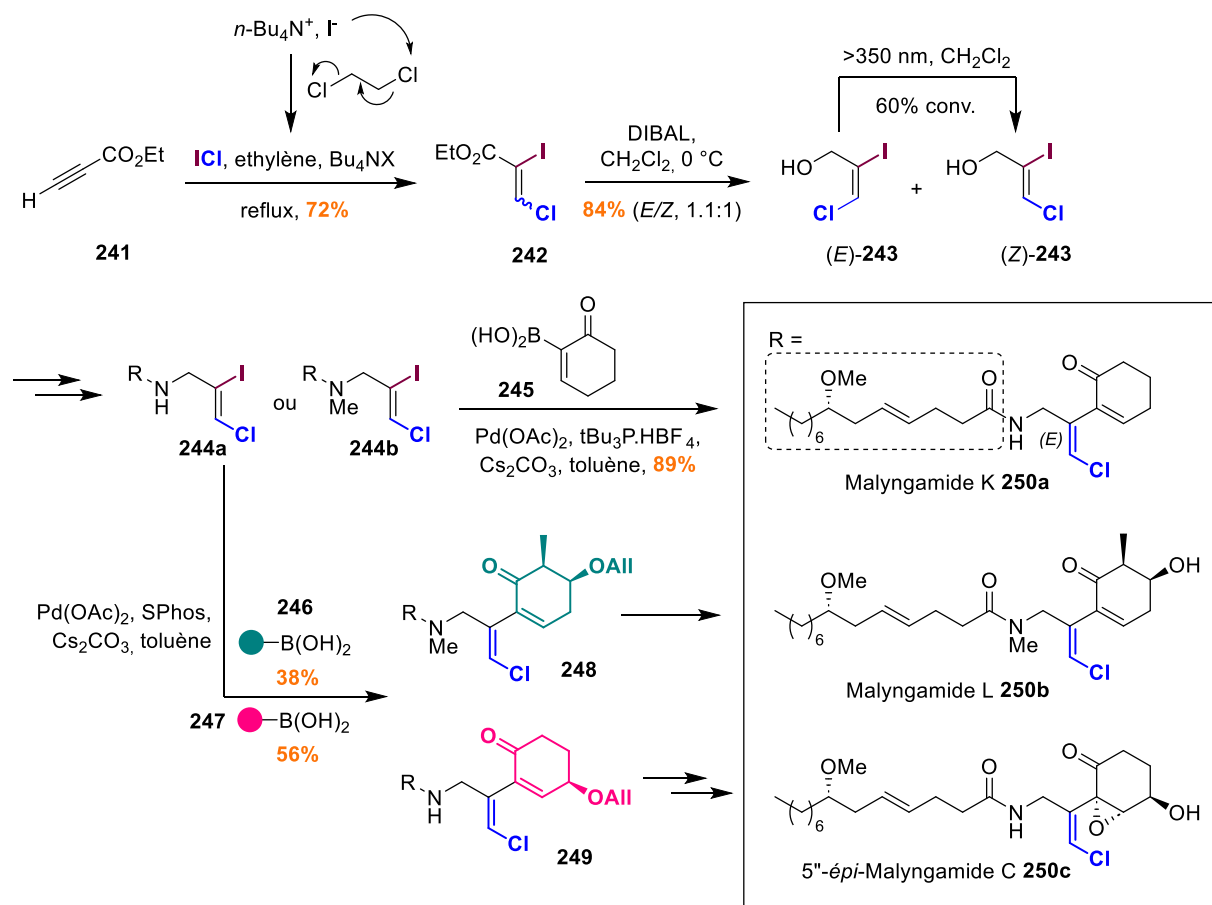


Schéma 53 : Synthèse de chlorures de vinyles par iodochloration à l'aide de $n\text{Bu}_4\text{NI}$ et 1,2-dichloroéthane

Des transformations ultérieures engendrent les amides **244a,b** qui sont engagées successivement dans un couplage de Suzuki-Miyaura avec différents partenaires acides boroniques portant le motif cyclohexanone.⁸¹ La malyngamide K **250a** est obtenue avec un rendement de 89% par assemblage de **244a** avec l'acide boronique **245**. Les meilleurs résultats sont obtenus avec un complexe $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /tri-*tert*-butylphosphonium tetrafluoroborate ($t\text{-Bu}_3\text{P.HBF}_4$) en présence de carbonate de césium. De façon similaire, les chlorures de vinyle **248** et **249**, précurseurs des malyngamides L **250b** et 5''-épi-C **250c**, sont formés à partir de **244a,b** et des esters boroniques **246** et **247** par catalyse au $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et SPhos avec des rendements modérés de 38% et 56% respectivement.

Une stratégie similaire fut appliquée à la synthèse partielle des phormidolides, des polycétides marins, isolés d'une éponge de la famille des *Petrosiidae*, ayant montré une activité cytotoxique contre

trois types de cellules tumorales humaines.¹⁵⁰ En 2018, l'équipe de Álvarez propose une stratégie pour la synthèse partielle des phormidolides C **257a** et D **257b** possédant un motif (*E*)- α,β -dichloroalcène ou (*E*)- α -bromo- β -chloroalcène à l'extrémité d'une chaîne d'acides gras (**Schéma 54**).¹⁵¹ L'étape clé d'halochloration repose cette fois-ci sur une méthodologie développée par Negoro.¹⁵² L'alcyne terminal **251** est transformé de façon stéréospécifique, par addition *anti* de dichlorobromure (TBADCB) ou trichlorure de tétrabutylammonium sur la triple liaison C \equiv C, en alcènes terminaux (*E*) **253a** et **253b**, respectivement. Il est suggéré que la réaction passe par un complexe π intermédiaire **252** qui est attaqué par l'ion chlorure, dans un second temps. De même que précédemment, la régiosélectivité de l'addition nucléophile est déterminée par les effets électroniques des substituants de part et d'autre de l'alcyne. L'étape de bromochloration n'est pas totalement sélective pour le produit d'addition Markovnikov dans ce cas puisqu'un mélange (89:11) de régioisomères est obtenu pour l'alcène **253a**.

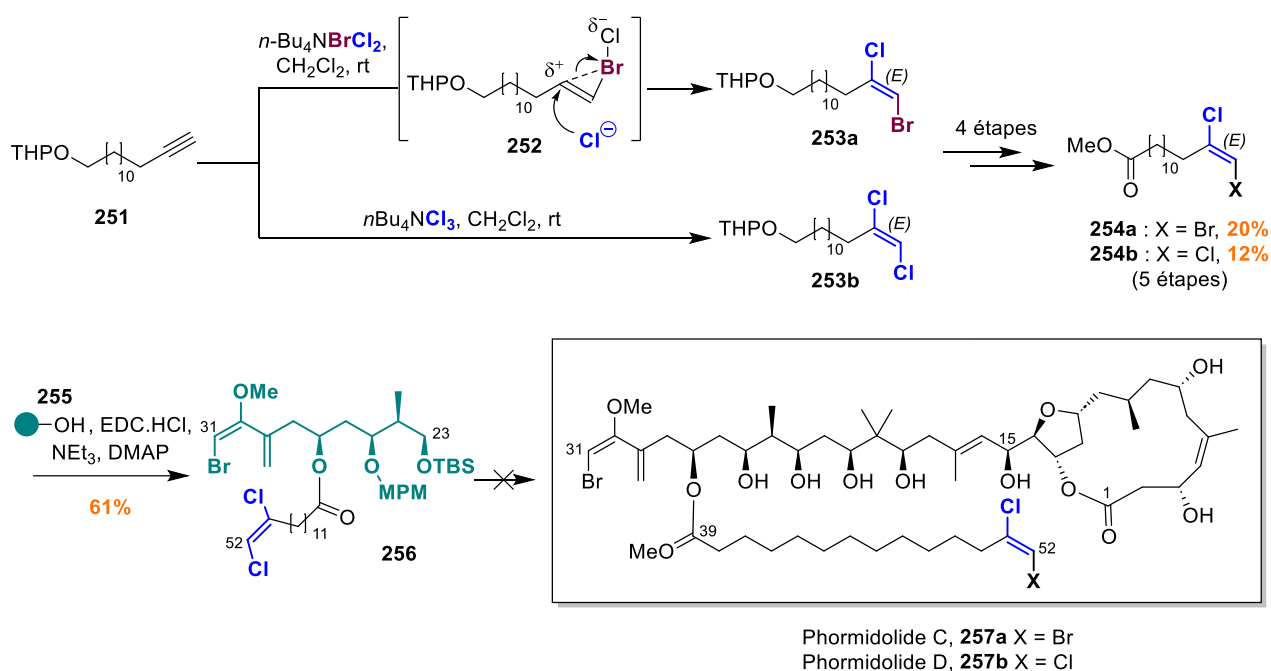


Schéma 54 : Synthèse de chlorures de vinyles par halochloration à l'aide de $n\text{Bu}_4\text{NBrCl}_2$ ou $n\text{Bu}_4\text{NCl}_3$

Par la suite, une séquence de déprotection de l'alcool primaire, oxydation puis protection de l'acide carboxylique formé, engendre les acides gras **254a** et **254b** avec un rendement total compris entre 12% et 20% sur cinq étapes. Le fragment **256** est finalement généré par estérification du dichloroalcène **254b** avec l'alcool **255**. Álvarez ne parvint cependant pas à terminer la synthèse de la phormidolide D **257b** dû à l'échec de la dernière étape de couplage avec le fragment C1-C22.

¹⁵⁰ a) R. T. Williamson, A. Boulanger, A. Vulpanovici, M. A. Roberts, W. H. Gerwick, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7927–7936. b) A. Lorente, A. Gil, R. Fernández, C. Cuevas, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 150–156.

¹⁵¹ A. Gil, M. Giarrusso, J. Lamariano-Merketegi, A. Lorente, F. Albericio, M. Álvarez, *ACS Omega* **2018**, *3*, 2351–2362.

¹⁵² T. Negoro, Y. Ikeda, *BCSJ* **1986**, *59*, 3515–3518.

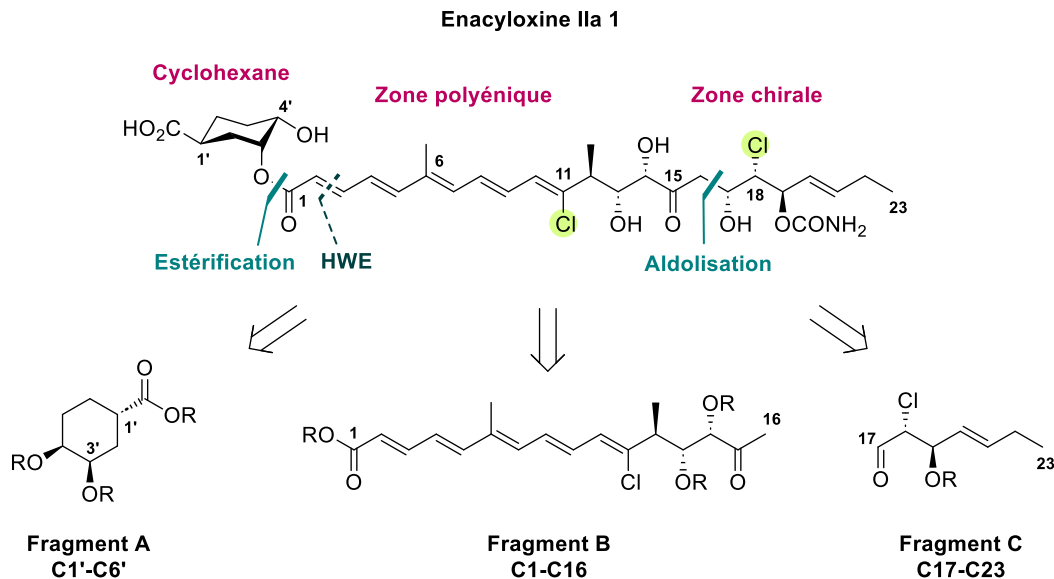
CHAPITRE II

Approche synthétique de l'énacyloxine IIa

Introduction

Comme indiqué précédemment, l'énacyloxine IIa **1** est une molécule dont la complexité laisse entrevoir de nombreux défis synthétiques. Entre 2011 et 2015, l'équipe de Kiyota est parvenue à générer quatre fragments précurseurs des énacyloxines possédant l'ensemble des centres stéréogènes et le nombre de carbones attendus, sans toutefois les assembler.^{43,47,52,56} Cette thèse a pour objectif d'accomplir la première synthèse totale de l'énacyloxine IIa **1**, en s'appuyant sur l'expertise du laboratoire en synthèse totale de substances naturelles,¹⁵³ ainsi que sur la conception de nouvelles stratégies et méthodes de synthèses innovantes. A l'avenir, la voie de synthèse développée pourra être appliquée à la préparation d'analogues permettant d'exploiter cette nouvelle cible biologique.

L'énacyloxine IIa **1** est composée de trois zones distinctes (**Schéma 55**) : **1**) un motif cyclohexane portant trois centres stéréogènes dont un groupement hydroxyle en position axiale, **2**) ce dernier est engagé dans une liaison ester avec le carboxylate C1 de la chaîne pentaénique conjuguée et chlorée C1-C11 centrale, **3**) la zone C12-C23 qui possède 6 centres stéréogènes dont un chloré et un carbamate adjacent. La stratégie de synthèse de l'énacyloxine IIa **1** repose sur un découpage en trois fragments **A**, **B** et **C** de complexités similaires pour une convergence optimale, la convergence étant le principe clef de réussite en synthèse totale. La rétrosynthèse initialement envisagée s'appuyait sur des réactions clé d'Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), pour l'assemblage des fragments **A** et **B**, et d'une aldolisation de Mukaiyama pour associer les fragments **B** et **C**. Un nouveau découpage a été préféré par la suite, reposant sur une réaction d'estérification, afin d'assembler le cycle cyclohexane à la chaîne polyénique.



Dans ce chapitre, nous aborderons en détail les différentes voies de synthèse élaborées pour chacun des fragments **A**, **B** et **C**, avant d'examiner les tentatives d'assemblage de ces intermédiaires en vue d'une synthèse totale.

¹⁵³ a) S. Norsikian, C. Tresse, M. François-Eude, L. Jeanne-Julien, G. Masson, V. Servajean, G. Genta-Jouve, J. Beau, E. Roulland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6612–6616. b) L. Jeanne-Julien, G. Masson, E. Astier, G. Genta-Jouve, V. Servajean, J.-M. Beau, S. Norsikian, E. Roulland, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 921–929.

I. Stratégie de synthèse du fragment polyénique B C1-C16

Au cours des deux premières années de thèse, nos efforts se sont principalement concentrés sur la synthèse du fragment **B** C1-C16. Ce fragment central est le plus complexe, il possède trois centres stéréogènes, le motif chlorure de vinyle de géométrie (*Z*) ainsi que la chaîne polyénique. Dans cette partie, nous détaillerons les diverses approches de synthèse du motif C7-C15, suivies par la construction du pentaène C1-C11 à l'aide d'un modèle, puis appliquée au fragment **B**.

A. Synthèse du fragment C7-C15

1) Premières approches pour la préparation du motif 1,2-hydroxyméthyle *anti* C12-C13

a) Méthodes de propargylations énantiosélectives

i) Rétrosynthèse

Dans la rétrosynthèse initiale, un découpage différent avait été envisagé pour l'énacyloxine IIa **1**. Ce dernier prévoyait la formation du fragment C8-C23 **260** par assemblage de l'alcyne terminal C9-C15 **262** et de l'époxyde C16-C23 **263** (Schéma 56). L'alcyne était lui-même issu du composé **264**, dont le principal défi synthétique résidait dans la construction énantiosélective du motif 1,2-hydroxyméthyle *anti* C12-C13.

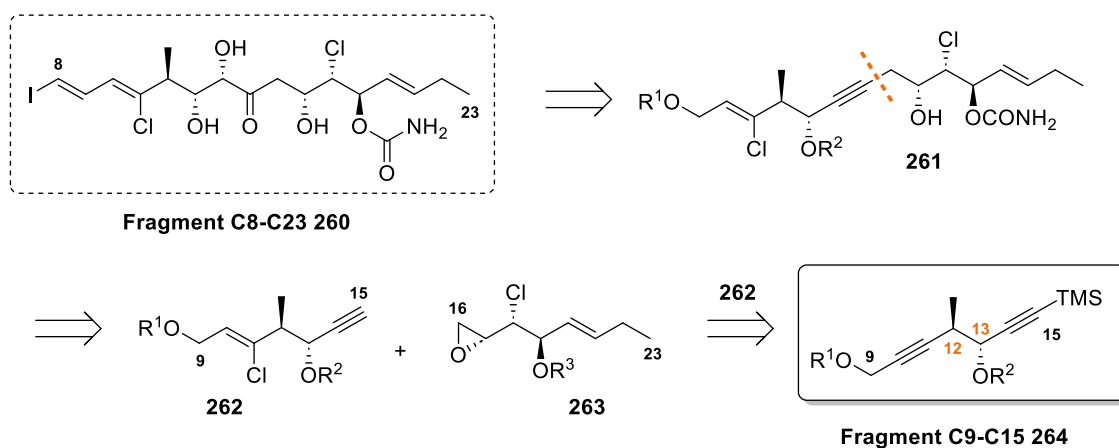


Schéma 56 : Rétrosynthèse envisagée pour la préparation du fragment C8-C23 **260**

ii) Mise en œuvre

La première stratégie envisagée pour la construction du fragment C9-C15 **264** s'est appuyée sur la réaction de propargylation stéréospécifique de Marshall, qui avait été employée sans succès par

Kiyota pour la synthèse du fragment **41** de l'énacyloxine IIa **1** (Schéma 15).^{49,154,47} Dans ces conditions, le couplage entre l'aldéhyde **269** et les mésylates propargyliques énantiométriques **268a,b** doit fournir sélectivement les alcools propargyliques *anti* **270a,b** (Schéma 57).

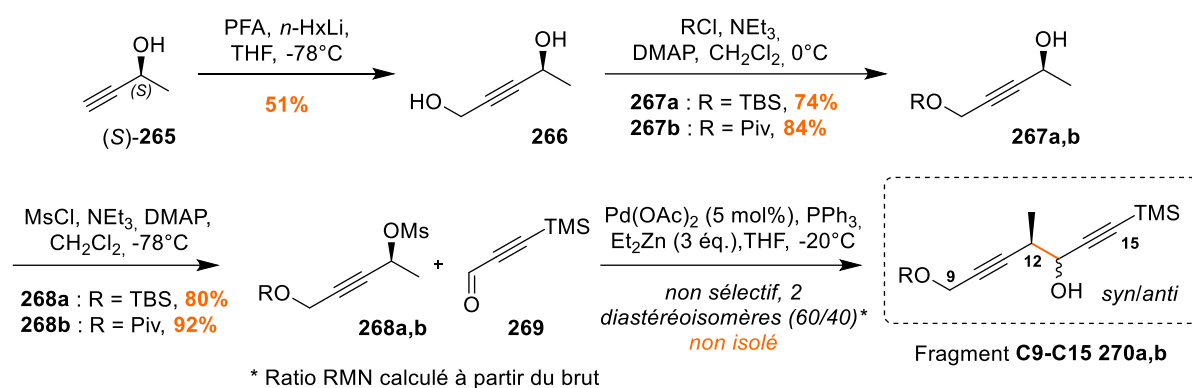


Schéma 57 : Synthèse du motif C9-C15 par la méthode de Marshall

269 est préalablement généré par oxydation du 2-propyn-1-ol et protection de l'alcyne terminal avec un groupement silylé TMS, comme décrit dans la littérature.¹⁵⁵ Les mésylates **268a,b**,¹⁵⁶ quant à eux, proviennent du 3-butyn-2-ol énantiométrique (*S*)-**265** qui est fonctionnalisé par : substitution nucléophile de l'alcyne terminal avec du paraformaldéhyde (PFA), protection de l'alcool primaire avec des groupements TBS ou pivaloyle, et activation de l'alcool secondaire sous forme d'un mésylate. Les deux partenaires **268a,b** et **269** sont ensuite assemblés par couplage de Marshall (Schéma 15) pour générer l'alcool propargylique **270** sous forme d'un mélange *quasi* équimolaire de diastéréoisomères (*syn/anti*). Finalement, l'absence de sélectivité observée avec cette méthode nous a conduit à renoncer à ces conditions.

Après cela, une approche alternative exploitant la réaction de propargylation de Krische a été envisagée pour obtenir le composé **270c** à partir d'une 1,3-enyne **272** et de l'aldéhyde précédent **269** ou de l'alcool primaire correspondant **273** (Schéma 58).¹⁵⁷ L'ényne **272** est préparée en deux étapes à partir de l'alcool propargylique **271** par couplage de Sonogashira⁵⁹ en présence de bromure de vinyle, suivi de la protection de l'alcool primaire avec un groupement silylé TIPS. La réaction de Krische, catalysée par un complexe d'iridium et de (*R*)-SEGPPOS, consiste en un couplage réducteur C-C entraînant la formation de l'alcool homopropargylique **270c** de manière *anti*-diastéréo- et énantiosélective. Contrairement aux autres méthodes de propargylation, celle-ci ne requiert ni substrat énantiométrique ni réactifs organométalliques en proportions stœchiométriques. De plus, elle offre la possibilité de convertir directement des alcools primaires en alcools homopropargyliques secondaires, tout en créant deux nouveaux centres stéréogènes. Néanmoins, aucun produit n'a été obtenu à partir de l'alcool **273** et seules des traces de composé **270c** ont été observées avec l'aldéhyde **269**, nous poussant à abandonner cette voie.

¹⁵⁴ J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3163–3186.

¹⁵⁵ G. Wu, Y. Yao, G. Li, X. Zhang, H. Qian, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112427.

¹⁵⁶ Les composés **268a,b** ont été préparés tels que décrits dans la littérature : a) J. A. Marshall, J. J. Mulhearn, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1593–1596. b) J. A. Marshall, X. J. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1242–1252.

¹⁵⁷ a) L. M. Geary, S. K. Woo, J. C. Leung, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2972–2976. b) M. Holmes, L. A. Schwartz, M. J. Krische, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6026–6052.

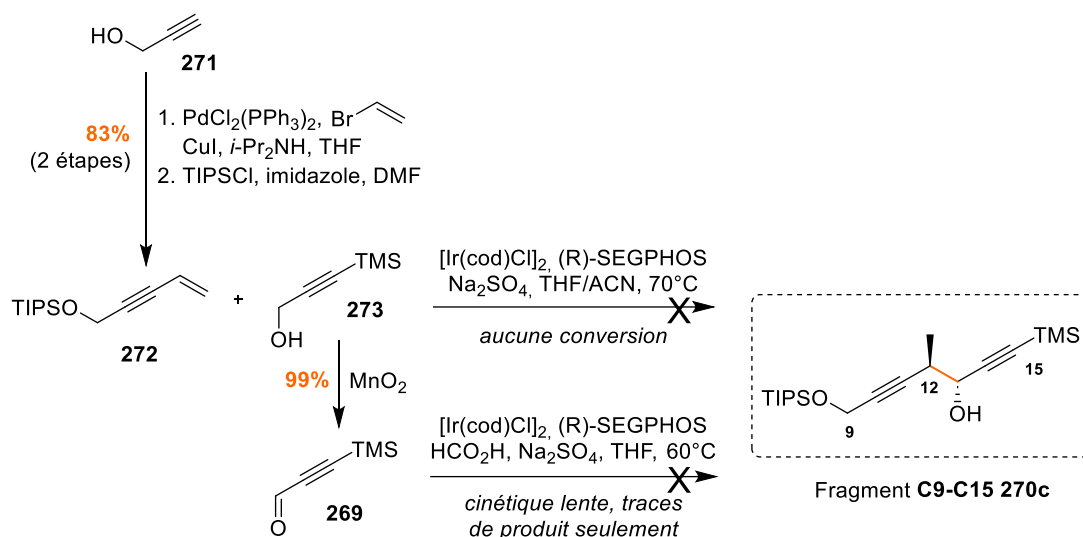


Schéma 58 : Synthèse du motif C9-C15 par la méthode de Krische

 b) Cyclisation réductrice 5-exo-trig d'1,6-(silyloxy)éynes

 i) Rétrosynthèse

La stratégie suivante visait à former de manière stéréosélective le fragment C9-C14 **278** portant le chlorure de vinyle de géométrie (*Z*) ainsi que le motif 1,2-hydroxyméthyle *anti* C12-C13 (**Schéma 59**). Cette approche reposait sur une réaction clé de cycloisomérisation d'1,6-éynes, et plus particulièrement de (silyloxy)éynes **276**, afin de générer diastéréosélectivement le siloxane cyclique *anti* à 5 chaînons **277**. Nous envisagions ensuite de cliver la liaison Si-O par iododésilylation du vinylsilane puis de réaliser un échange d'halogènes libérant le fragment **278**.

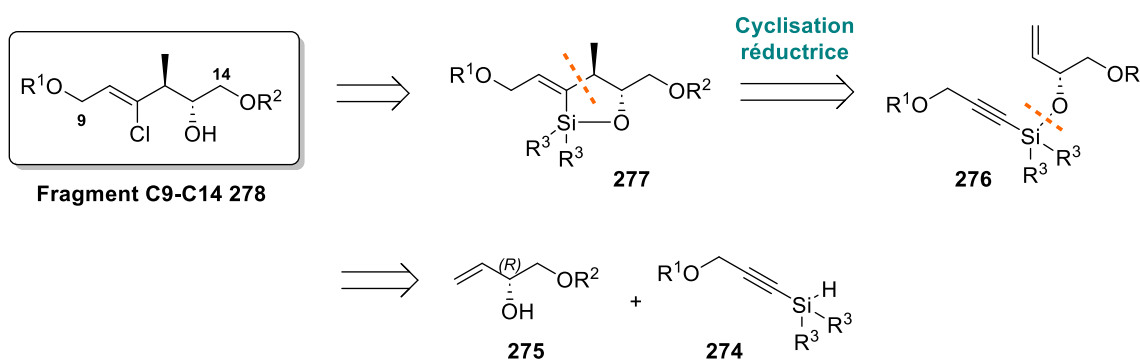
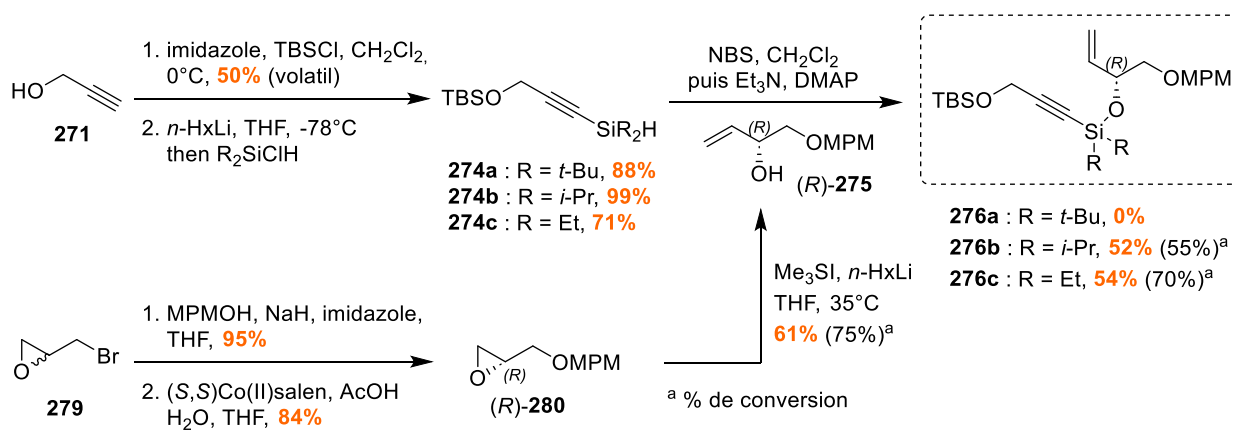


Schéma 59 : Rétrosynthèse envisagée pour la préparation du fragment C9-C14 278

 ii) Synthèses des précurseurs (silyloxy)éynes

La première étape consistait à préparer les précurseurs (silyloxy)éynes **276a-c** en condensant l'alcool allylique secondaire **275** aux silanes **274a-c** (**Schéma 60**).

Ces derniers sont préparés en deux étapes à partir de l'alcool propargylique **271** par protection des fonctions alcyne et alcool avec des groupements silylés. **275**,¹⁵⁸ pour sa part, provient de la O-alkylation de l'alcool 4-méthoxybenzylique (MPMOH) par l'épibromohydrine **279**, suivi d'un dédoublement cinétique de Jacobsen,¹⁵⁹ pour former l'époxyde **280** comme seul énantiomère. Celui-ci est ensuite converti en alcool allylique **275** par réaction de Falck-Mioskowski¹⁶⁰ avec un rendement total de 49% sur trois étapes. L'excès énantiomérique, généré par la réaction de Jacobsen, est déterminé sur ce composé en formant l'ester de Mosher (ee = 90%).¹⁷¹ Enfin, après transformation *in situ* de **274a-c** en bromodialkylsilane par traitement à la N-bromosuccinimide (NBS), la condensation de l'alcool allylique **275** permet de produire les 1,6-(silyloxy)énynes **276b,c** attendus. Seul le composé **276a** n'a pas été formé, en raison de l'encombrement stérique des groupements *tert*-butyles portés par le silane **274a**.¹⁶¹

Schéma 60 : Synthèse des précurseurs (silyloxy)énynes **276a-c**iii) Etude de la réaction de cyclisation réductrice des (silyloxy)énynes

Une fois les précurseurs **276b,c** en main, l'attention s'est portée sur la réaction de cyclisation réductrice 5-exo-trig conduite en présence de complexes de métaux de transition en quantité catalytique ou stœchiométrique.¹⁶² L'objectif était de former sélectivement le siloxane cyclique *anti* à 5 chaînons **277b**. Différents paramètres ont été investigués pour ce couplage ène-yne intramoléculaire, tels que la nature du métal, du ligand, d'un éventuel contre-ion, du réducteur et du solvant (Schéma 61). L'étude a été menée sur le composé **276b** car nous avons supposé que l'encombrement stérique des groupements isopropyles faciliterait la fermeture du cycle, en rapprochant les motifs alcyne et alcène, grâce à l'effet Thorpe-Ingold.¹⁶³

¹⁵⁸ **275** préparé comme décrit dans la littérature : A. Thiraporn, P. Iawso, K. Tadetch, *Synlett* **2022**, 33, 1341–1346.

¹⁵⁹ a) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1307–1315. b) L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1360–1362.

¹⁶⁰ L. Alcaraz, J. J. Harnett, C. Mioskowski, J. P. Martel, T. Le Gall, D.-S. Shin, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5449–5452.

¹⁶¹ M. Petit, G. Chouraqui, C. Aubert, M. Malacria, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2037–2040.

¹⁶² C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 813–834.

¹⁶³ R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080–1106.

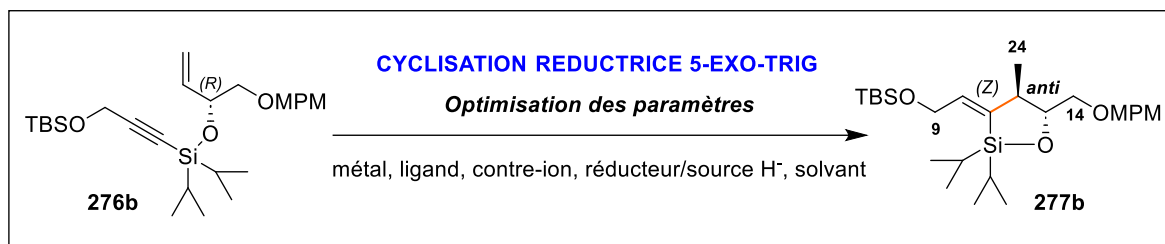


Schéma 61 : Optimisation des paramètres de la réaction de cyclisation réductrice des (silyloxy)énynes

(a) Premiers essais

Nous avons effectué une première tentative de cyclisation en utilisant un excès de titane basse valence Ti(II), généré in situ à partir de $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ ou de $\text{ClTi}(i\text{-PrO})_4$ à l'aide de $n\text{-HxLi}$ ou de $i\text{-PrMgCl}$ respectivement.¹⁶⁴ Cette cycloisomérisation passe par un intermédiaire titanacyclopentène **281** qui est ensuite hydrolysé diastéréosélectivement en siloxane vinylique (Z) (Schéma 62).¹⁶²

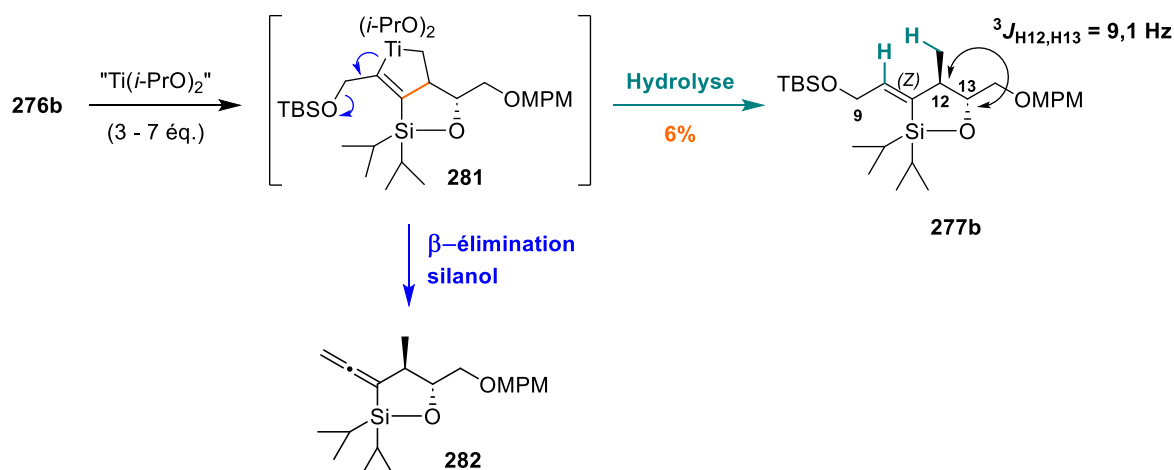


Schéma 62 : Cycloisomérisation du composé 276b en présence de Ti(II)

Dans ces conditions, **277b** est isolé avec un rendement maximal de 6% accompagné de l'allène **282**, résultant de la réaction compétitive de β -élimination du silanol (TBSOH) en position 9. La stéréochimie du diastéréoisomère **277b** est assignée par analyse des spectres RMN ^1H : une constante de couplage $^3J_{\text{H}12,\text{H}13} = 9,1$ Hz est observée entre le H en C12 et celui en C13, ce qui concorde avec les valeurs typiques de couplage des siloxanes cycliques présentant une configuration *anti* (8,8-10,2 Hz) (Schéma 62).^{164b}

Le second essai consistait à réduire tout d'abord l'alcyne par hydroaluminatation en présence de DIBAL-H, puis à effectuer une substitution nucléophile sur un donneur d'halogène électrophile afin d'obtenir l'halogénure de vinylo correspondant, qui serait engagé ensuite dans l'étape de cyclisation. Néanmoins, les conditions réductrices employées dès la première étape ont entraîné le clivage de la

¹⁶⁴ a) J. J. Eisch, J. N. Gitua, P. O. Otieno, X. Shi, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 229–238. b) G. W. O'Neil, A. J. Phillips, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 4253–4256. c) K. A. Keaton, A. J. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 408–409.

liaison Si-O et le recyclage des précurseurs silane **274b** et alcool allylique **275**. Aucune réaction n'est observée en présence d'une quantité catalytique de Ni(0), obtenu à partir de Ni(II)(acac)₂ associé au réducteur Et₂Zn,¹⁶⁵ ou de Co(I), généré à l'aide du système Co(II)Cl₂(dppp)/Zn/ZnI₂.¹⁶⁶ L'utilisation d'un traitement au Pd₂(dba)₃/tri(o-tolyl)phosphine dans un milieu contenant du PMHS et de l'acide acétique a abouti à des traces de produit cyclisé **277b** (2,5%), accompagnées de 55% d'ényne **276b** non réagi et de divers sous-produits.

(b) Cyclisation réductrice énantiosélective catalysée au rhodium(I) cationique

Suite à ces premiers essais, nos efforts se sont concentrés sur la méthode de cyclisation réductrice énantiosélective d'1,6-énynes, développée par Krische, *via* une hydrogénation asymétrique catalysée par du rhodium(I) cationique.¹⁶⁷ De façon similaire à la réaction de cycloisomérisation catalysée par du titane basse valence, le mécanisme proposé dans le cas du rhodium évoque le passage par un intermédiaire métallacyclopentène de rhodium (III) **283** *via* une cyclisation oxydante [2+2+1] du complexe LRh(I)H avec la 1,6-ényne **276b** (Schéma 63).^{167a} Une étape d'élimination réductrice fournit ensuite le rhodium vinylique **284**, qui est successivement hydrolysé pour délivrer le composé cyclisé **277b**.

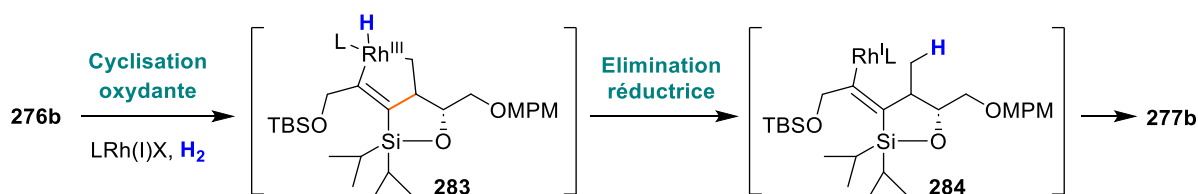


Schéma 63 : Proposition d'un mécanisme pour la cycloisomérisation de **276b** catalysée au Rh(I) cationique

Une première tentative de couplage réducteur est réalisée à l'aide d'un mélange de Rh(cod)₂OTf et [RhCl(cod)]₂, du ligand *rac*-BINAP, du contre-ion triflate et de H₂ dans le dichlorométhane (Tableau 2, entrée 1). Ces conditions délivrent de façon stéréosélective le siloxane *anti* **277b** avec un rendement de 27%, accompagné de l'ényne qui n'a pas réagi (31%) et du diène **285B** (29%), issu de la réaction secondaire d'hydrogénation de la triple liaison C≡C de **276b** (Schéma 64). Par comparaison des spectres RMN ¹H et COSY, nous avons pu confirmer la stéréochimie du produit cyclisé qui est la même que celle du siloxane précédemment obtenu en présence de Ti(II). A la suite de ce résultat encourageant, nous avons entrepris une analyse des paramètres de cette réaction (Tableau 2).

L'emploi du [RhCl(cod)]₂ comme seul catalyseur a entraîné une légère diminution du rendement en produit attendu **277b** (22%), bien que la conversion du substrat initial ait été améliorée (82% contre 67% précédemment) (entrée 2). De plus, cette réaction a donné lieu à la formation de sous-produits,

¹⁶⁵ Z. Chai, H.-F. Wang, G. Zhao, *Synlett* **2009**, 2009, 1785–1790.

¹⁶⁶ H.-T. Chang, T. T. Jayanth, C.-C. Wang, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12032–12041.

¹⁶⁷ a) H.-Y. Jang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7875–7880. b) H.-Y. Jang, F. W. Hughes, H. Gong, J. Zhang, J. S. Brodbelt, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6174–6175.

incluant la dégradation du (silyloxy)ényne en alcool **275**, l'hydrogénation de la double liaison C=C de l'ényne (**285A**, Schéma 64) et l'isomérisation du siloxane cyclique (**285E**).

Tableau 2 : Optimisation des paramètres de la cyclisation réductrice du (silyloxy)ényne 276b

Entrée	Catalyseur ^a	Ligand ^a	Contre-ion	Solvant	Conversion ^b / Rendement 277b		Sous-produits
1	Rh(cod)₂OTf + [Rh(cod)Cl]₂	<i>rac</i> -BINAP	TfO ⁻ + AgOTf	CH ₂ Cl ₂	67%	27% ^c	276b (31%) ^c , 285B (29%) ^c
2	[Rh(cod)Cl]₂	<i>rac</i> -BINAP	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	82%	22% ^b	276b (7%) ^c , 275 , 285A , 285E
3	[Rh(cod)Cl]₂	(<i>S</i>)-BINAP	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	15%	0%	276b (85%) ^b , 285B , incompatibilité du ligand
4	[Rh(cod)Cl]₂	(<i>R</i>)-BINAP	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	55%	9% ^b	276b (45%) ^b , 285A , 285B , 285E
5	RhCl(PPh₃)₃		AgOTf	CH ₂ Cl ₂	5%	0%	276b (38%) ^b , 275 (dégradation partielle)
6	[Rh(cod)Cl]₂	dppp	AgOTf	Toluène, 80 °C^d	0%	0%	Sous-produits non identifiés, dégradation 276b
7	[Rh(cod)Cl]₂	dppp	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	≤ 15%	0%	276b , traces 285B
8	[Rh(cod)Cl]₂	(<i>R</i>)-MeO-BIPHEP	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	17%	0%	276b , traces 285B
9	[Rh(cod)Cl]₂	<i>rac</i> -BINAP	AgOTf	DCE	82%	19% ^c	276b (21%) ^c , 285A , 285B , 285E
10	[Rh(cod)Cl]₂	(<i>R</i>)-BINAP	AgOBz	CH ₂ Cl ₂	0%	0%	276b récupéré
11	Rh(cod)₂BF₄	<i>rac</i> -BINAP	BF₄⁻	CH ₂ Cl ₂	100%	~ 25% ^b	285A , 285C , 285D , 285E
12	Rh(cod)₂BF₄	<i>rac</i> -BINAP	BF₄⁻	EtOH	50%	≥ 5% ^b	276b (50%) ^b , 285B , 285E

^a [Ru] (6 mol%), ligand (5 mol%), H₂ (1 bar) ; ^b calculé à partir du brut en RMN ¹H ; ^c rendement de produit isolé ; ^d EtOH à la place de H₂

Par la suite, nous avons évalué l'influence des ligands utilisés. Nous avons anticipé que le (silyloxy)ényne énanti enrichi **276b** réagirait préférentiellement avec l'un des deux énantiomères (*R*)- ou (*S*)-BINAP et qu'il présenterait une stéréo-incompatibilité avec le second. Comme attendu, la cinétique de la réaction est considérablement impactée lorsque le (*S*)-BINAP est employé seul : le substrat de départ est récupéré à 85% accompagné du sous-produit **285B** uniquement (entrée 3). Étonnamment, l'utilisation de (*R*)-BINAP entraîne une conversion (55%) et un rendement (9%) inférieurs à ceux générés avec le *rac*-BINAP, ce qui suggère que les deux énantiomères participent à cette étape de cyclisation (entrée 4). Nous avons ensuite exploré différents types de ligands chiraux et

achiraux, notamment les ligands bidentés dppp (entrées **6** et **7**),¹⁶⁸ (*R*)-MeO-BIPHEP (entrée **8**), ainsi que le ligand monodenté triphénylphosphine (PPh₃, entrée **5**). Cependant, aucun de ces ligands n'a abouti à la formation du produit cyclisé escompté **277b**.

Des contre-ions moins acides que le triflate ont également été testés. Alors que rien ne se produit en présence de benzoate (AgOBz), une conversion totale et un rendement de 25% sont obtenus en présence de tétrafluoroborate¹⁶⁹ (entrées **10** et **11**). Cependant, l'utilisation de Rh(cod)₂BF₄ entraîne la formation de nombreux sous-produits de réduction et d'isomérisation, dont certains ont été isolés pour la première fois sous ces conditions (**285C**, **285D**).

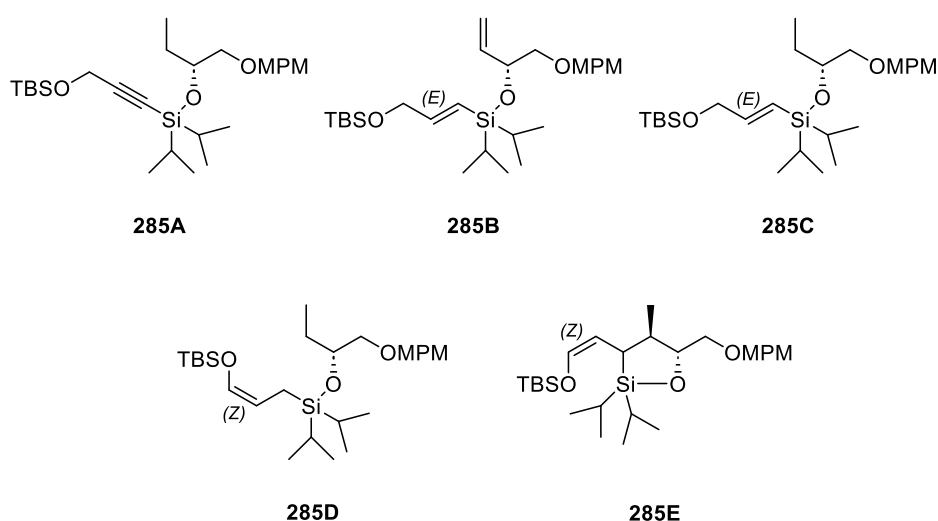


Schéma 64 : Ensemble des produits secondaires observés (285A–E)

En ce qui concerne le choix du solvant, des résultats comparables ont été observés en présence de dichlorométhane (entrée **2**) et de 1,2-dichloroéthane (entrée **9**). D'autre part, l'utilisation d'un solvant plus polaire devait nous permettre de favoriser l'étape de cyclisation par rapport à celle d'hydrogénation en réduisant la solubilité du dihydrogène lipophile dans le milieu de réaction. Lorsque la réaction se déroule dans l'éthanol, la cinétique est ralentie, et seules des traces de produit **277b** sont détectées, accompagnées des produits secondaires **285B** et **285E** (entrée **12**).

(c) Conditions radicalaires

Pour finir, **276b** a été soumis à des conditions radicalaires, par combinaison de AIBN et BuSH, et seul le produit de cyclisation 6-endo-trig **286b** a été isolé avec un rendement de 42% (**Schéma 65**).

¹⁶⁸ J. H. Park, S. M. Kim, Y. K. Chung, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10852–10856.

¹⁶⁹ Y. J. Ham, H. Yu, N. D. Kim, J.-M. Hah, K. B. Selim, H. G. Choi, T. Sim, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1918–1925.

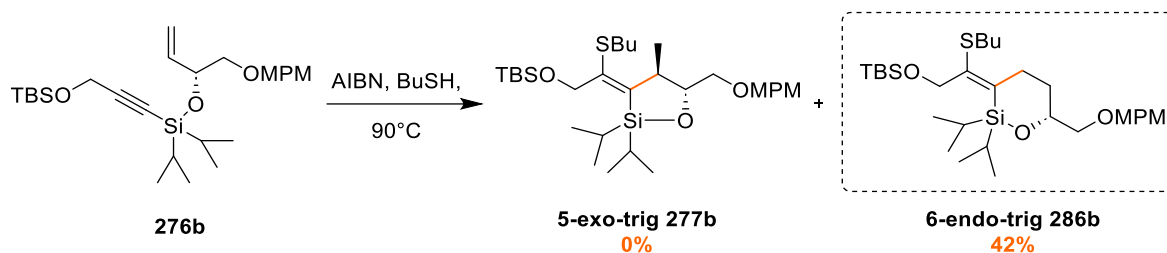
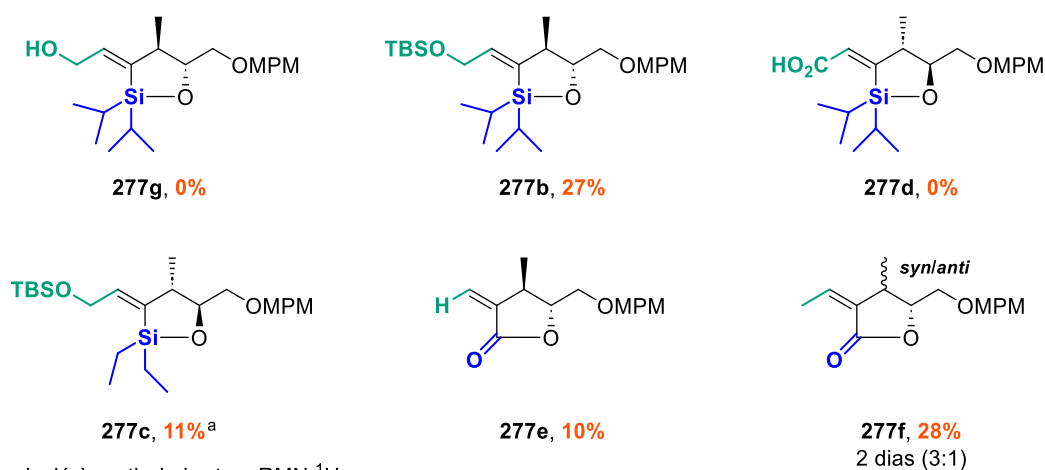
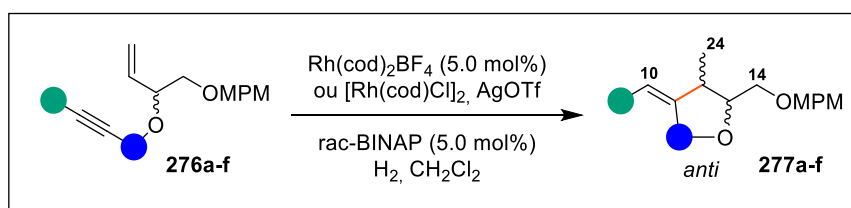


Schéma 65 : Cyclisation radicalaire du composé 276b

En résumé, le couplage ène-yne intramoléculaire de la 1,6-(silyloxy)ényne **276b** s'est révélé peu sélectif, générant de nombreux sous-produits d'hydrogénation, d'isomérisation ou d'élimination, quelles que soient les conditions employées. Nous avons alors émis l'hypothèse que le problème venait du substrat et plus particulièrement de l'encombrement stérique des groupements isopropyles et TBS, limitant la capacité de l'ényne à cycliser.

 iv) Choix du substrat 1,6-ényne

Afin de déterminer les conditions optimales pour la cycloisomérisation, différentes 1,6-énynes **276a-f** ont ensuite été préparées en modifiant les substituants de part et d'autre de l'alcyne, puis elles ont été soumises aux conditions précédemment identifiées pour la cyclisation réductrice (**Schéma 66**).



^a calculé à partir du brut en RMN ¹H

Schéma 66 : Cyclisation réductrice de différentes 1,6-énynes

Le fait qu'aucun produit cyclisé ne se forme à partir de l'alcool propargylique libre **276g** suggère que le problème ne provient pas de l'encombrement stérique du groupement TBS, mais plutôt de celui du silane diisopropyle. Contre toute attente, lorsque la réaction est conduite en présence du silane diéthyle moins encombré **276c**, un rendement de seulement 11% est obtenu pour le produit cyclisé **277c**. Nous avons alors supposé que la cyclisation était davantage influencée par des facteurs électroniques que par des facteurs stériques. Seuls des produits de dégradation (alcool **275**) sont observés en remplaçant le groupement hydroxyle C9 par un acide carboxylique (**276d**). Par la suite, le silane, riche en électrons, est substitué par une fonction carbonyle afin de former la lactone correspondante. En partant de l'alcyne vrai **276e**, seul 10% de produit cyclisé **277e** est isolé, ce qui peut s'expliquer par la possibilité de réactions concurrentes d'insertion du rhodium dans la liaison C-H de l'alcyne. Finalement, le composé méthylé **276f** fournit la lactone **277f** avec un rendement de 28%, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères *syn* et *anti*.

v) Tentative de formation du chlorure de vinyle

Malgré les faibles rendements obtenus pour l'étape de cyclisation réductrice, un essai de formation du chlorure de vinyle de géométrie (*Z*) a été mené à partir du siloxane cyclique **277b**. L'objectif consistait à cliver la liaison Si-O par iododésilylation du vinylsilane puis à réaliser un échange d'halogènes selon une réaction de rétro-Finkelstein (**Schéma 67**).¹⁰⁶ La première étape de iododésilylation par traitement à la N-iodosuccinimide (NIS) dans l'acétonitrile a entraîné la formation du produit secondaire **288** avec un rendement de 18% seulement, accompagné de nombreux sous-produits.¹⁷⁰ La stéréochimie de l'iodure de vinyle (*Z*) obtenu a pu être déterminée par analyse RMN NOESY.

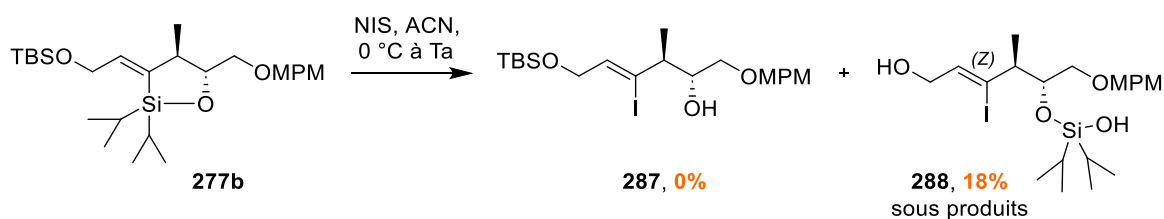


Schéma 67 : Tentative de formation du iodure de vinyle 287 par traitement à la NIS

En conclusion, compte tenu des faibles rendements obtenus et du manque de sélectivité des différentes méthodes testées, nous avons pris la décision d'abandonner cette approche de cyclisation réductrice des 1,6-énynes.

¹⁷⁰ a) D. P. Stamos, A. G. Taylor, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8647–8650. b) E. A. Ilardi, C. E. Stivala, A. Zakarian, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1727–1730.

2) Stratégie retenue : utilisation de la réaction de chloroallylation

a) Rétrosynthèse

La troisième stratégie envisagée avait pour objectif de générer le fragment C7-C15 **291** en s'appuyant sur une voie de synthèse plus classique et linéaire. La formation du chlorure de vinyle (*Z*) reposait cette fois-ci sur une réaction clé de chloroallylation diastéréosélective des alcynes terminaux en présence de chlorure d'allyle, catalysée par un complexe de palladium(II) (**Schéma 68**). L'étude de cette réaction nécessitait tout d'abord la préparation stéréosélective du précurseur alcyne **290** portant un motif 2,3-dihydroxy-1-méthyle.

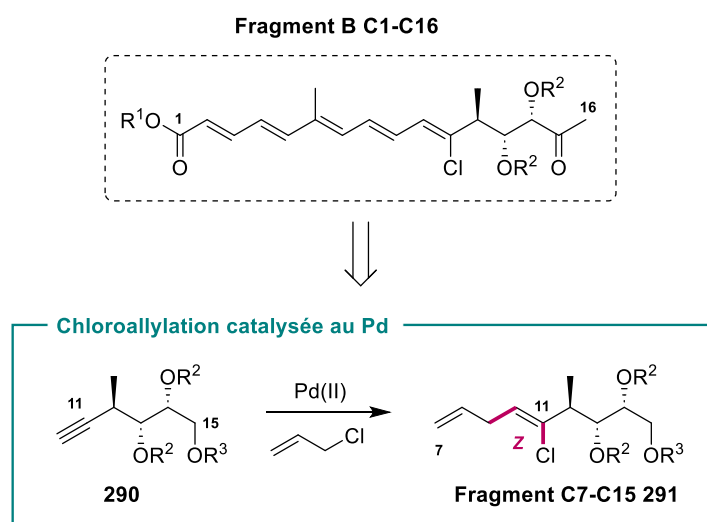


Schéma 68 : Rétrosynthèse envisagée pour la préparation du fragment C7-C15 291

b) Préparation du motif 2,3-dihydroxy-1-méthyle C12-C14

L'objectif initial de cette approche consistait à synthétiser de manière stéréosélective de la triade –Me/-OH/-OH C12-C14 de configuration *anti,syn*.

Pour cela, nous sommes partis de l'épibromohydrine **279** que nous avons engagé dans une première réaction d'O-alkylation avec l'alcool 4-méthoxybenzylique. Cette étape est suivie par un dédoublement cinétique de Jacobsen,¹⁵⁹ permettant de générer l'époxyde terminal énantiomériquement très enrichi (*S*)-**280**, ce qui correspond à la création du centre stéréogène en position C14 (14*S*) (**Schéma 69**). Activé en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, cet époxyde est ouvert régiosélectivement par le (triméthylsilyl)acétylure de lithium pour former l'alcool secondaire homopropargylique **292** de façon quantitative. L'excès énantiomérique, issu de la réaction de Jacobsen, est déterminé à ce moment-là par formation de l'ester de Mosher à partir de **292** et s'avère être supérieur à 90%.¹⁷¹ Après clivage du groupement silylé en conditions basiques, l'alcyne terminal **293** est isomérisé en alcool propargylique **294** par traitement au *tert*-butoxyde de potassium.¹⁷²

¹⁷¹ I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096.

¹⁷² S. Takano, Y. Sekiguchi, Y. Shimazaki, M. Takahashi, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 1905–1906.

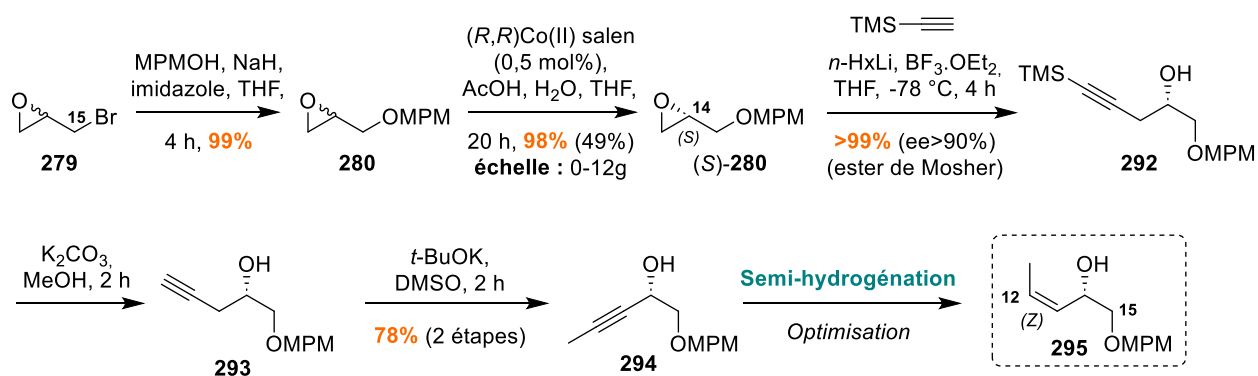


Schéma 69 : Stratégie de synthèse du motif C12-C15 295

L'objectif était ensuite de réduire diastéréosélectivement l'alcyne **294** en alcène **295** de géométrie (*Z*). Différentes conditions ont été testées pour cette étape de semi-hydrogénation afin de limiter les produits de sur-réduction et d'isomérisation (*trans*).

En catalyse homogène, aucun produit n'est détecté lorsque du Pd(0) est utilisé en association avec un ligand carbène N-hétérocyclique (NHC), de la 1,4-naphthoquinone, ainsi qu'une source d'hydrogène (H₂ ou HCOOH/NEt₃) (**Tableau 3**, entrées **1** et **2**).¹⁷³ Le même résultat est constaté à partir d'acétate de cuivre (II) et de ligand bidenté Xantphos, en employant un mélange de *tert*-butanol et polyméthylhydrosiloxane (PMHS) comme agent réducteur (entrée **3**).¹⁷⁴

En catalyse hétérogène, l'essai des divers réactifs de Lindlar en présence de H₂ et d'une quantité catalytique de quinoline (25 mol%) aboutit à un mélange d'alcènes (*Z/E*)-**295** et de produit sur-réduit **296** (entrées **5** et **6**). Cependant, en l'absence de quinoline, aucun produit de réduction n'est observé (entrée **4**).¹⁷⁵ De façon similaire, une hydrogénation non sélective est obtenue avec le couple PdCl₂/K₂CO₃ associé à l'acide formique (entrée **7**).¹⁷⁶ Étant donné l'inefficacité des catalyseurs hétérogènes à base de palladium, nous avons orienté nos recherches vers d'autres types de catalyseurs métalliques, notamment le P2-Ni de Brown, généré *in situ* par réduction de l'acétate de nickel avec du NaBH₄ dans l'éthanol.¹⁷⁷ Une fois de plus, sous ces conditions, divers produits de réduction et sur-réduction se forment, quelle que soit la quantité en nickel employée (entrée **8**). Finalement, les meilleurs résultats sont rapportés avec un couple zinc/cuivre activé par du 1,2-dibromoéthane dans l'isopropanol et le THF à reflux (entrée **9**).¹⁷⁸ Ces conditions favorisent la formation de l'alcool allylique (*Z*)-**295** de façon diastéréosélective (*Z/E* = 95/5), quantitative (>99% brut) et chimiosélective avec une absence du produit secondaire de sur-réduction **296**.

¹⁷³ a) J. W. Sprengers, J. Wassenaar, N. D. Clement, K. J. Cavell, C. J. Elsevier, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2062–2065. b) P. Hauwert, G. Maestri, J. W. Sprengers, M. Catellani, C. J. Elsevier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3223–3226.

¹⁷⁴ K. Semba, T. Fujihara, T. Xu, J. Terao, Y. Tsuji, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1542–1550.

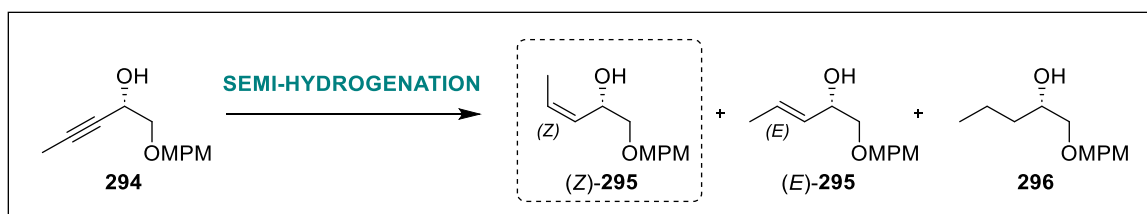
¹⁷⁵ T. Saito, H. Fuwa, M. Sasaki, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5274–5277.

¹⁷⁶ R. Iwasaki, E. Tanaka, T. Ichihashi, Y. Idemoto, K. Endo, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13574–13579.

¹⁷⁷ a) C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226–2230. b) X. Zhang, J. Liu, X. Sun, Y. Du, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1553–1558.

¹⁷⁸ a) M. H. P. J. Aerssens, L. Brandsma, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 735. b) V. Druais, M. J. Hall, C. Corsi, S. V. Wendeborn, C. Meyer, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935–938.

Tableau 3 : Optimisation de l'étape de semi-hydrogénation de l'alcyne interne 294 en alcène (Z)-295



Entrée	Métal	Conditions	Source d'hydrogène	Ratio ¹ H RMN (brut) (Z)-295 / (E)-295 / 296
1	[Pd(0)-NHC-naphthoquinone] ₂	THF, 50 °C	H ₂ (1 bar)	0% conversion
2	[Pd(0)-NHC-naphthoquinone] ₂	ACN, reflux	NEt ₃ , HCOOH	0% conversion
3	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O, Xantphos	Hexane, THF	PMHS, t-BuOH	0% conversion
4	Pd/CaCO ₃ -PbO ₂	EtOAc	H ₂ (1 bar)	0% conversion
5	Pd/CaCO ₃ -PbO ₂ + Pd/BaSO ₄	Quinoline, EtOAc, 40 °C	H ₂ (1 bar)	Rendements isolés : 47% / 25% / 27%
6	Pd/BaSO ₄	Quinoline, EtOAc	H ₂ (1 bar)	1,0 / 1,7 / 2,8
7	PdCl ₂	K ₂ CO ₃ , dioxane, 80 °C	HCOOH	1,0 / 0,84 / 0,75
8	Ni(OAc) ₂ .4H ₂ O (x éq.)	NaBH ₄ , éthylène diamine, EtOH	H ₂ (1 bar)	1,0 / 0,4 / ≤1 (0.8 éq.) 1,0 / 1,30 / 2,75 (3 éq.)
9	Zn, Br(CH ₂) ₂ Br, iPrOH, reflux puis CuCl, LiBr, THF puis 294		i-PrOH	1,0 / 0,05 / 0 Rendement > 99% (brut)

Un chemin plus direct a également été testé pour l'obtention de l'alcool (Z)-295 de façon sélective à partir de l'époxyde (S)-280 (Schéma 70). Une première réaction de Falck-Mioskowski génère l'alcool allylique secondaire (S)-277 à l'aide d'iodure de triméthylsulfonium et d'une base forte avec un rendement de 84%.¹⁶⁰ L'alcène terminal est ensuite soumis à une réaction de métathèse croisée diastéréosélective en présence de catalyseur de Grubbs (Z)-sélectif et de butène ou 2-méthylbut-2-ène comme partenaires de couplage.¹⁷⁹ Dans ces conditions, cependant, aucune réaction n'est détectée.

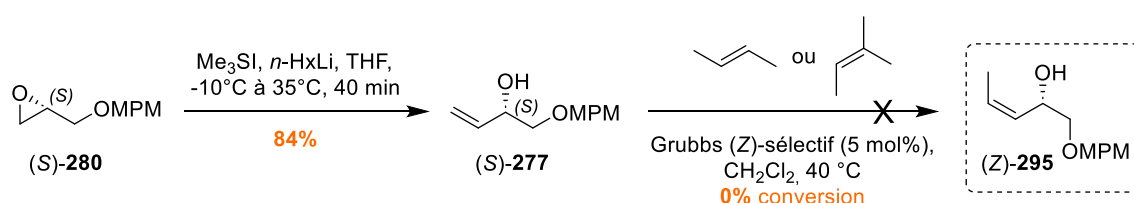


Schéma 70 : Tentative d'obtention de l'alcène (Z)-295 par réaction de Falck-Mioskowski et métathèse croisée (Z)-sélective

¹⁷⁹ B. K. Keitz, K. Endo, P. R. Patel, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 693–699.

Par la suite, l'époxydation dirigée de l'alcool allylique (*Z*)-**295** en présence de *m*-CPBA favorise la formation de l'époxyde **297** en position *cis* par rapport au groupement hydroxyle C14 (Schéma 71).¹⁸⁰ Les meilleurs rendement et sélectivité sont obtenus à 0 °C, température à laquelle **297** est généré sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (*syn:anti*, 7,3:1,0) non séparables avec un rendement total de 79% sur deux étapes. Deux nouveaux centres stéréogènes, C12 et C13, adjacents au premier C14, sont également créés à ce moment-là.

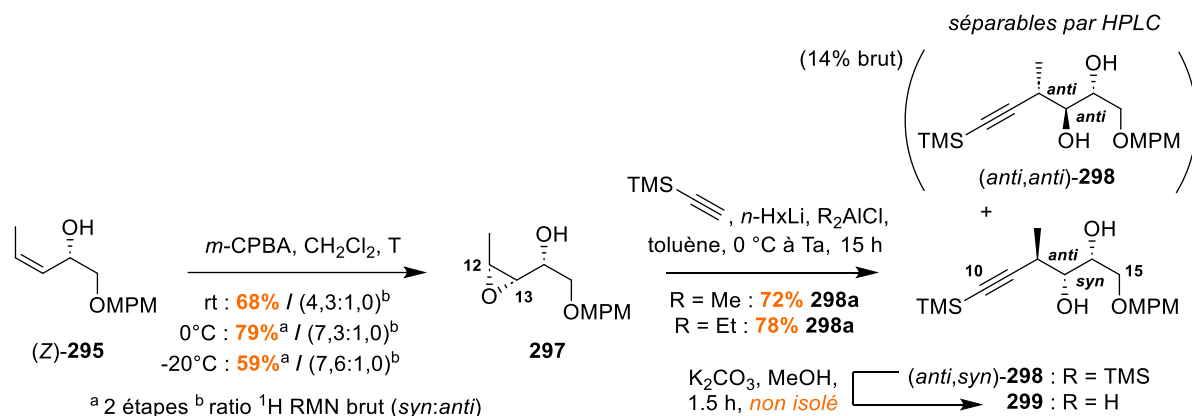


Schéma 71 : Synthèse sélective du motif 2,3-dihydroxy-1-méthyle C12-C14 **299**

L'époxyde **297** est ensuite condensé régiosélectivement avec le TMS-acétylène, activé sous la forme d'un acétylure de dialkylaluminium, à l'aide de chlorure d'aluminium et de *n*-hexyllithium.¹⁸¹ Cette étape engendre la formation de deux diastéréoisomères séparables par HPLC : le 1,2-diol (*anti, syn*)-**298** attendu ainsi que l'isomère (*anti, anti*)-**298** (14% dans le brut réactionnel), issu du sous-produit d'époxydation *anti*-**297**. (*anti, syn*)-**298** est finalement isolé avec un rendement maximal de 78% en présence d'acétylure de diéthylaluminium. Une dernière étape de déprotection de l'alcyne terminal permet de finaliser la construction stéréosélective du fragment C10-C15 **299** renfermant la triade –Me/-OH/-OH C12-C14, de configuration *anti, syn*.

c) Construction diastéréosélective du chlorure de vinyle par chloroallylation des alcynes terminaux

L'une des difficultés synthétiques principales de ce fragment C7-C15 consistait ensuite à construire de façon diastéréosélective le chlorure de vinyle C10-C11 de géométrie (*Z*). Comme évoqué dans le chapitre I, de nombreuses méthodologies ont déjà été appliquées à la synthèse de substances naturelles chlorées ces dernières années. Après examen des différentes options, nous avons choisi d'étudier la réaction de chloroallylation des alcynes terminaux catalysée par des complexes de Pd(II)-

¹⁸⁰ A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307–1370.

¹⁸¹ a) T. Suzuki, H. Saimoto, H. Tomioka, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3597–3600. b) J. Prieto, J. Torres, R. Rodríguez-Berrios, *Synlett* **2013**, 25, 433–437.

benzonitrile en présence de chlorure d'allyle.¹⁸² Cette stratégie initialement développée par Kaneda,¹¹¹ avait été adaptée par Hoye pour la synthèse totale de l'hatérumalide NA (**Schéma 37**).¹¹⁰ Cette dernière présente l'avantage de former régio- et stéréosélectivement un chlorure de vinyle (*Z*) adjacent à une fonction allyle, qui est un point de départ idéal pour la construction de la future chaîne polyénique.

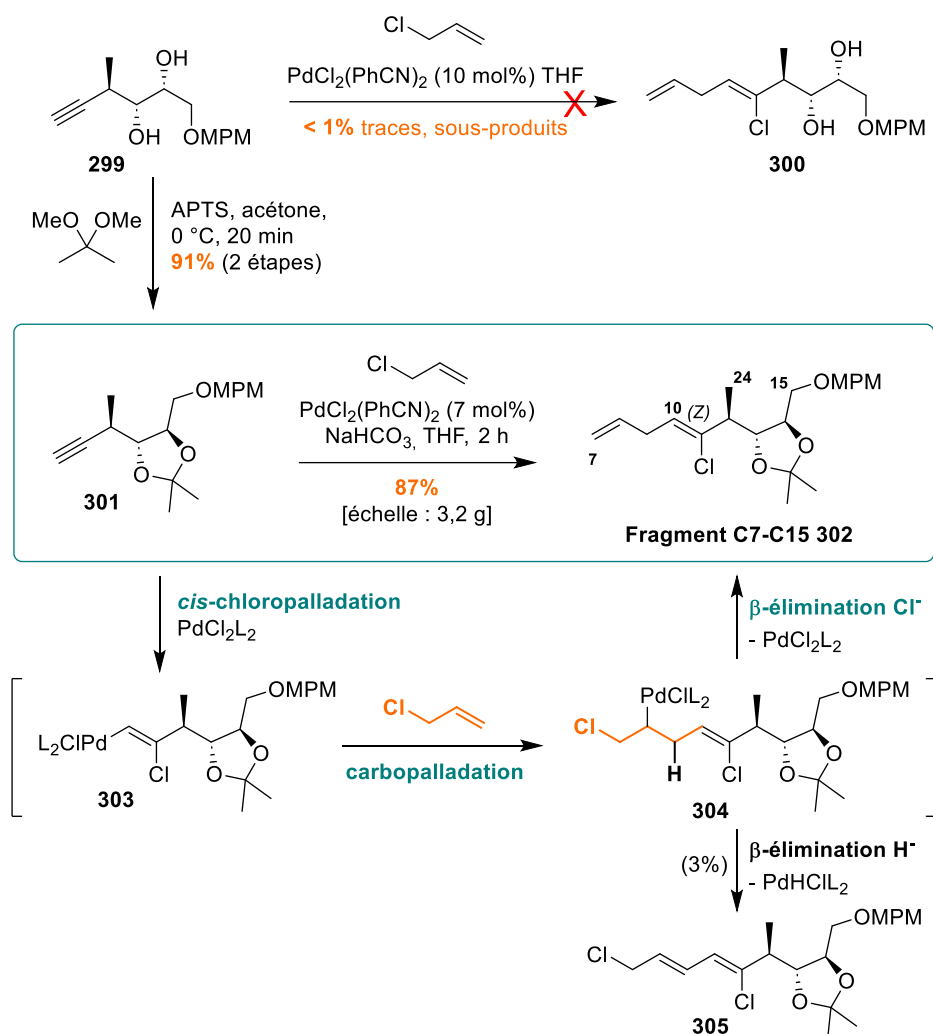


Schéma 72 : Formation diastéréosélective du chlorure de vinyle C10-C11 par réaction de chloroallylation

Un premier essai d'allyle chloration est réalisé à partir du diol **299** en reprenant les conditions de Hoye (**Schéma 72**). Malgré une consommation totale du substrat initial, seules des traces de produit de couplage **300** sont obtenues. De nombreux sous-produits sont générés résultant potentiellement de réactions secondaires de copolymérisation de l'alcyne ou d'allylation des alcools libres par le chlorure d'allyle en conditions acides. Afin de limiter ces réactions compétitives, **299** est protégé sous la forme d'un isopropylidène **301** et la réaction est conduite en conditions tamponnées par ajout de NaHCO_3 . Le

¹⁸² a) J. Tsuji, H. Yasuda, *Synth. Commun.* **1978**, 8, 103–107. b) R. Yamaguchi, H. Kawasaki, T. Yoshitome, M. Kawanisi, *Chem. Lett.* **1982**, 11, 1485–1486. c) J.-E. Baeckvall, Y. I. M. Nilsson, R. G. P. Gatti, *Organometallics* **1995**, 14, 4242–4246.

deuxième essai de chloroallylation fournit le chlorure de vinyle (*Z*) **302** de façon régio- et diastéréosélective avec rendement de 87% cette fois-ci.

Comme indiqué précédemment dans le chapitre I (**Schéma 38**), la réaction comprend une première étape de *cis*-chloropalladation au cours de laquelle l'alcyne s'insère dans la liaison palladium-halogène pour générer un intermédiaire palladium vinylique **303**. Cette dernière est suivie d'une carbopalladation de l'halogénure d'allyle puis de la β -élimination du chlorure terminal régénérant ainsi le catalyseur et libérant le fragment C7-C15 **302** attendu. Il est intéressant de noter que ces conditions entraînent également la formation du sous-produit minoritaire **305** (3%) issu de la réaction compétitive de β -élimination d'hydrure.

La stéréochimie induite par cette réaction d'allyle chloration a été vérifiée par analyse RMN NOESY sur le substrat **306** déprotégé (**Schéma 73**). Les tâches de corrélations relevées, plus particulièrement entre le proton H10 et ceux du méthyle C24, confirment la géométrie *cis* du chlorure de vinyle. Pour finir, cette réaction de chloroallylation est reproductible puisque qu'un rendement de 86% a été obtenu pour **302** sur une échelle de 3,2 grammes d'alcyne **301**.

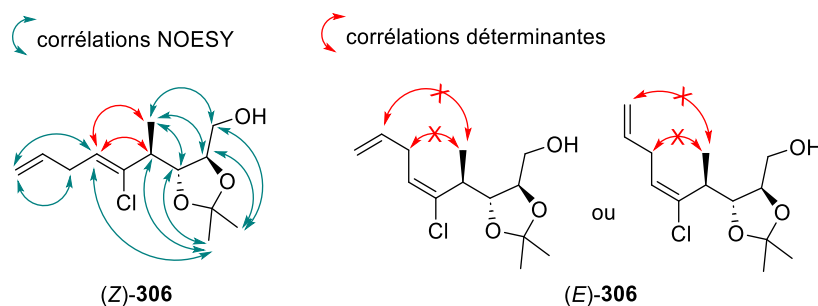


Schéma 73 : Confirmation de la stéréochimie du chlorure de vinyle par analyse RMN 2D (NOESY)

B. Etudes de la construction de la chaîne polyénique C1-C11

Une fois que nous avons en notre possession le fragment C7-C15 **302**, le défi synthétique était de construire de façon efficace et sélective la chaîne polyénique C1-C11 centrale à partir du motif 1-chloro-1,4-pentadiène résultant de la précédente réaction d'allyle chloration.

1) Premiers essais pour la formation du triène C6-C11

a) Par élimination 1,4 conjuguée

Plusieurs possibilités s'offraient à nous pour l'allongement de la chaîne polyénique et la reconjugaion du motif 1,4-pentadiène à partir du composé **302**. L'objectif initial consistait à réaliser l'élimination 1,4 conjuguée d'un alcool allylique tertiaire de type **307**, libre ou activé, par arrachement des protons acides doublement allyliques H9 afin de générer sélectivement le 1,3,5-triène **308** de géométrie (*E,E,Z*) (Schéma 74).

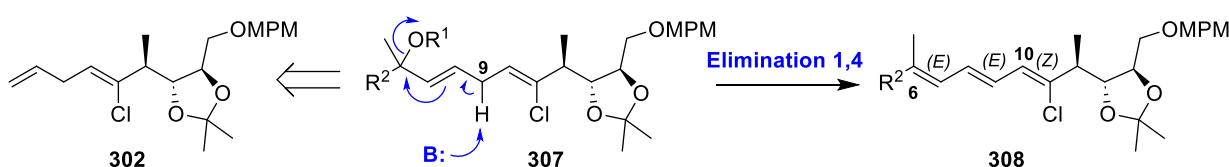


Schéma 74 : Rétrosynthèse de la formation du triène C6-C10 **308** par élimination 1,4

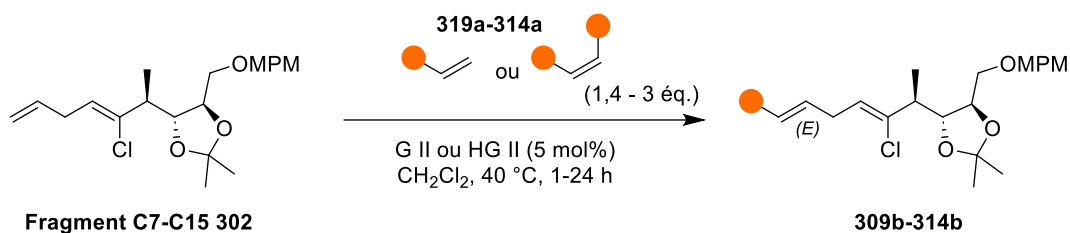
i) Préparation des précurseurs par métathèse croisée

Nous avons considéré que la méthode la plus directe pour fonctionnaliser l'alcène terminal **302** et former les composés **307** était la réaction de métathèse croisée.¹⁸³ Au total, six oléfines **309a-314a** ont été sélectionnées et préparées en vue du couplage. Celui-ci a été mené en présence du catalyseur de Grubbs II (G II) ou Hoveyda-Grubbs II (HG II) dans le dichlorométhane à 40 °C (Schéma 75).¹⁸⁴

Un premier essai est réalisé avec un substrat modèle, le *cis*-2-butène-1,4-diol diacétate **309a**, afin vérifier la compatibilité du fragment C7-C15 **302** comme partenaire de couplage. Ces conditions entraînent une conversion élevée du chlorure de vinyle **302** et la formation sélective de l'alcène **309b** attendu (*E/Z*, 1,0/0,2) confirmant ainsi la faisabilité de cette réaction. Par la suite, un rendement de 72% est obtenu avec le diol **310a**, généré en une étape à partir de l'hydroxyacétone par addition de bromure de vinylmagnésium. En revanche, une fois que le diol est protégé par des acétates (**311a**), sa réactivité diminue, ce qui entraîne une récupération partielle du chlorure de vinyle **302** (31%), accompagné de son produit d'homodimérisation (40%). De façon similaire, aucune réaction n'a lieu en présence de l'époxyde commercial **312a**, 73% du substrat chloré non réagi est récupéré avec la formation de quelques sous-produits de dégradation de **302**.

¹⁸³ a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450. b) R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140.

¹⁸⁴ A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.



[¹] rendement de produit isolé [²] **302** récupéré

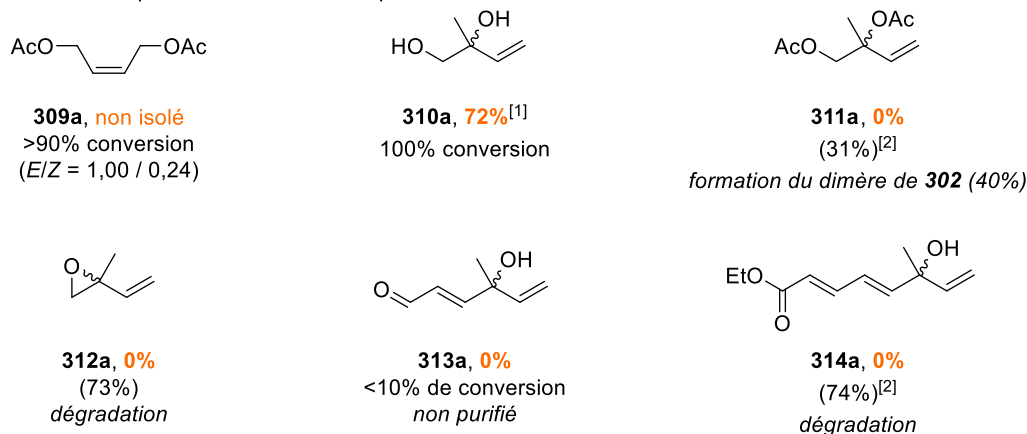


Schéma 75 : Fonctionnalisation du 1,4-pentadiène par réaction de métathèse croisée

Des composés plus complexes **313a** et **314a** ont également été testés en raison de leur capacité à fournir une partie ou la totalité de la chaîne polyénique. Ils ont été obtenus respectivement en quatre et cinq étapes, à partir de l'alcool propargylique protégé **271c**, par des réactions classiques d'addition nucléophile de l'alcyne terminal **271c** sur la méthylvinylcétone, clivage du groupement THP pour former le diol **315**, réduction de l'alcool propargylique au Red-Al puis oxydation en aldéhyde α,β-insaturé **313a** et enfin réaction d'HWE dans le cas de **314a** (Schéma 76). Engagés ensuite dans la réaction de métathèse croisée, aucun des deux fragments **313a** et **314a** n'a fourni le produit de couplage attendu. Compte tenu des résultats obtenus, l'étude a été poursuivie avec le diol **310b**.

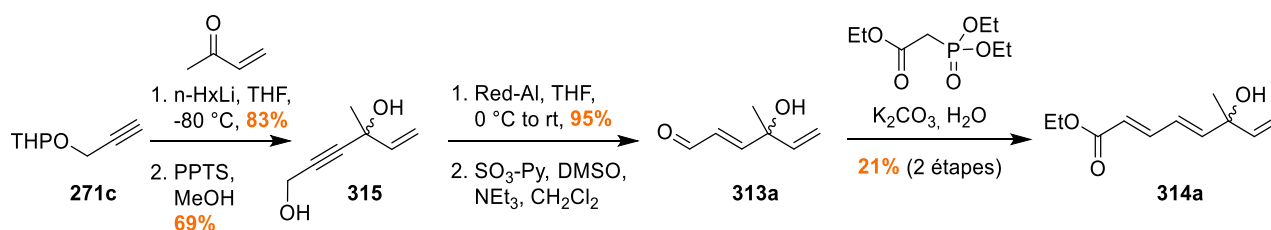
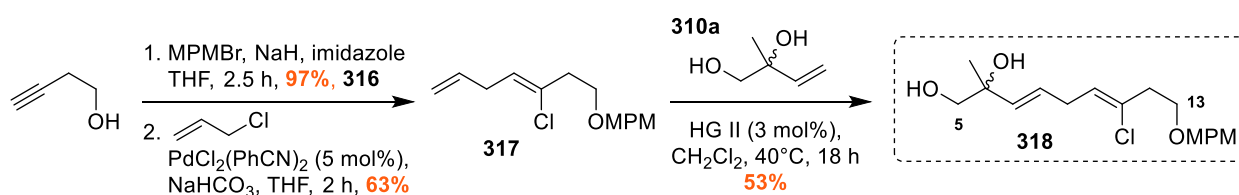


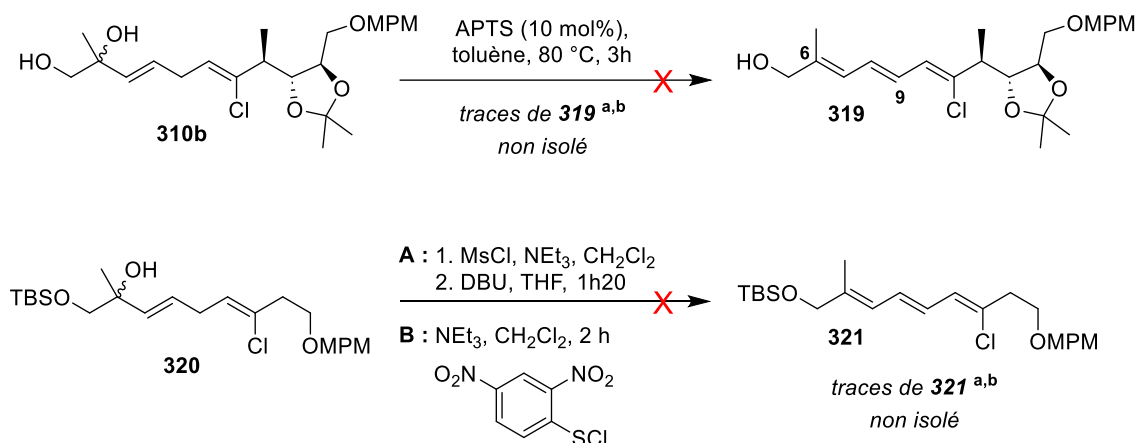
Schéma 76 : Préparation des partenaires de couplage 313a et 314a

ii) Tentatives d'élimination 1,4(a) A partir du diol

Une fois le composé **310b** en main, différentes approches pour l'élimination 1,4 conjuguée du groupement hydroxyle en position 6 ont été examinées. L'étude a également été réalisée à l'aide du substrat modèle C5-C13 **318** formé en trois étapes, à partir de l'alcool homopropargylique, en appliquant les précédentes réactions de chloroallylation et de métathèse croisée avec un rendement global de 32% (**Schéma 77**).

Schéma 77 : Préparation du substrat modèle **318**

Pour commencer, une première tentative d'élimination 1,4 sur le fragment **310b** est effectuée par catalyse acide en présence d'acide paratoluènesulfonique (APTS) (**Schéma 78**). Dans ces conditions, de nombreux sous-produits se forment, notamment dûs à la perte des groupements protecteurs MPM et acétal. Le triène **319** est également généré en quantité minoritaire, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (*Z/E*) liés aux insaturations C6-C9.



^a non sélectif, plusieurs sous-produits ^b mélange de plusieurs diastéréoisomères

Schéma 78 : Premiers essais d'élimination 1,4 à partir du diol **310b** et du modèle **320**

Le même résultat est obtenu avec le composé **320** formé à partir du modèle **318** par protection de l'alcool primaire avec un groupement silylé TBS. L'activation de l'alcool allylique sous forme de mésylate suivi de son élimination en milieu basique (A), ou l'utilisation du chlorure de 2,4-

dinitrobenzènesulfényle comme déshydratant (**B**),¹⁸⁵ engendrent chacun le triène **321** en faibles quantités ainsi que de nombreux sous-produits.

L'essai suivant est exécuté à partir du vinylépoxyde **312b**, obtenu en deux étapes à partir du diol **310b**, par formation intermédiaire d'un mésylate (**Schéma 79**). Le composé **312b** instable est rapidement engagé dans la réaction d'élimination catalysée cette fois-ci par du Pd⁽⁰⁾(PPh₃)₄.¹⁸⁶ Ces conditions génèrent un premier complexe π -allyl-Pd **322** qui se décompose ensuite par β -élimination d'hydrure selon trois possibilités différentes (Ha, Hb, Hc). Cependant, aucun produit attendu **319**, issu de l'élimination de Ha, n'est observé au cours de cette réaction. Une fois de plus, ces conditions entraînent la formation d'un mélange de sous-produits non identifiés.

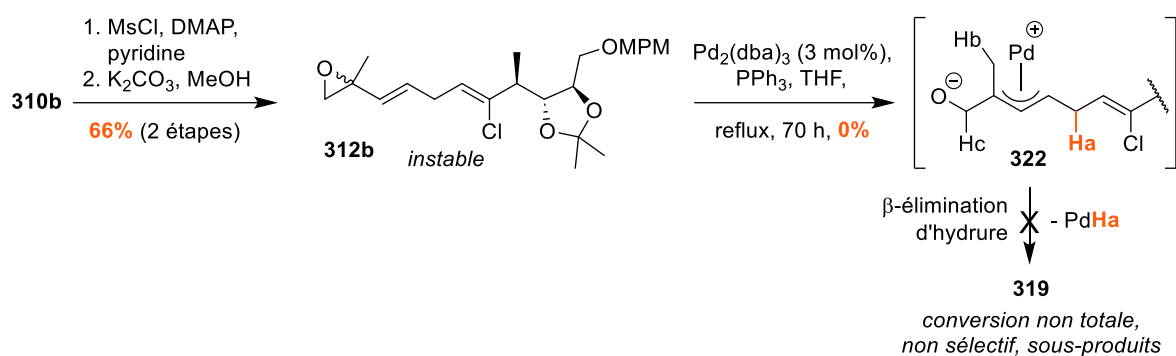


Schéma 79 : Essai d'élimination 1,4 à partir du vinylépoxyde **312b** par catalyse au Pd(0)

(b) Activation par un carbonate cyclique

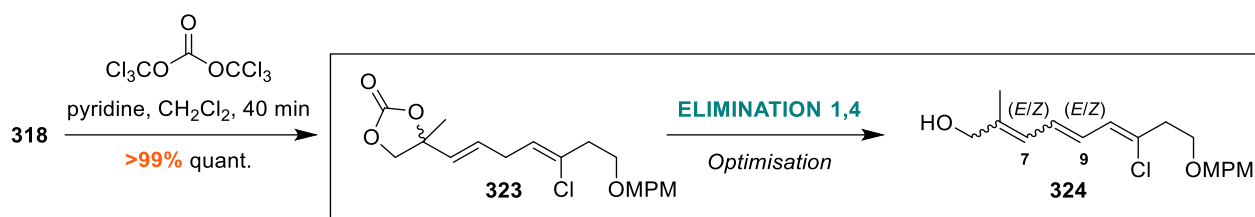
Dans un second temps, le diol **318** a été activé sous la forme d'un carbonate cyclique **323**, qui présente l'avantage d'être un groupe partant efficace et plus stable que le vinylépoxyde **312b**. Une fois formé par traitement au triphosgène, **323** a été soumis à différentes conditions d'élimination conjuguée (**Tableau 4**).

En premier lieu, **323** est exposé aux mêmes conditions de catalyse au Pd(0) qui avaient été employées précédemment avec l'époxyde (entrée **1**).¹⁸⁷ De façon similaire, un complexe π -allyl-Pd est formé, suivi d'une étape de β -élimination d'hydrure, accompagnée de la perte du carbonate par décarboxylation. La réaction génère un mélange de produits dont le triène **324**, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (*E/Z*) liés aux insaturations C6-C9, ainsi que des composés carbonylés provenant de réactions secondaires de β -élimination. En conditions radicalaires, par combinaison du triéthylborane (BEt₃) et du dioxygène présent dans l'air, aucune conversion du substrat n'est observée (entrée **2**).

¹⁸⁵ H. J. Reich, S. Wollowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7051–7059.

¹⁸⁶ M. Suzuki, Y. Oda, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1623–1625.

¹⁸⁷ T. Minami, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9425–9428.

Tableau 4 : Optimisation de l'élimination 1,4 à partir du carbonate cyclique 323

Entrée	Conditions				Conversion 323 ^a	Sélectivité (<i>E,E</i>)-324 ^{a,b}	Rendements ^c (<i>E,E</i>)-324 / ∑ 4 dias	
1	Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃ , THF, reflux, 18 h				100%	X	Mélange 324 non isolé, aldéhydes	
2	Et ₃ B (0,4 éq.), O ₂ , benzène, 17h				0%	X	X	
3	LiHMDS (1,1 éq.)	THF	-80 °C	2 h	65%	40%	11%	21%
4	TBAF (1,5 éq.)	THF, HMPA (1:1)	Ta	23 h	71%	42%	38%	66%
5	TBAF (3 éq.)	THF	Ta	4,5 h	78%	45%	26%	50%
6	DBU (3 éq.)	THF	Ta	3 h	100%	47%	33%	57%
7		THF	-80 °C	24 h	57%	41%	11%	19%
8		DMF	Ta	2,7 h	100%	47%	X	
9		Toluène	Ta	3,5 h	100%	46%	X	
10	NaOH	H ₂ O	Ta	17 h	44%	Elimination carbonate cyclique		

^a Calculé sur le brut en RMN ¹H ; ^b Ratio ((*E,E*)-**324** / ∑ diastéréoisomères) ; ^c Rendement en produits isolés

C'est en conditions basiques que les résultats ont été les plus prometteurs (entrées **3** à **10**). Divers paramètres de la réaction ont été examinés, à savoir la nature et la quantité de base utilisée, le solvant, ainsi que la température. Dans chacun des cas, le triène **324** est obtenu sous la forme d'un mélange de quatre diastéréoisomères (*6Z,8Z*), (*6E,8Z*), (*6Z,8E*), et (*6E,8E*) qui ont pu être identifiés par analyse RMN 2D NOESY. Le ratio de ces isomères demeure constant, indépendamment des conditions employées, le produit (*E,E*)-**324** attendu étant formé majoritairement avec une sélectivité comprise entre 40% et 47%. La polarité du solvant ou la température n'ont pas d'influence sur la sélectivité. En revanche, une baisse de température (-80 °C) conduit à une diminution du rendement due à une cinétique ralentie (entrées **3** et **7**). Les meilleurs taux de conversion du carbonate cyclique **323** sont observés en présence de DBU à température ambiante (entrées **6**, **8** et **9**). En revanche, le rendement le plus élevé en composé (*E,E*)-**324** isolé (38%), ou somme des isomères **324** (66%), est obtenu avec le TBAF dans un

mélange de HPMA et THF à température ambiante (entrée **5**). L'utilisation d'une solution aqueuse de soude entraîne, quant à elle, le clivage du carbonate cyclique (entrée **10**). Les rendements modérés générés, combinés à la faible sélectivité pour le produit attendu, nous ont finalement incités à changer de substrat.

(c) Autres substrats

Les derniers essais d'élimination 1,4 ont été menés sur les composés **309b** et **326**, tous deux générés par métathèse croisée à partir des produits de chloroallylation **302** et **317** (Schémas **75** et **80**). L'objectif était d'éliminer le groupe partant acétate ou chlorure, de façon conjuguée, afin de former le motif 1,3,5-triène terminal qui serait ensuite fonctionnalisé à l'aide d'une seconde réaction de métathèse croisée.

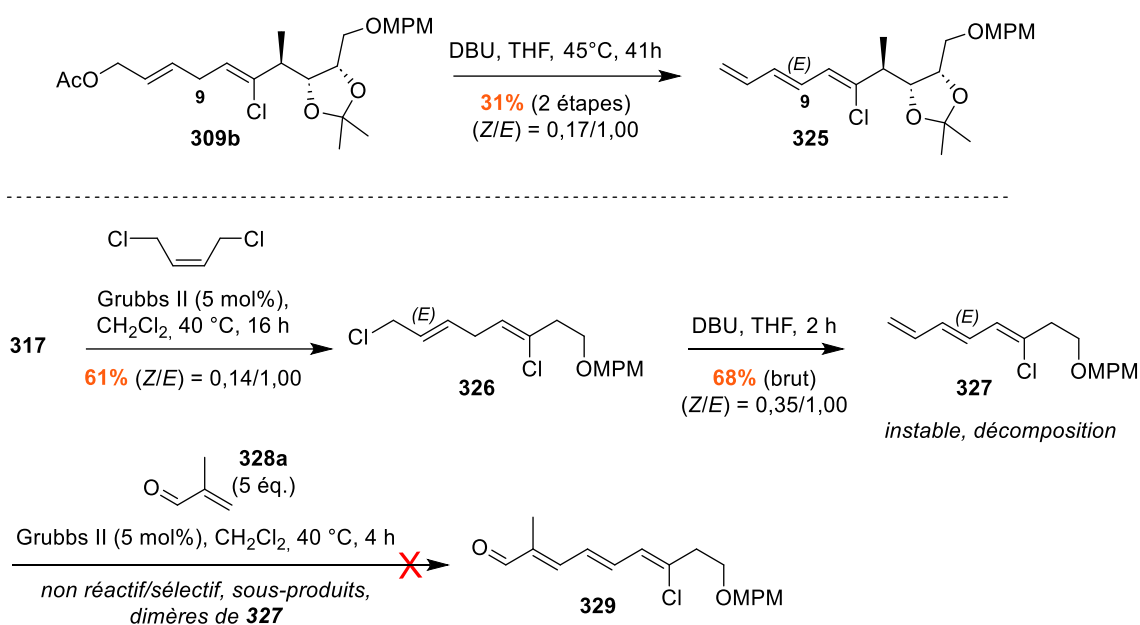


Schéma 80 : Formation du motif 1,3,5-triène par élimination 1,4 en milieu basique

L'étape d'élimination est réalisée en milieu basique, par traitement au DBU dans le THF, permettant de déprotoner l'un des protons allyliques H9 les plus acides. Dans le cas de l'acétate **309b**, la réaction se déroule lentement (41 h) et aboutit à la formation du composé **325** avec un faible rendement de 31% sur deux étapes, tout en présentant une sélectivité en faveur du triène (8*E*,10*Z*)-**325** (8*Z*/8*E*, 0,17/1,00). Lorsque l'acétate est remplacé par le chlorure, meilleur nucléofuge, le triène est obtenu plus rapidement avec un rendement accru (68% de produit brut), bien que la sélectivité soit moins favorable (8*Z*/8*E*, 0,35/1,00). Malgré l'instabilité du triène chloré **327** et le nombre limité d'exemples disponibles dans la littérature, une tentative de métathèse croisée a été effectuée en utilisant un alcène doublement substitué : la méthacroléine **328**. Malheureusement, la réaction conduit à la formation d'un grand nombre de sous-produits, résultant du couplage non sélectif des insaturations du triène ou de sa dimérisation, probablement due à la faible réactivité de la méthacroléine **328a**.

À la suite de ces dernières tentatives, nous avons finalement décidé de renoncer à la stratégie visant à allonger la chaîne polyénique par élimination 1,4.

b) Autres approches de fonctionnalisation et de reconjugaison

Différentes méthodes de fonctionnalisation, d'isomérisation et de reconjugaison du produit de chloroallylation **317** ont ensuite été abordées. L'ensemble des résultats obtenus est rassemblé dans le schéma **81**.

Plusieurs essais de métathèse croisée ène/yne ont été réalisés à partir de l'alcool propargylique **271a-c** libre ou protégé par des groupements TBS et tétrahydropyrane (THP) (conditions **A**).¹⁸⁸ Lorsque **271b,c** est protégé, le diène **317** est entièrement recyclé et seulement 10% de produit de couplage **330** sont détectés dans le cas de l'alcool libre.

Une tentative d'isomérisation du 1,4-diène **317** en 1,3-diène **331** est essayée par catalyse au Pd(0), associé au ligand bidenté DPEPhos, mais aucune réaction n'est détectée (conditions **B**).¹⁸⁹ Un résultat similaire est obtenu en utilisant la méthode d'oxydation bis-allylique des alcènes terminaux développée par White (conditions **C**).¹⁹⁰ Cette C-H activation est catalysée par un complexe de Pd(II), formé à partir de Pd(OAc)₂, du ligand phényl vinyl sulfoxide et de la 1,4-benzoquinone, en présence d'acide acétique. Néanmoins, l'acétate allylique attendu **332** n'est pas généré dans ces conditions. L'époxydation de **317** par traitement au *m*-CPBA engendre un mélange de trois composés différents, issus de la mono- et bis-époxydation des deux liaisons C=C (conditions **D**).

Par la suite, nous avons tenté la C-H alcynation allylique intermoléculaire mise au point par Glorius (conditions **E**).¹⁹¹ Cette dernière devait nous permettre de former la 1,4-ényne **335**, par couplage avec le bromoalcyne **334**, en présence d'une quantité catalytique d'iridium(III)Cp*. Une fois de plus, le produit attendu n'est pas observé et le chlorure de vinyle non converti est majoritairement récupéré. Nous avons ensuite testé le couplage alcène-alcyne catalysé au ruthénium cationique, une méthode précédemment employée par Trost lors de la synthèse totale de la piéricidine A (conditions **F**).¹⁹² L'objectif était de construire le 1,3,6-triène **337** par association du diène **317** et de l'alcool propargylique **336** en présence du complexe [CpRu(MeCN)₃]PF₆ dans l'acétone. Ce couplage a entraîné une faible conversion du chlorure de vinyle, accompagné de la formation de produits secondaires, différents du produit attendu **337**.

Pour finir, **317** a été soumis à une étape d'hydroboration/oxydation pour générer régiosélectivement l'alcool primaire **338** avec un rendement de 95% (conditions **G**). Successivement, ce dernier a été engagé dans une réaction d'oxydation de Parikh-Doering à l'aide de SO₃-pyrine, DMSO et triéthylamine pour former l'aldéhyde **339**.¹⁹³ Malgré des conditions d'oxydation relativement douces, de nombreux sous-produits de dégradation ou de sur-oxydation de l'alcool sont occasionnés, nous poussant à changer de voie.

¹⁸⁸ S. T. Diver, A. J. Giessert, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317–1382.

¹⁸⁹ H. Azizollahi, V. P. Mehta, J.-A. García-López, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10281–10284.

¹⁹⁰ M. S. Chen, P. Narayanasamy, N. A. Labenz, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6970–6971.

¹⁹¹ S. Mondal, T. Pinkert, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Angew Chem Int Ed* **2021**, *60*, 5688–5692.

¹⁹² B. M. Trost, H. Gholami, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11623–11626.

¹⁹³ J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.

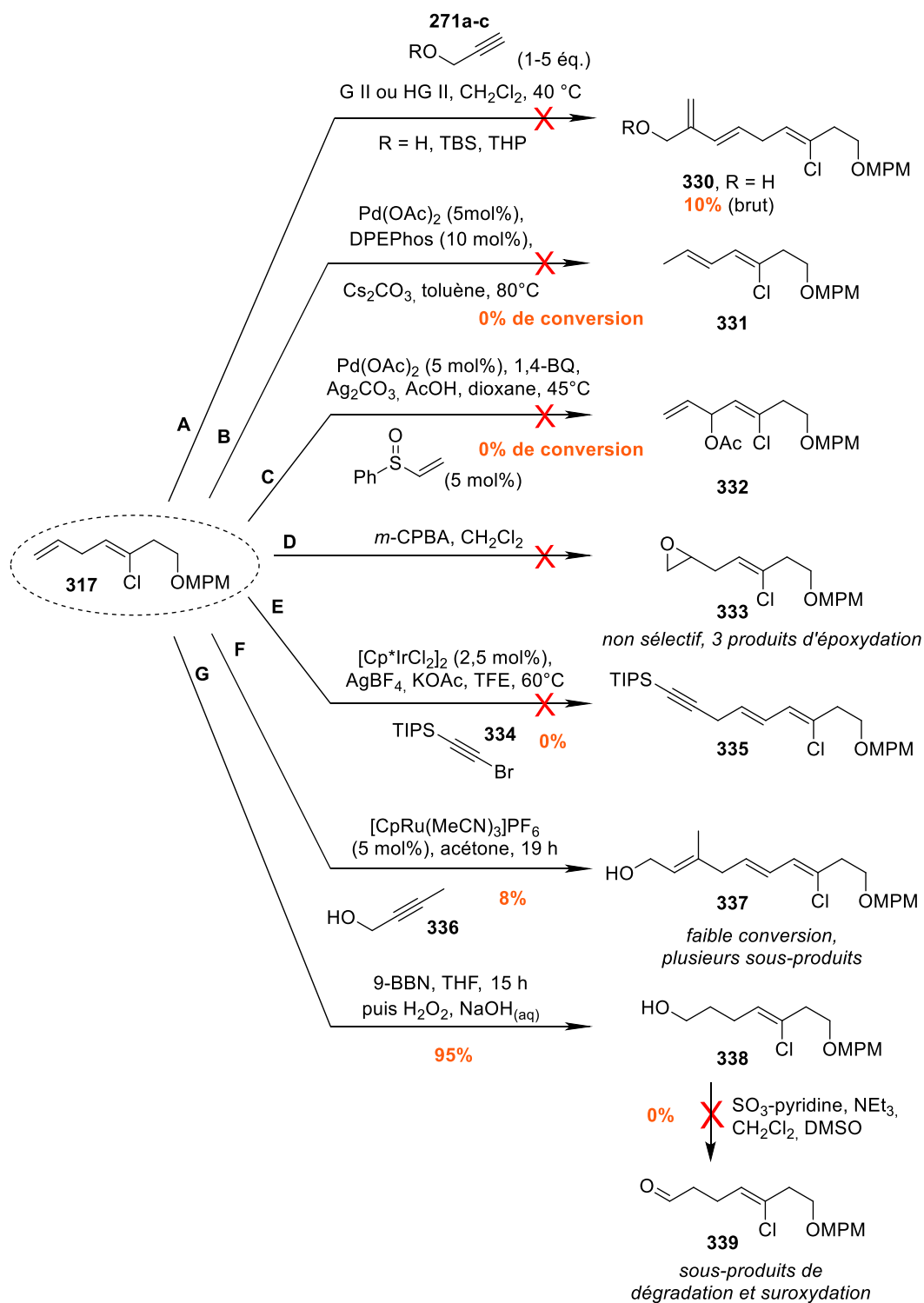


Schéma 81 : Autres approches pour la fonctionnalisation du 1,4-pentadiène modèle 317

2) Stratégie d'élimination 1,2 sur un substrat modèle

Après l'échec de la stratégie d'élimination 1,4 et des autres tentatives de fonctionnalisation/reconjugaison, nous avons opté pour une approche plus directe, basée sur l'élimination 1,2 d'un substrat de type alcool allylique secondaire **340** (Schéma 82). L'arrachement d'un des protons allyliques acides H9 entraîne le départ du groupement hydroxyle nucléofuge, libre ou activé, et permet la formation du 1,3,5-triène **341** attendu. L'étude a été réalisée uniquement sur le substrat modèle **317** cette fois-ci afin d'économiser du produit d'intérêt.

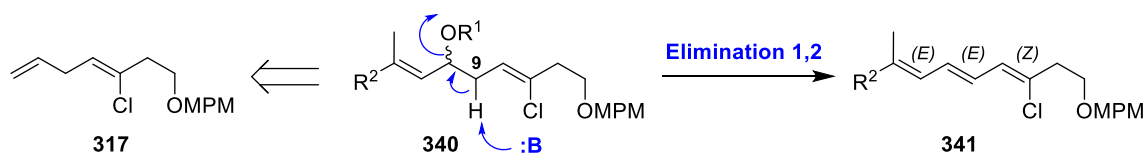


Schéma 82 : Rétrosynthèse de la formation du triène C6-C10 **341** par élimination 1,2

a) Approche par métathèse croisée

La première voie de synthèse envisagée consistait à former les alcools allyliques libres ou protégés **343a-c** puis à les soumettre à une réaction de métathèse croisée en présence de méthacroléine **328a** ou de son dérivé alcool **328b** (Schéma 83).¹⁸³

Pour commencer, nous avons formé régiosélectivement l'époxyde **333** à partir du diène **317**. Comme constaté précédemment, l'époxydation directe de ce composé en présence de *m*-CPBA ne présente pas de sélectivité pour l'alcène terminal, entraînant également l'époxydation du motif chlorure de vinyle (Schéma 81). En revanche, lorsque **317** est soumis à une réaction de dihydroxylation *syn* de Upjohn avec du tétroxyde d'osmium (OsO₄) comme catalyseur et de la N-oxyde de N-méthylmorpholine comme co-oxydant, le diol **342** est généré de manière régiosélective avec un rendement de 87%.¹⁹⁴

Deux options ont ensuite été testées pour aboutir à l'époxyde **333**. La formation séquentielle de l'intermédiaire tosylate à l'aide de chlorure de tosyloxy, suivi de son élimination en milieu basique, engendre le composé **333** avec un rendement modéré de 50% sur deux étapes (Schéma 83, conditions A). Ce résultat s'explique par une première étape de tosylation non sélective : sur les 84% de diol ayant réagi, 36% s'avèrent être le produit bis-tosylé. La réaction de Mitsunobu intramoléculaire quant à elle, fournit en une seule étape l'époxyde attendu **333** avec un rendement de 92%, par association de l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et de la triphénylphosphine (Schéma 83, conditions B).¹⁹⁵ Ce dernier est ensuite transformé en alcool allylique secondaire **343a**, *via* une réaction quantitative de Falck-Mioskowski,¹⁶⁰ puis activé sous la forme d'un mésylate **343b** ou protégé en acétate **343c**.

Une fois les précurseurs **343a-c** en main, différents essais de métathèse croisée ont pu être menés en présence d'un excès de méthacroléine **328a** ou de sa forme réduite **328b**. Parmi les catalyseurs testés

¹⁹⁴ V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973–1976.

¹⁹⁵ P. L. Robinson, C. N. Barry, S. W. Bass, S. E. Jarvis, S. A. Evans, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 5396–5398.

(Grubbs II, Hoveyda Grubbs II et Nitro-Grela), l'hoveyda grubbs II est celui qui a fourni les meilleurs résultats. Quel que soit le partenaire de couplage utilisé, l'alcool libre **343a** conduit à la formation de traces de produits attendus **344a** et **345a** seulement, accompagnés du dimère de **343a** et de nombreux produits secondaires non-identifiés. Le mésylate **344b** n'est pas formé dû à l'instabilité du précurseur **343b** qui se dégrade au cours de la réaction. Finalement, le couplage du composé acétate **343c** et de l'alcool allylique **328b** génère le produit **345c**, avec un rendement modéré de 45%, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères, en faveur de l'isomère (*E*) attendu (*E/Z* = 0,79/0,21). Ce rendement s'explique en partie par une conversion non totale du chlorure de vinyle **343c** (70%) et par la formation de 11% du dimère de ce dernier.

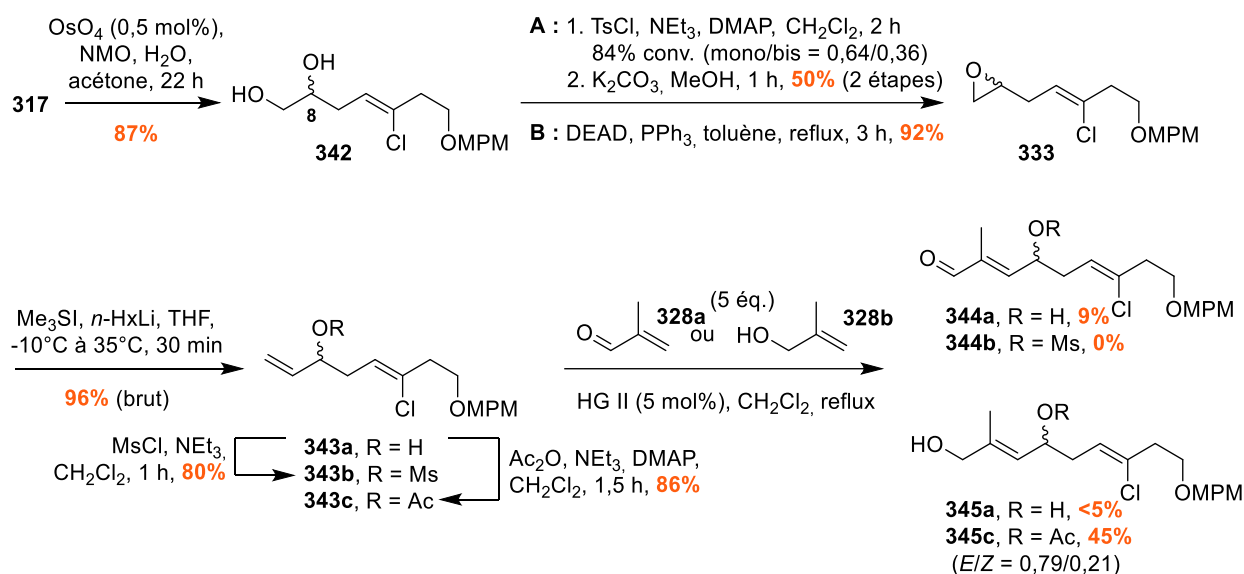


Schéma 83 : Premiers essais de métathèse croisée à partir des composés 343a-c

Les rendements peu satisfaisants obtenus par métathèse croisée, vraisemblablement liés à l'encombrement des alcènes doublement substitués **328a** et **328b**, nous ont amenés à changer de stratégie.

b) Approche par couplage croisé allène/alcyne

La deuxième approche envisagée repose sur une réaction clé qui a été préalablement élaborée au laboratoire et utilisée pour la synthèse totale de la tiacumicine B.¹⁵³ Cette dernière implique un couplage croisé allène/alcyne co-catalysé par du palladium(II) et du cuivre(I), permettant de générer diastéréosélectivement une 1,3-ényne de géométrie (*E*).¹⁹⁶ Appliquée à notre synthèse, cette réaction doit assurer le contrôle de la configuration de l'alcène en position 6, tout en introduisant le groupement méthyle C24.

¹⁹⁶ L. Jeanne-Julien, G. Masson, R. Kouoi, A. Regazzetti, G. Genta-Jouve, V. Gandon, E. Roulland, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3136–3141.

i) Rappel bibliographique

La réaction d'hydrocarbation d'allène à partir d'alcynes terminaux (AHA) a été développée au laboratoire en modifiant et améliorant des conditions précédemment établies par Grigg.¹⁹⁷ Elle implique le couplage entre un alcyne terminal **346** et un allène **347** pour former stéréospécifiquement l'ényne 1,3-(*E*) **348** (Schéma 84). Cette réaction est co-catalysée par le chlorure de cuivre(I) et le Pd(OAc)₂ associé au ligand phosphine (4-MeOPh)₃P, dans le THF. Ce couplage a l'avantage d'être atome-économique, catalytique, et tolérant envers de nombreuses fonctions.¹⁹⁶

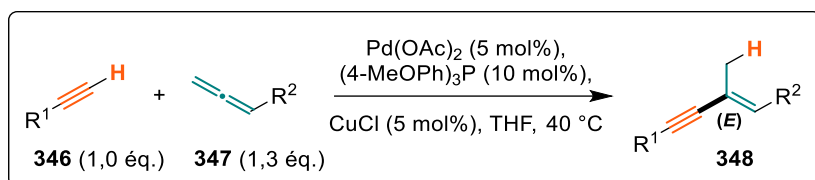


Schéma 84 : Réaction d'hydrocarbation d'allène à partir d'alcynes terminaux (AHA)

Des études mécanistiques ont été menées en utilisant le calcul DFT (de l'anglais *Density Functional Theory*) combinée à des expériences de contrôle complémentaires. Les différents résultats obtenus ont abouti à la proposition d'un mécanisme réactionnel faisant intervenir un cycle catalytique Pd^{II}/Pd^{IV} peu commun (Schéma 85).

La réaction est initiée par la formation d'un premier complexe hétérobimétallique Pd^{II}-Cu^I qui réagit avec l'alcyne terminal **346** pour générer l'intermédiaire *intA*. La coordination du Cu(I) et du Pd(II), qui sont π -acides, sur la triple liaison C \equiv C, favorise ensuite la création de l'acétylure de palladium *intB*, via l'étape concertée de métallation/déprotonation de l'alcyne, assistée par l'un des ligands acétates. La réaction entre *intB* et l'allène **347** conduit à la formation de l'adduit *intC*. L'étape suivante est cinétiquement déterminante (CD), elle implique le transfert du proton de l'alcyne, arraché par le ligand acétate, vers le carbone terminal de l'allène qui est riche en électrons et peu encombré. La formation d'une liaison hydrogène entre le proton éthylénique du cation vinylique et le second ligand acétate stabilise l'intermédiaire zwitterionique *intD*.

Ce dernier est ensuite transformé en espèce Pd(IV) vinylique pentavalente *intE* par addition oxydante du carbocation vinylique sur le palladium. C'est de cette étape que dépend la stéréosélectivité de la réaction. En effet, dans le cas d'une (*Z*)-ényne, l'intermédiaire *intE'* devrait être observé. Or, *intE'* présente une gêne stérique défavorable entre la chaîne R² et l'un des ligands acétates, en plus de l'absence d'une liaison hydrogène stabilisante par rapport à *intE*. Ces différences se traduisent par une augmentation de l'énergie d'activation (+ 3.3 kcal/mol) entre *intE* et *intE'*, ce qui, en théorie, garantit une diastéréosélectivité totale en faveur de l'isomère (*E*), comme constaté expérimentalement. Dans la dernière étape d'élimination réductrice, le complexe de palladium (IV) se dissocie en complexe de palladium(II), accompagné de la formation de la liaison C(sp¹)-C(sp²) entre l'alcynure et le vinyle pour générer *intF*. Finalement le cycle catalytique est complété par la libération de l'ényne **348** de configuration (*E*) et la formation de l'espèce active Pd/Cu.

¹⁹⁷ D. Bruyere, R. Grigg, J. Hinsley, R. K. Hussain, S. Korn, C. Orgaz De La Cierva, V. Sridharan, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8669–8672.

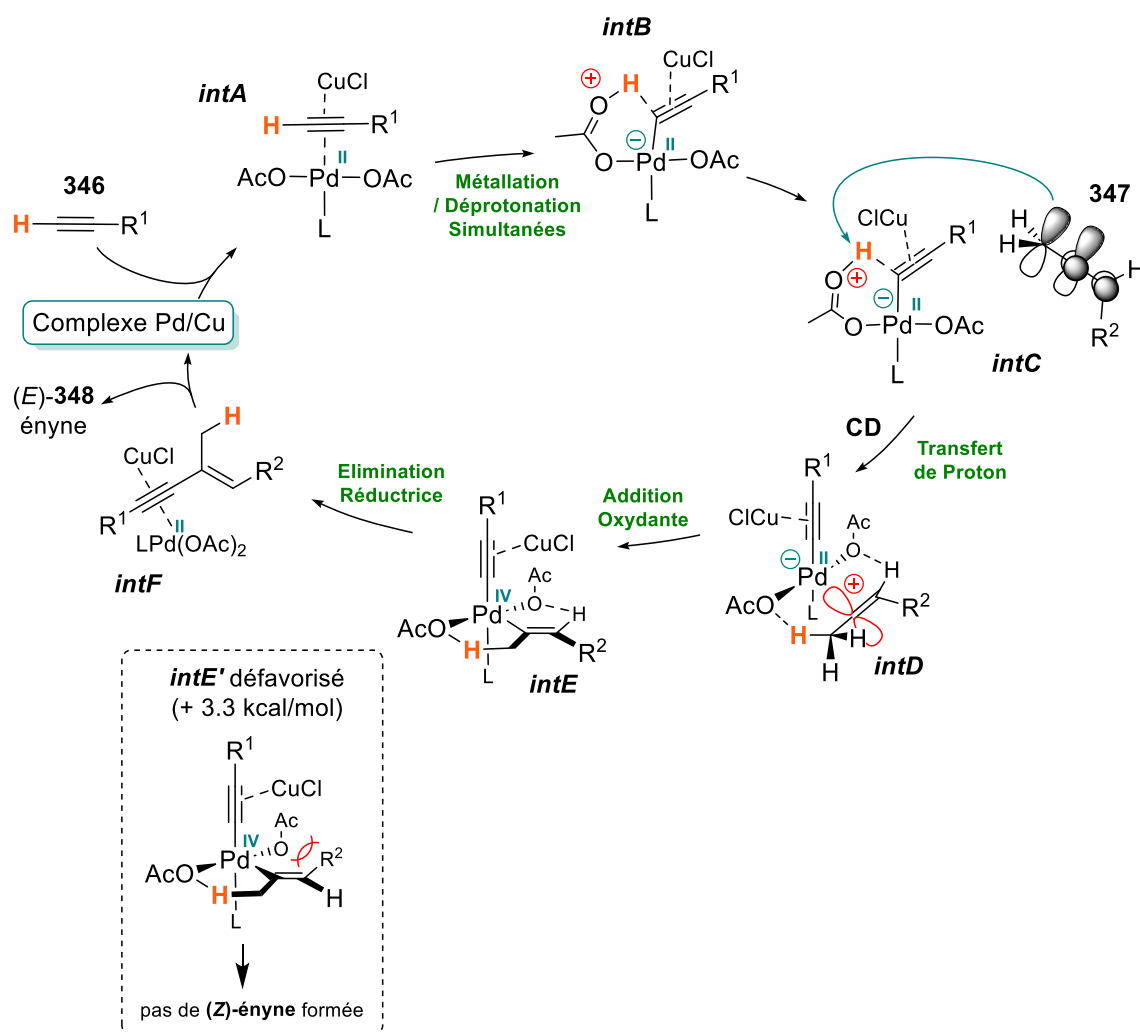


Schéma 85 : Mécanisme proposé basé sur des calculs DFT

Pour conclure, ce mécanisme décrit une réaction totalement atome-économique, se résumant à un transfert de proton depuis l'alcyne vers l'allène précédant la formation de la liaison C-C.

ii) Application à la synthèse du fragment C3-C11

(a) A partir de l'alcool allénique libre

Afin d'appliquer cette réaction clé à notre synthèse, notre objectif initial consistait à former le partenaire de couplage allénique **352** en partant de l'époxyde terminal **333** précédemment formé (Schéma 86).

Dans un premier temps, l'ouverture régiosélective de l'époxyde **333** par attaque du (triméthylsilyl)acétylure de lithium en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, suivie de la déprotection de l'alcyne terminal dans un mélange $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$, engendre l'alcool homopropargylique secondaire **350** avec un rendement total de 85%. Ce dernier est ensuite oxydé à l'aide de périodinate de Dess-Martin (DMP) pour former la cétone homopropargylique correspondante, qui est successivement isomérisée par un traitement acide ou basique, généralement en utilisant une solution aqueuse saturée de bicarbonate de

sodium, aboutissant à la cétone allénique **351**.¹⁹⁸ Étant un bon accepteur de Michael, **351** présente une stabilité limitée, elle est donc rapidement engagée dans l'étape de réduction chimiosélective de la fonction cétone en alcool allénique **352**. Parmi les agents réducteurs à base d'hydrures d'aluminium testés, le DIBAL-H fournit seulement 17% de produit attendu, accompagné de nombreux produits secondaires tels que l'alcool isomérisé **350**, ou le clivage du groupement MPM. L'utilisation de LiAlH₄ entraîne la formation de **352** avec un rendement brut de 78%, mais également la sur-réduction de l'allène **351** en alcool doublement homoallylique et la perte partielle du groupement MPM. Finalement, les meilleurs résultats sont obtenus en utilisant les conditions de Luche.¹⁹⁹ Lorsque le NaBH₄ est associé au chlorure de cérium(III) dans le méthanol, les espèces méthoxyborohydrures de sodium (NaBH_{4-n}(OMe)_n) générées sont capables de réduire sélectivement les cétones α,β-insaturées par addition 1,2 d'hydrures. Dans ces conditions, seules des traces de sous-produit d'isomérisation sont détectées et **352** est formé avec un rendement brut de 90% et un rendement isolé de 68% sur deux étapes.

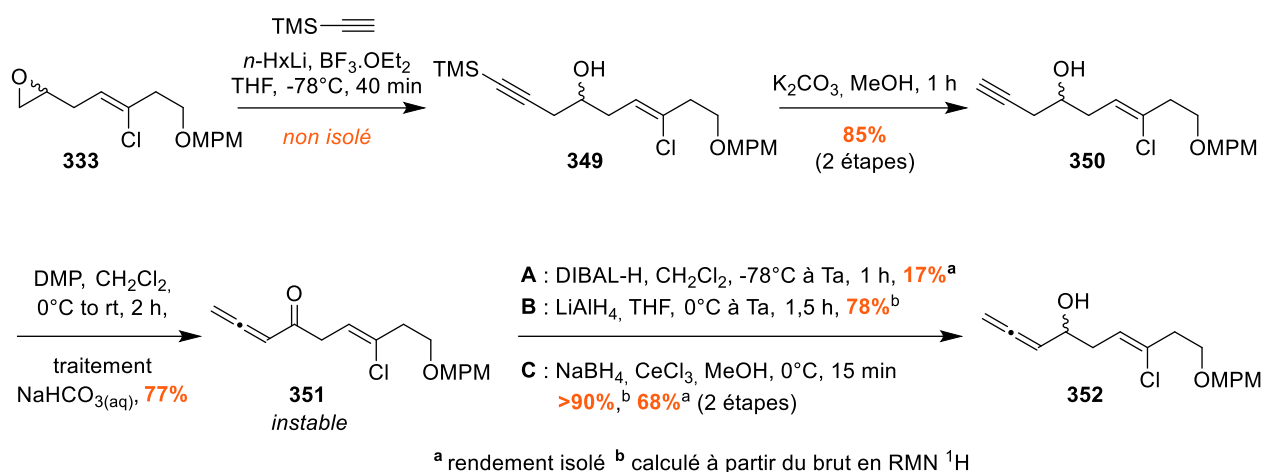


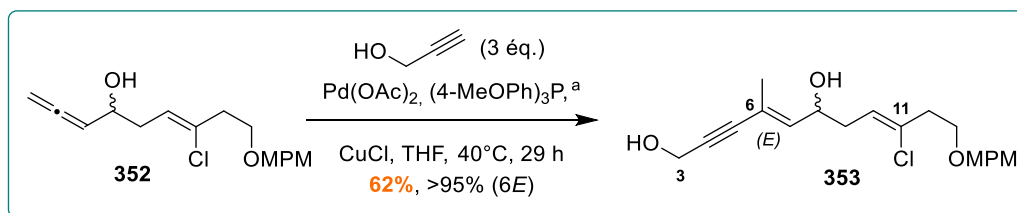
Schéma 86 : Préparation de l'alcool allénique 352 précurseur du couplage allène/alcyne

(b) Premiers essais de couplage allène/alcyne

C'est alors qu'une première tentative de couplage allène/alcyne a pu être effectuée en utilisant l'alcool allénique libre **352** et de l'alcool propargylique en excès (**Schéma 87**). Malgré les mesures de précaution prises concernant les réactifs (CuCl et alcool propargylique respectivement préparé et distillé le jour même), la réaction s'est avérée peu reproductible avec ce couple de substrats. L'ényne (*E*)-**353** est obtenue diastéréosélectivement avec des rendements variant de 33% (45% de conversion) à 62% (96% de conversion). Suite à l'observation systématique de dépôt de Pd(0) noir sur les parois du Schlenk, nous avons émis l'hypothèse que les groupements hydroxyles libres des alcools allénique et propargylique contribuaient à la dégradation du système catalytique.

¹⁹⁸ a) A. Stephen, K. Hashmi, J. W. Bats, J.-H. Choi, L. Schwarz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7491–7494. b) N. Chinkov, N. Morlender-Vais, I. Marek, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6009–6010.

¹⁹⁹ a) J.-L. Luche, L. Rodriguez-Hahn, P. Crabbé, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 0, 601–602. b) A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454–5459.



^a[Pd], [Cu] : 5 mol%, (4-MeOPh)₃P : 10 mol%

Schéma 87 : Formation de l'ényne **353** par couplage allène/alcyne co-catalysé au Pd(II) et Cu(I)

Par la suite, la réduction diastéréosélective dirigée de l'alcool propargylique **353**, par hydroalumination en présence de Red-Al, a engendré l'alcool diénique (*E,E*)-**354** avec un rendement modéré de 56% (Schéma 88). De nombreux produits secondaires sont observés à cette étape résultant possiblement de la compétition entre les deux groupements hydroxyles libres présents sur le substrat initial pour se lier au centre métallique aluminium.

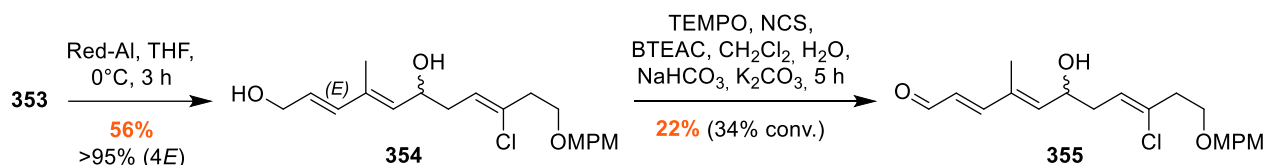


Schéma 88 : Formation de l'aldéhyde conjugué **355** à partir de l'ényne **353**

Ensuite, nous avons cherché à oxyder sélectivement l'alcool allylique primaire face au secondaire en s'arrêtant à l'aldéhyde. Les conditions employées devaient être suffisamment douces pour éviter une sur-oxydation ainsi que la dégradation du système polyénique. Pour cela, une oxydation catalysée au TEMPO, à l'aide de NCS comme co-oxydant stoechiométrique, a été sélectionnée.²⁰⁰ La réaction a lieu dans un milieu biphasique CH₂Cl₂-eau contenant un agent de transfert de phase cationique, le chlorure de benzyltriéthylammonium (BTEAC), avec une phase aqueuse tamponnée (NaHCO₃-K₂CO₃). Les sels de N-oxoammonium générés *in situ* permettent une oxydation chimiosélective et lente de l'alcool primaire en aldéhyde **355** avec un rendement de 22% seulement car la réaction a été arrêtée trop tôt (34% de conversion, 5h). Néanmoins, sur les 66% de composé **354** qui n'ont pas réagi, seuls 36% sont récupérés, témoignant d'une dégradation importante du substrat de départ.

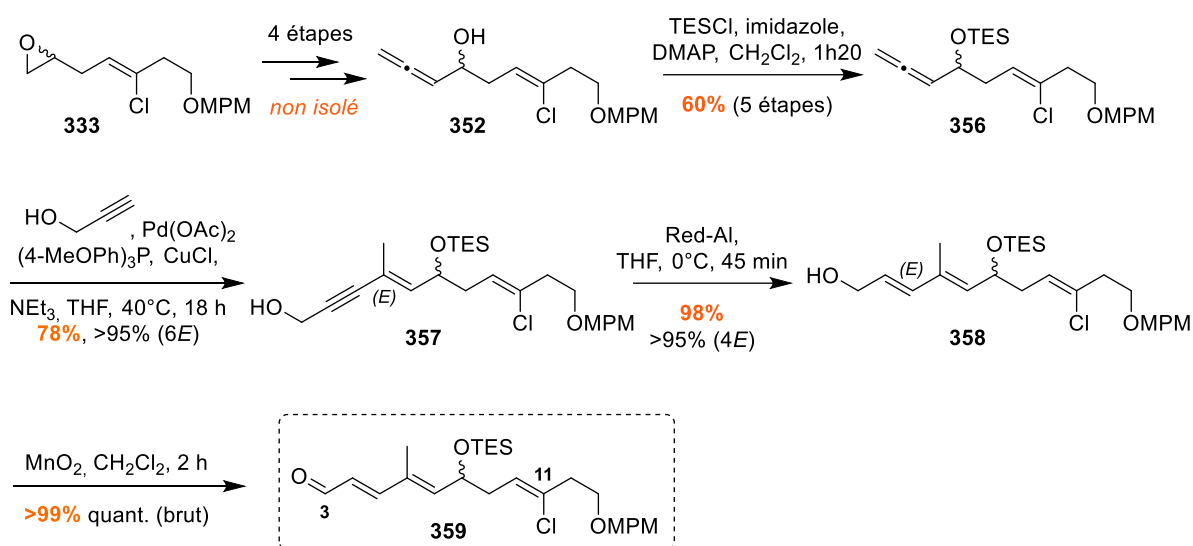
Finalement, les rendements modérés obtenus lors du couplage allène/alcyne, de la réduction de l'alcool propargylique, ou de l'oxydation de l'alcool primaire, nous ont incités à protéger le groupement hydroxyle libre en position 8 afin de limiter les réactions secondaires et les problèmes de sélectivité.

²⁰⁰ J. Einhorn, C. Einhorn, F. Ratajczak, J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7452–7454.

(c) A partir de l'éther silylé allénique

En reprenant la même stratégie que précédemment, l'alcool allénique **352**, formé en quatre étapes à partir de l'époxyde **333**, a été protégé par un groupement silylé TES, à l'aide de chlorure de triéthylsilyle (**Schéma 89**). Cette fois-ci, le rendement global sur cinq étapes est de 60%. La réaction d'hydrocarbation de l'allène **356** par l'alcool propargylique, en présence du couple Pd(II)/Cu(I), fournit sélectivement l'ényne (*E*)-**357** avec un rendement amélioré de 78%.¹⁹⁶ L'ajout de triéthylamine s'est avéré nécessaire pour tamponner le milieu réactionnel et pallier à la perte du groupement TES (10%) liée aux conditions acides. Il avait été démontré que la présence d'une fonction amine n'avait aucune influence sur la nature des produits formés ou sur la cinétique de la réaction.¹⁹⁶ Une fois de plus, nous constatons un dépôt de Pd(0) noir après 18 heures de réaction.

Un rendement significativement plus élevé (98%) est ensuite généré pour l'étape de réduction de l'alcool propargylique par traitement au Red-Al, confirmant ainsi la précédente compétition entre les deux fonctions alcools vis-à-vis de l'aluminium. Pour finir, l'étape d'oxydation de l'alcool primaire allylique **358**, n'exigeant plus de conditions chimiosélectives, peut-être effectuée en utilisant du dioxyde de manganèse (MnO₂), aboutissant à l'aldéhyde conjugué **359** de façon quantitative.

Schéma 89 : Préparation de l'aldéhyde protégé **359** à partir de l'époxyde **333**c) Formation du pentaène C1-C11 par élimination 1,2

Par la suite, nous avons entrepris de construire le pentaène C1-C11 *via* une réaction d'élimination 1,2 diastéréosélective de l'alcool en position 8 (**Schéma 90**). Différentes possibilités s'offraient à nous concernant le précurseur **360** employé, et plus particulièrement la nature du groupement R¹ en bout de chaîne (alcool, aldéhyde, ester). En effet, de ce dernier dépend l'efficacité et la sélectivité de la réaction ainsi que la stabilité du polyène formé. Divers groupements R² peuvent également être utilisés afin d'activer la fonction alcool C8 et la rendre meilleur nucléofuge. A terme,

l'objectif est d'obtenir l'ester pentaénique **362** comme précurseur de la future réaction d'estérification permettant l'assemblage avec le fragment **A** cyclohexane.

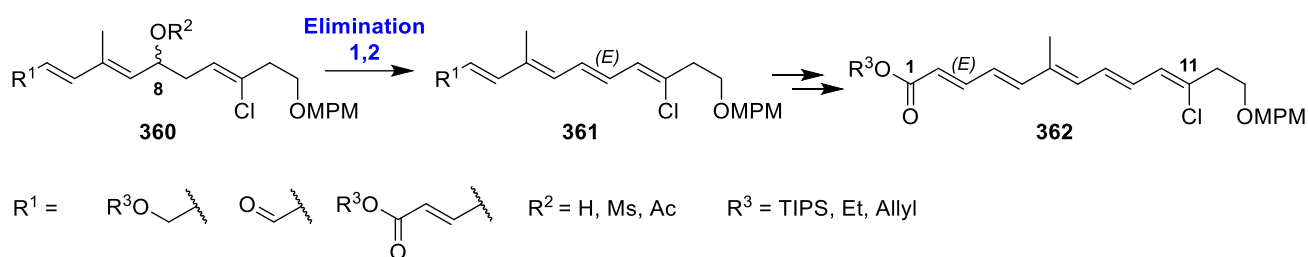


Schéma 90 : Formation du pentaène **362** à partir d'un précurseur de type **360**

i) A partir de l'alcool primaire

Un premier essai a été réalisé sur le diol **363**, issu du composé **354** via la protection sélective de l'alcool primaire avec un groupement silylé TIPS, à l'aide de chlorure de triisopropylsilane (Schéma 91).

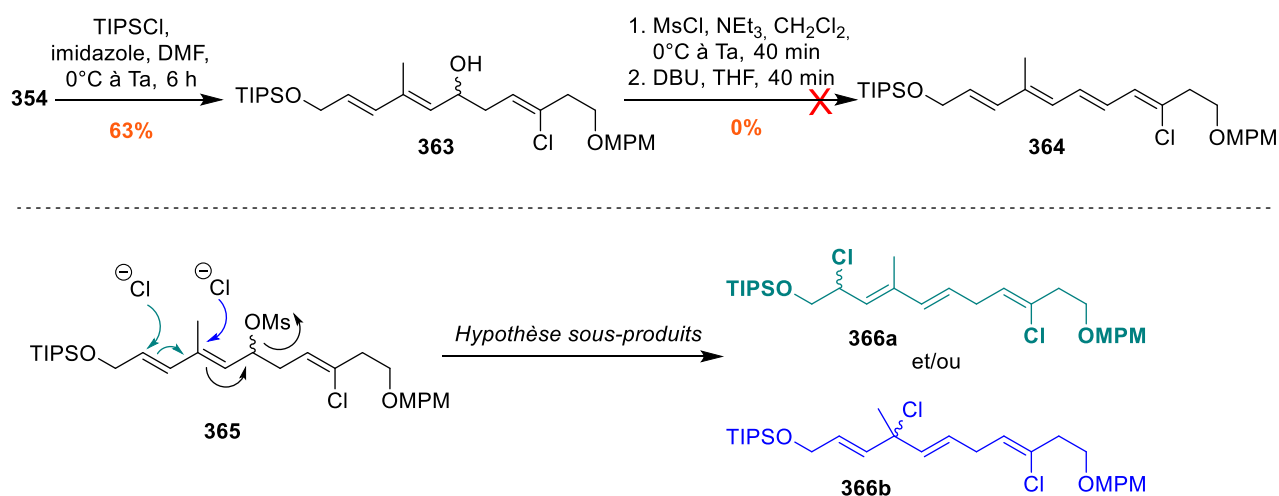
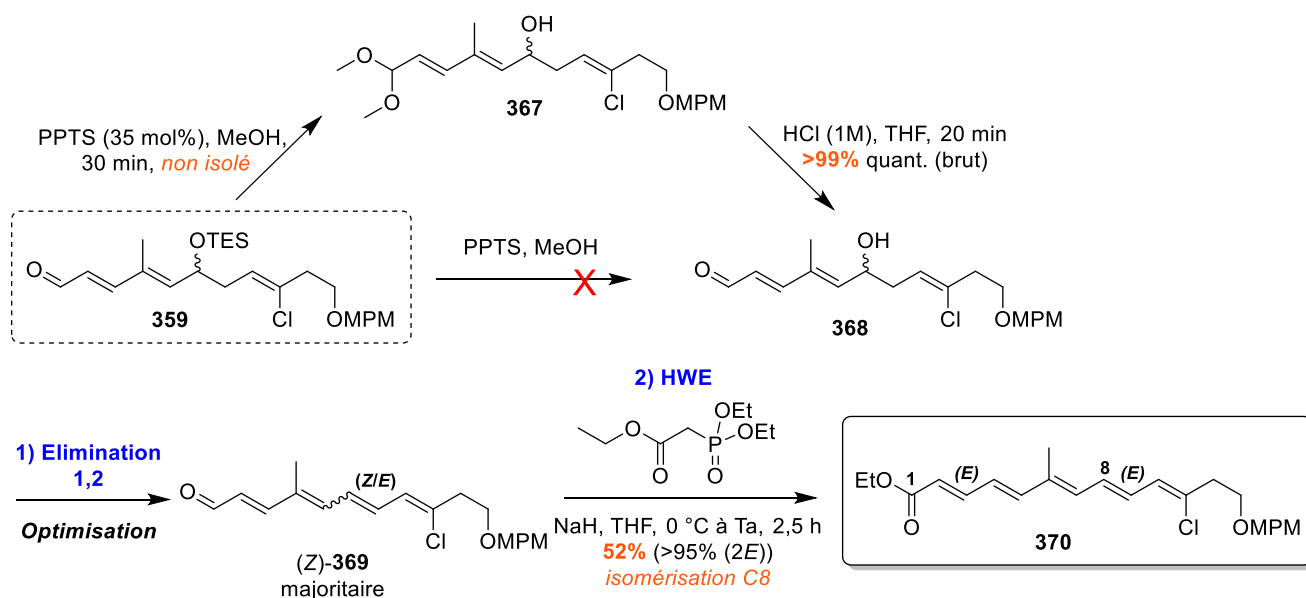


Schéma 91 : Première tentative d'élimination 1,2 à partir du diol **363**

L'alcool allylique secondaire est ensuite activé sous la forme d'un mésylate intermédiaire, par traitement avec du chlorure de méthanesulfonyle et de la triéthylamine, puis éliminé en conditions basiques à l'aide de DBU. De nombreux produits secondaires apparaissent à l'issue de ces deux étapes et aucun tétraène **364** n'est détecté. Il a donc été supposé que les ions chlorures générés au cours de la première étape étaient suffisamment nucléophiles pour s'additionner de façon conjuguée sur le polyène et éliminer le mésylate **365** tout juste formé, favorisant ainsi la formation de composés du type **366a** et **366b**.

ii) A partir de l'aldéhyde

Dans un second temps, des tentatives d'élimination 1,2 ont été exécutées sur l'hydroxyénal **368** (Schéma 92). Ce dernier est obtenu à partir du composé **359** après déprotection de l'alcool secondaire, en utilisant une quantité catalytique d'un acide faible, le PPTS, dans le méthanol. Néanmoins, les conditions employées pour le clivage du groupement silylé TES provoquent la formation de l'acétal **367** par réaction entre la fonction aldéhyde et le méthanol. L'hydrolyse de l'acétal à l'aide d'un traitement acide biphasique régénère la fonction aldéhyde et aboutit au précurseur **368** souhaité. S'ensuivent différents essais d'élimination 1,2 dans le but de former diastéréosélectivement le tétraène (4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*)-**369** (Tableau 5).

Schéma 92 : Formation du polyène C1-C11 **370** à partir de l'aldéhyde **359**

368 est tout d'abord activé sous la forme d'un mésylate, en utilisant cette fois-ci de l'anhydride de l'acide méthanesulfonique (Ms_2O , 1,5 éq.) comme alternative au MsCl , afin d'éviter la présence d'ions chlorures nucléophiles (entrée **1**).²⁰¹ Le mésylate généré est ensuite éliminé avec un excès (3 éq.) de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA ou base de Hünig). Initialement conduite à $-30\text{ }^\circ\text{C}$, la réaction stagne au bout de 3 h, ce qui nous pousse à augmenter la température et la quantité de Ms_2O pour atteindre un ratio (1:1) par rapport à la base. Ces conditions entraînent l'obtention du polyène **369** sous forme d'une huile jaune fluorescente composée d'un mélange de diastéréoisomères (8,9-*Z*/8,9-*E*) avec un rendement de 51%. Des produits secondaires non identifiés sont également observés, potentiellement dus au caractère accepteur de Michael de l'aldéhyde. **369** est ensuite soumis à une quantité catalytique d'iode dans le dichlorométhane afin de convertir le diastéréoisomère (8,9-*Z*)-**369** non désiré en son homologue (8,9-*E*)-**369**.²⁰² Contre toute attente, cette étape d'isomérisation engendre majoritairement l'isomère (8,9-*Z*)-**369**.

²⁰¹ a) R. W. Hoffmann, F. Schäfer, E. Haeberlin, T. Rohde, K. Körber, *Synthesis* **2000**, 2000, 2060–2068. b) R. W. Hoffmann, T. Rohde, E. Haeberlin, F. Schäfer, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1713–1715.

²⁰² K. C. Nicolaou, C. A. Veale, S. E. Webber, H. Katerinopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7515–7518.

Tableau 5 : Conditions testées pour l'élimination 1,2 de l'hydroxyénal **368** en tétraène **369**

Entrée	Conditions			Temps	Rendement en 369 ^a
1	Ms₂O (1,5 + 1,6 éq.), ^b CH ₂ Cl ₂ , traitement I ₂	<i>i</i> -Pr ₂ NEt (3 éq.)	-30 °C à Ta	23 h	51% , isomère (<i>Z</i>)- 369
2	Ms₂O (1,5 éq.), CH ₂ Cl ₂	Sans Base	Ta	1 h	0% de conversion
3		DBU (3 éq.) ^c	Ta	16 h	0% de conversion
4	HfCl₄ .(THF) ₂ (10 mol%), ACN		80 °C	19 h	Trace de 369 , produits de dégradation

^a Rendement de la somme des diastéréoisomères de **369** ; ^b Ordre d'ajout normal : base ajoutée avant Ms₂O ; ^c Ordre d'ajout inversé : Ms₂O avant la base

Afin d'augmenter la cinétique et le rendement de la réaction, un second essai est effectué en l'absence de base cette fois-ci (entrée **2**). Aucune réaction ne se produit, indiquant que des conditions acides, liées à la formation d'acide méthanesulfonique *in situ*, ne suffisent pas à éliminer le mésylate. Lorsque le DBU est utilisé comme base pour remplacer la DIPEA, aucune conversion du substrat initial n'est observée (entrée **3**). Finalement, l'emploi d'une quantité catalytique de tétrachlorure d'hafnium(IV), comme agent déshydratant, dans l'acétonitrile au reflux, entraîne des traces de produit attendu seulement (entrée **4**).²⁰³ Cet acide de Lewis engendre principalement la dégradation du substrat **369** et la perte du groupement MPM.

Pour finir, l'aldéhyde **369** est engagé dans une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons en présence du triéthylphosphonoacétate commercial et d'hydruure de sodium (**Schéma 92**).²⁰⁴ Cette étape permet d'introduire l'insaturation manquante C2-C3 au pentaène C1-C11, ainsi qu'une fonction ester en position 1. **370** est généré avec un rendement modeste de 52% et une diastéréosélectivité élevée pour l'alcène (2,3-*E*). Il est intéressant de noter que l'alcène (8,9-*Z*) s'isomérisse majoritairement en alcène (8*E*) lorsque l'ester est formé en bout de chaîne dans ces conditions basiques. Ainsi, la configuration du polyène est dépendante de facteurs électroniques étant donné qu'elle est manifestement directement liée aux fonctions situées à chaque extrémité du pentaène qui ont des effets électroniques puissants.

²⁰³ S. Saito, T. Nagahara, H. Yamamoto, *Synlett* **2001**, 2001, 1690–1692.

²⁰⁴ a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 61–63. b) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738. c) J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87–99.

iii) A partir de l'ester

La troisième stratégie d'élimination 1,2 implique l'utilisation d'un précurseur ester conjugué **371a** possédant déjà tous les carbones de la chaîne polyénique (**Schéma 93**). Ce dernier est dérivé de l'aldéhyde **359** par le biais d'une première réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons en présence du carbanion triéthylphosphonoacétate précédent. L'ester (2*E*)- **371a** est généré diastéréosélectivement avec un rendement amélioré de 91% sur deux étapes cette fois-ci. Les composés **371b** et **371c** sont ensuite formés par clivage de l'éther de silyle à l'aide de PPTS/MeOH, puis activation successive de l'alcool libéré sous la forme d'un acétate, dans le cadre de **371c**.

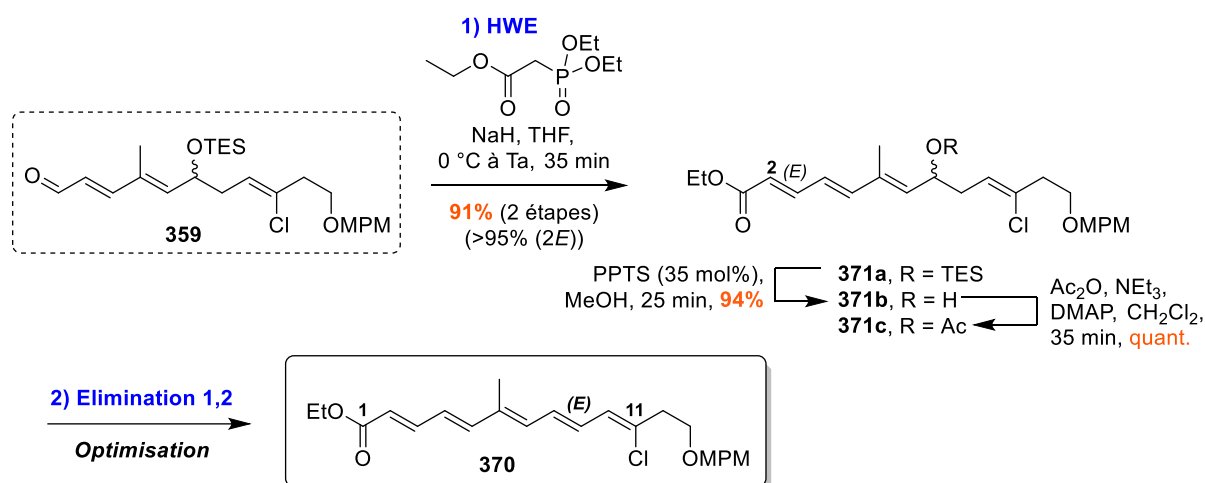


Schéma 93 : Formation du pentaène C1-C11 à partir des esters conjugués 371b et 371c

Plusieurs tentatives d'élimination 1,2 ont par la suite été menées sur les composés **371b,c** et les résultats sont résumés dans le **tableau 6**. Lorsque l'acétate **371c** est soumis à un traitement au DBU ou au TBAF dans le THF, aucune réaction ne se produit, le substrat de départ est entièrement récupéré (entrées **1** et **2**).²⁰⁵ Une catalyse au Pd(dppe)₂ en présence de DBU a également été essayée (entrée **3**).²⁰⁶ L'addition oxydante du Pd(0) sur l'acétate allylique **371c** conduit d'abord à la formation d'un complexe π -allylpalladium intermédiaire. S'ensuit une étape de β -élimination de HPdOAc pour régénérer le catalyseur et former le polyène attendu, accompagné d'acide acétique qui est neutralisé par la base. Cependant, en appliquant ces conditions à notre substrat, seules des traces du pentaène **370** ont été détectées.

Les essais suivants ont été réalisés sur l'alcool allylique **371b**. En reprenant les conditions établies par Hoffmann, le groupement hydroxyle est activé sous forme de mésylate à l'aide d'un mélange de Ms₂O et de diisopropyléthylamine (*i*-Pr₂NEt) dans le dichlorométhane (entrées **4** à **6**).²⁰¹ Pour la première tentative, nous avons suivi les quantités et l'ordre d'ajout des réactifs tels que décrits dans la publication, en commençant par ajouter le Ms₂O puis la base, dans un ratio 1:2 (entrée **4**). Dans ces conditions, le substrat **371b** est rapidement transformé (20 minutes) et engendre le pentaène jaune

²⁰⁵ S. BouzBouz, C. Roche, J. Cossy, *Synlett* **2009**, 5, 803–807.

²⁰⁶ H. Takenaka, Y. Ukaji, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 256–257.

fluorescent **370** attendu sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (8,9-*Z*/8,9-*E*) avec un rendement total de 40%. Des produits secondaires sont également observés, probablement dus à la formation d'acide méthanesulfonique en début de réaction, avant l'ajout de la base.

Pour le second essai, la base est introduite en premier afin de tamponner le milieu réactionnel, ce qui entraîne une nette diminution de la vitesse de réaction (entrée **5**). Une conversion de 93% est obtenue en augmentant la quantité de Ms₂O (ajout de 1,0 équivalent supplémentaire) en cours de réaction. En fin de compte, un rendement de 41% est généré pour **370**, qui se présente sous forme d'un mélange d'isomères séparables, avec une sélectivité pour le produit (8*E*) attendu (8*Z*/8*E* = 1,0/1,8). Un test d'isomérisation est réalisé sur le diastéréoisomère (8*Z*) à l'aide d'une solution catalytique d'iode dans le dichlorométhane.²⁰² Cette fois-ci, le composé (8*Z*)-**370** est converti presque entièrement en isomère (8*E*)-**370** souhaité. Ce résultat concorde avec l'isomérisation de l'insaturation C8-C9 observée lors de la réaction d'HWE à partir de l'aldéhyde (8*Z*)-**369** (Schéma 93). Il semblerait que lorsque la chaîne polyénique se termine par un ester conjugué attracteur en position 1, la stéréochimie la plus stable pour le pentaène soit celle correspondant à l'énacyloxine IIa naturelle **1** : (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*).

Tableau 6 : Tentatives d'élimination 1,2 des composés **371b** et **371c**

Entrée	R	Conditions		Temps	Conversion, ratio (8 <i>Z</i> /8 <i>E</i>) ^a	Rendement d'isolement 370 ^b / (8 <i>E</i>)- 370	
1	Ac	DBU (2,2 éq.), THF		0 °C à Ta	7 h	0% de conversion, 371c récupéré	
2		TBAF (3 éq.), THF		Ta	5,5 h	0% de conversion, 371c récupéré	
3		Pd ⁽⁰⁾ (dppe) ₂ (5 mol%), DBU (3 éq.), THF		Ta à 40 °C	30 h	Traces de 370 , 371c récupéré	
4	H	Ms ₂ O (1,5 éq.), ^c CH ₂ Cl ₂	<i>i</i> -Pr ₂ NEt (3 éq.)	Ta	20 min	>95%	40% / 24%
5		Ms ₂ O (1,5 + 1,0 éq.), ^d CH ₂ Cl ₂ , Traitement I ₂	<i>i</i> -Pr ₂ NEt (3 éq.)	-30 °C à Ta	18 h	93% (1,0/1,8)	41% / 24%
6		Ms ₂ O (2,0 + 0,5 éq.), ^d CH ₂ Cl ₂ , Traitement I ₂	<i>i</i> -Pr ₂ NEt (1,5 éq.)	Ta	1 h	93% (1,0/2,0)	63% / 55%
7		HCl (2 M), MeOH (2 : 1)		Ta	18 h	~50%	0%
8		Réactif de Burgess (1,2 eq.), toluène		85 °C	2,5 h	87% (1,0/1,3)	38% ^b

^a Ratio calculé à partir du brut en RMN ¹H avant isomérisation ; ^b Rendement de la somme des diastéréoisomères de **370** ; ^c Ordre d'ajout inversé : Ms₂O est ajouté avant la base ; ^d Ordre d'ajout normal : base ajoutée avant Ms₂O

Dans la réaction suivante, le Ms_2O est utilisé en léger excès par rapport à la base (entrée **6**). La cinétique de la réaction est accélérée, et après isomérisation, (8*E*)-**370** est généré majoritairement avec un rendement de 55% (63% pour la somme des diastéréoisomères).

L'utilisation de conditions acides ($\text{HCl}_{(\text{aq})}/\text{MeOH}$) provoque l'apparition d'un produit secondaire non identifié majoritaire, différent du composé **370** souhaité (entrée **7**). Pour finir, le réactif de Burgess (methyl *N*-(triéthylammoniumsulfonyl)carbamate) est employé comme déshydratant doux (entrée **8**).^{207,201a} Lorsque **371b** est traité par ce zwitterion, le groupement hydroxyle libre est éliminé intramoléculairement et de façon *syn* via la formation de l'intermédiaire **372** (Schéma 94). Dans ces conditions, le polyène **370** est formé avec un rendement de 38%, sous forme d'un mélange équimolaire d'isomères (8*Z*/8*E*), accompagné de produits secondaires non identifiés.

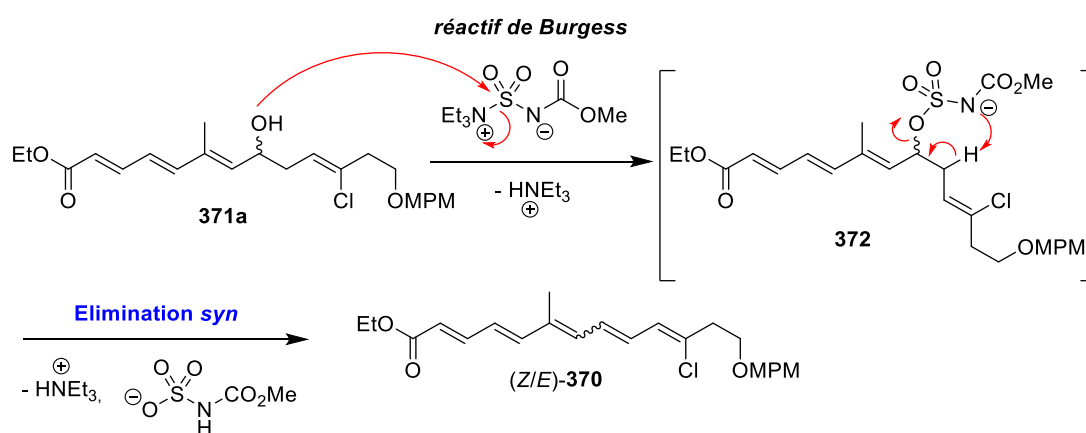


Schéma 94 : Déshydratation de l'alcool allylique **371a** à l'aide du réactif de Burgess

d) Bilan

En résumé, l'étude menée sur les produits de la réaction de chloroallylation, le composé **302** et principalement le substrat modèle **317**, nous a permis de développer une voie de synthèse efficace pour la construction de la chaîne polyénique C1-C11 du fragment **B**. Cette approche implique une réaction clé de couplage allène/alcyne catalysée par un couple Pd(II)/Cu(I), une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons et une élimination 1,2 de l'alcool allylique C8 en utilisant du Ms_2O et de la *i*-Pr₂NEt. De plus, il a été démontré que les meilleurs rendements et sélectivités étaient obtenus lorsque cette dernière étape d'élimination était réalisée sur l'ester insaturé **371a**, après HWE, plutôt que sur l'aldéhyde conjugué **368**. L'objectif suivant consiste à appliquer cette voie de synthèse à la préparation du fragment **B** C1-C16 dans son intégralité.

²⁰⁷ E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 26–31.

C. Application de la stratégie développée à la synthèse du fragment B C1-C16

1) Installation du groupement méthyle en position 16

Par anticipation, nous avons tout d'abord travaillé sur la partie Est du fragment **B**. L'objectif était d'installer le groupement méthyle en position 16, indispensable à la future réaction d'aldolisation permettant d'assembler les fragments **B** et **C**.

En repartant du chlorure de vinyle pentadiénique **302**, un premier traitement oxydant au DDQ permet de cliver le MPM, protégeant l'alcool primaire C15, avec un rendement de 85% (**Schéma 95**). L'alcool **306** est ensuite oxydé sélectivement jusqu'à l'aldéhyde **373** puis converti en alcool secondaire **374** par addition du groupement méthyle manquant. Plusieurs conditions sont testées pour cette séquence d'oxydation/addition (**Tableau 7**). L'oxydation à l'aide de périodinane de Dess-Martin, tamponné par de la pyridine, suivi de l'addition du bromure de méthylmagnésium entraîne la formation du produit attendu **374** sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (1,8:1,0) avec un rendement modéré de 56% (entrée **1**). Lorsque le triméthylaluminium est employé comme agent de méthylation, le rendement atteint 69% et la sélectivité évolue en faveur de l'un des deux isomères (3,0:1,0) (entrée **2**). Le même résultat est observé quand la pyridine est remplacée par du NaHCO₃ pour tamponner le milieu réactionnel de la première étape d'oxydation (entrée **3**). Finalement, l'oxydation de Parikh-Doering, en présence de SO₃-pyridine, *i*-Pr₂NEt et DMSO, fournit le composé **374** avec un rendement similaire de 68%.¹⁹³ Pour des raisons de praticité, l'oxydation au DMP/NaHCO₃ est sélectionnée suivie de l'addition du triméthylaluminium. Cette séquence est reproductible puisqu'elle a été appliquée sur une échelle de 1,76g d'alcool primaire **306** sans perte de rendement (70%).

L'alcool secondaire **374** est enfin protégé par un groupement silylé TBS à l'aide de TBSCl et imidazole dans le DMF. Cette dernière étape permet de valider la construction de la partie EST du fragment **B** avec l'obtention du motif C10-C16 **375**.

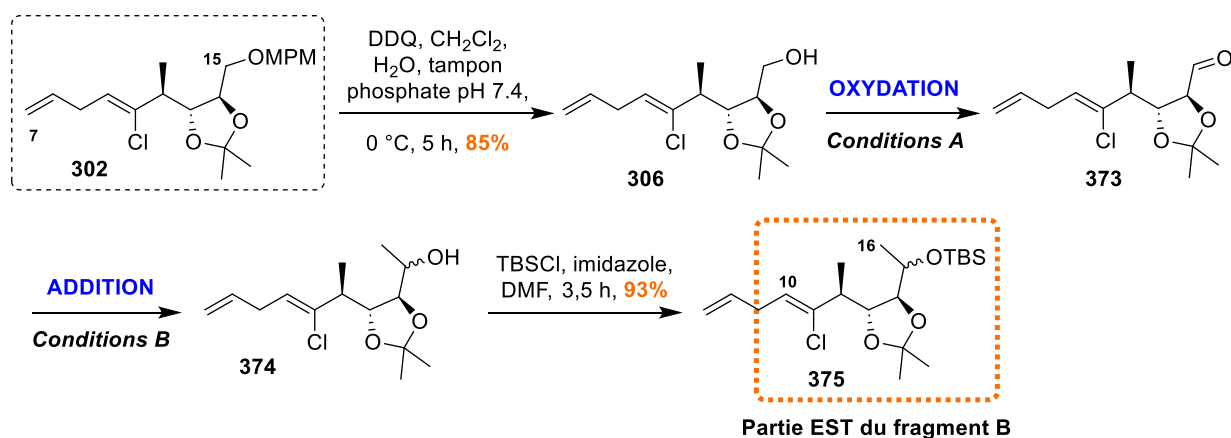


Schéma 95 : Construction de la partie EST C10-C16 du fragment B

Tableau 7 : Optimisation des conditions de la séquence oxydation/addition du composé 306

Entrée	Conditions A	Conditions B	Rendement (2 étapes)
1	DMP, pyridine, CH ₂ Cl ₂ , 1,5 h	MeMgBr, THF, 0 °C, 1,5 h	56%
2		AlMe ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h	69%
3	DMP, NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 1,5 h		70%
4	SO ₃ -py, <i>i</i> -Pr ₂ NEt, DMSO, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1,5 h		68%

2) Construction de la chaîne polyénique C1-C11

a) Formation de l'alcool allénique

La stratégie mise au point sur le fragment modèle **317** est ici transposée sur le diène **375**. Cette séquence de réactions débute par la dihydroxylation *syn* régiosélective de l'alcène terminal,¹⁹⁴ suivie par la réaction de Mitsunobu,¹⁹⁵ aboutissant à la formation de l'époxyde **377** avec un rendement global de 84% sur deux étapes (Schéma 96). **377** est un mélange de quatre diastéréoisomères puisque les deux centres stéréogènes C8 et C15 ne sont pas contrôlés.

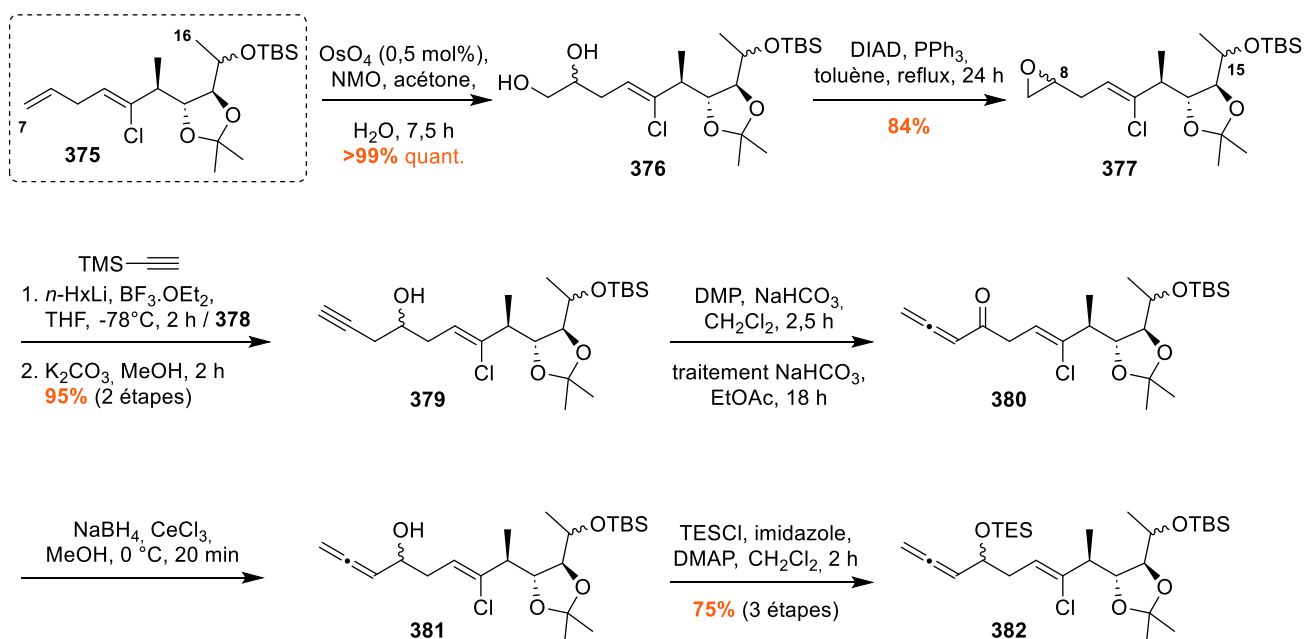
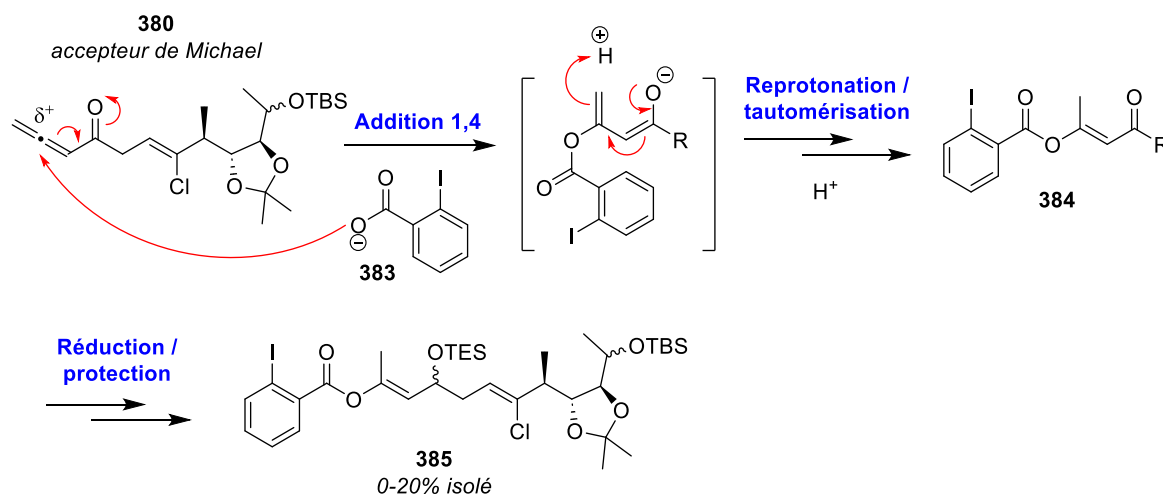


Schéma 96 : Formation de l'allène 382 à partir du produit de chloroallylation 375

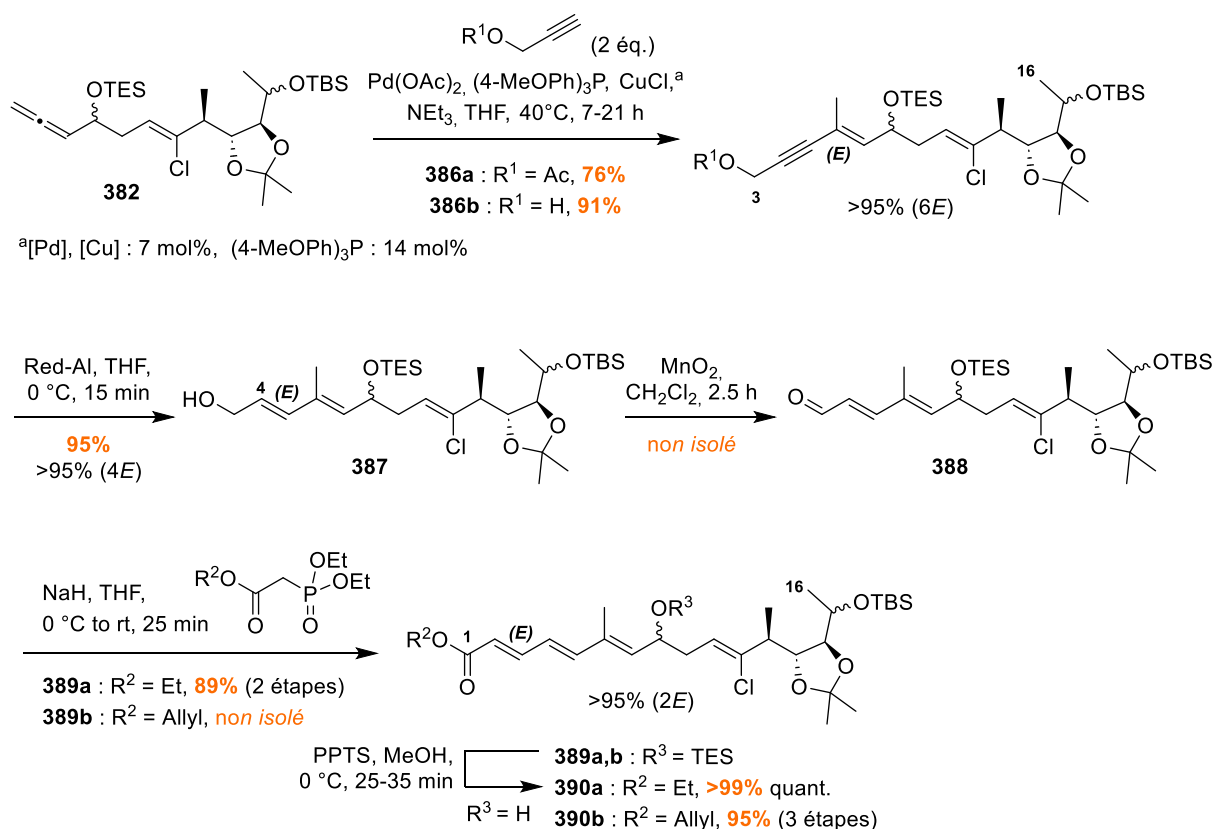
Par la suite, l'attaque de l'époxyde par le (triméthylsilyl)acétylure de lithium fournit l'alcool secondaire homopropargylique **379** après clivage du groupement TMS. Un traitement oxydant doux au DMP conduit à la formation de la cétone homopropargylique correspondante, qui est successivement isomérisée en cétone allénique **380** à l'aide de NaHCO_3 dans l'acétate d'éthyle.¹⁹⁸ Pour finir, **380** est soumis à une réduction de Luche,¹⁹⁹ et l'alcool secondaire allénique **381** résultant est protégé par un groupement silylé TES. **382** est obtenu avec un rendement total de 75% sur trois étapes.

Un produit secondaire **385**, issu de l'étape d'oxydation, a été isolé et identifié à la suite de cette séquence. Ce composé découle de la réaction entre l'allène **380**, qui est un bon accepteur de Michael, et l'acide 2-iodobenzoïque **383** (Schéma 97). En conditions basiques, le carboxylate **383** joue le rôle de nucléophile et s'additionne en 1,4 sur la cétone allénique **380**. Après une étape de reprotonation/tautomérisation, la cétone α,β -insaturée **384** est générée. N'étant pas séparable de la cétone allénique **380** à ce stade, **384** est alors soumis aux réactions de réduction et de protection de l'alcool allylique pour former le produit secondaire **385**. Observé à hauteur de 20% dans certains cas, son apparition peut être limitée en effectuant l'étape d'oxydation dans un milieu légèrement tamponné avec du NaHCO_3 afin de réduire le risque d'isomérisation (provoqué par une température élevée, un milieu trop acide ou basique) alors que le DMP est encore présent. Par ailleurs, la formation de ce sous-produit a également été constatée au cours de l'étape d'isomérisation lorsque le DMP et l'acide 2-iodobenzoïque n'avaient pas été complètement éliminés par le traitement aqueux réducteur ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$).

Schéma 97 : Formation du produit secondaire **384**

b) Application du couplage allène/alcyne

Nous arrivons à présent à la deuxième réaction clé de la stratégie de synthèse du fragment **B** : le couplage croisé allène/alcyne co-catalysé par du palladium(II) et du cuivre(I).¹⁹⁶ Après avoir constaté la formation d'un dépôt de Pd(0) noir sur les parois du Schlenk lors de la formation des substrats modèles **353** et **357**, nous avons soupçonné que le groupement hydroxyle de l'alcool propargylique libre contribuait à la dégradation du système catalytique en cours de réaction. Pour remédier à cela, une première tentative a été réalisée en utilisant l'allène **382** et l'alcool propargylique protégé acétate (**Schéma 98**). En suivant les conditions habituelles de réaction, aucune dégradation du catalyseur n'est observée dans ce cas. L'ényne (*6E*)-**386a** est formée comme seul isomère, avec un rendement de 76%, comparable à celui obtenu pour le composé **357** en présence de l'alcool propargylique libre. Un second essai de couplage est conduit entre **382** et l'alcool libre cette fois-ci. En optimisant le temps de réaction (7 h en journée), l'ényne (*6E*)-**386b** est générée diastéréosélectivement, avec un rendement élevé de 91%. Les dernières conditions trouvées sont reproductibles puisqu'un rendement similaire (88%) a été obtenu à partir de 765 mg d'allène **382**.

**Schéma 98 : Préparation des composés 390a,b par application de la stratégie précédemment développée**

La réduction diastéréosélective de l'alcyne en alcène (*4E*), à l'aide de Red-Al, fourni l'alcool allylique **387** de manière quantitative, que ce soit à partir de l'alcool propargylique libre **386b** ou de l'alcool protégé par un groupement acétate **386a**. Après oxydation de l'alcool allylique primaire par traitement au MnO₂, la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons transforme l'aldéhyde α,β -insaturé **388**

sélectivement en acrylate d'éthyle conjugué (*2E*)-**389a** avec un rendement de 89% sur deux étapes.²⁰⁴ Afin de faciliter la future étape de déprotection de l'acide carboxylique, en prévision de son assemblage avec le fragment **A** cyclohexane, un second groupement protecteur a été sélectionné pour cette réaction d'HWE : le groupement allyle. En effet, les esters d'allyles sont connus pour être facilement éliminables par catalyse au Pd(0), ce que nous avons confirmé en travaillant sur le composé **393b** (voir **Schéma 143** dans **partie III. B. 2**).²⁰⁸ Ainsi, le couplage entre **388** et le diéthylphosphonoacétate d'allyle, occasionne l'acrylate d'allyle conjugué (*2E*)-**389b**, comme seul diastéréoisomère et de façon quantitative. Finalement, le clivage sélectif du groupement TES, par rapport au TBS, en présence de PPTS/MeOH à 0 °C, entraîne la formation des composés **390a** et **390b** avec des rendements quantitatifs dans les deux cas.

c) Élimination 1,2

En dernier lieu, les alcools allyliques libres **390a,b** ont été soumis aux conditions d'élimination 1,2 retenues.²⁰¹ Précédemment, les meilleurs résultats avaient été obtenus lorsque l'anhydride mésylique (Ms₂O) était en excès par rapport à la diisopropyléthylamine ((*i*-Pr)₂NEt). Après optimisation des quantités de chaque réactif (Ms₂O (3,0 éq.)/base (1,5 éq.)) et de la température de réaction (0 °C), **391a** est formé avec un rendement de 71% sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (*E/Z*) et (15*R*/15*S*) (**Schéma 99**). Les isomères (*E/Z*) observés proviennent principalement de l'insaturation C8-C9 (8*E*/8*Z* = 60/40 environ) et sont accompagnés de produits d'isomérisation minoritaires liés aux autres doubles liaisons C=C, qui peuvent être séparés par HPLC. Successivement, un traitement catalytique à l'iode dans le dichlorométhane permet de convertir une partie du diastéréoisomère 8*Z*-**391a** en son homologue 8*E*-**391a** souhaité, aboutissant au ratio (8*E*/8*Z*) final de 88/12.²⁰² Il est à noter que, malgré les conditions acides résultant de l'excès de Ms₂O, aucune perte du groupement protecteur TBS n'a été détectée.

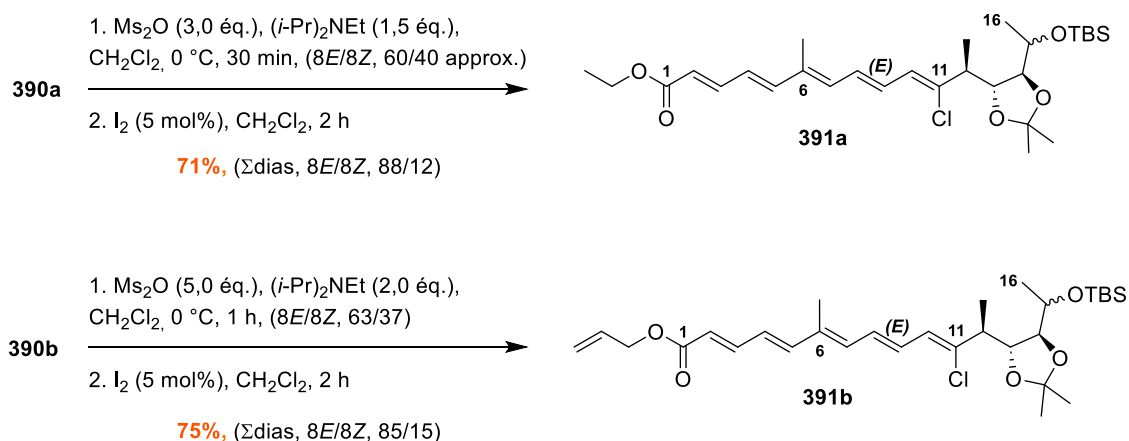


Schéma 99 : Dernière étape d'élimination 1,2 pour la formation des fragments B 391a et 391b

²⁰⁸ a) B. Chen, L. Dai, H. Zhang, W. Tan, Z. Xu, T. Ye, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 574–576. b) H. Benelkebir, A. M. Donlevy, G. Packham, A. Ganesan, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6334–6337.

Un résultat similaire est obtenu lorsque **390b** est traité par un excès de Ms_2O (5,0 éq.) et de base (2,0 éq.) à 0 °C pendant une heure (**Schéma 99**). Après isomérisation à l'iode, le pentaène **391b** est formé avec un rendement de 75% sous forme d'un mélange de diastéréoisomères contenant majoritairement l'isomère (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*) attendu (8*E*/8*Z* = 85/15). Cette étape de déshydratation n'est cependant pas reproductible puisque des conversions aléatoires de 65% à 100% sont observées en utilisant ces conditions avec les composés **390a** ou **390b**.

La structure de la chaîne polyénique C1-C11 des composés **391a** et **391b** a été confirmée par comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C de l'énacyloxine IIa naturelle **1** (**Tableau 8**).⁷

Tableau 8 : Comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C de la partie polyénique de **1, **391a** et **391b****

Position	Enacyloxine IIa (dans CD_3OD , 500 MHz)		Polyène synthétique 391a (dans CDCl_3 , 400 MHz)		Polyène synthétique 391b (dans CDCl_3 , 400 MHz)	
	^1H (ppm/Hz)	^{13}C (ppm)	^1H (ppm/Hz)	^{13}C (ppm)	^1H (ppm/Hz)	^{13}C (ppm)
1		168.6		167.3		166.9
2	6.02 (d, $J = 15.1$)	121.5	5.90 (d, $J = 15.2$)	120.6	5.93 (d, $J = 15.2$)	120.1
3	7.42 (dd, $J = 15.0, 11.2$)	146.7	7.36 (dd, $J = 15.2, 11.3$)	145.1	7.39 (dd, $J = 15.2, 11.2$)	145.5
4	6.52 (dd, $J = 15.0, 11.2$)	127.2	6.38 (dd, $J = 15.1, 11.3$)	126.0	6.38 (dd, $J = 15.1, 11.2$)	126.0
5	6.75 (d, $J = 15.0$)	146.5	6.63 (d, $J = 15.1$)	145.0	6.64 (d, $J = 15.1$)	145.4
6		137.4		136.0		135.6
7	6.41 (br d, $J = 10.1$)	136.9	6.34 (dq, $J = 11.5, 0.8$)	135.7	6.35 (dq, $J = 11.3, 0.9$)	132.6
8	6.76 (dd, $J = 14.9, 10.1$)	131.5	6.61 (dd, $J = 14.7, 11.5$)	130.6	6.61 (dd, $J = 14.7, 11.3$)	130.7
9	6.71 (dd, $J = 14.9, 9.8$)	131.6	6.73 (dd, $J = 14.7, 10.4$)	130.1	6.73 (dd, $J = 14.7, 10.3$)	130.1
10	6.44 (d, $J = 9.8$)	128.4	6.29 (d, $J = 10.4$)	127.1	6.29 (d, $J = 10.3$)	127.1
11		140.6		139.2		139.3

Pour finir, et en prévision de la future réaction d'aldolisation, les composés **391a,b** sont traités avec un mélange de TBAF et d'acide acétique, permettant de cliver les groupements TBS et de générer les alcools secondaires **392a,b** (Schéma 100). Ces derniers sont finalement oxydés par un traitement au DMP délivrant les fragments **B 393a,b** avec des rendements de 69% et 83% sur deux étapes respectivement.

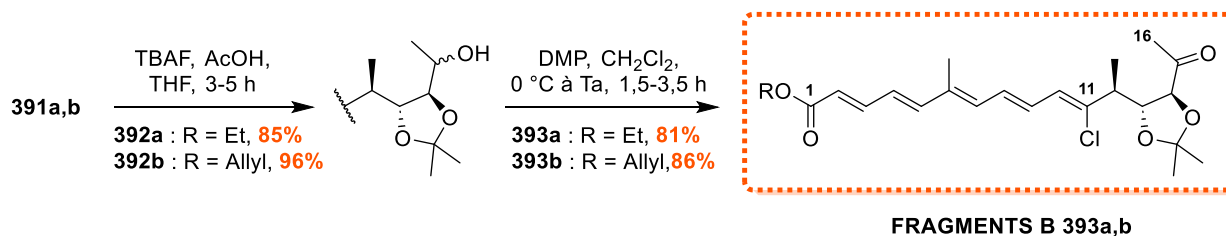


Schéma 100 : Dernières étapes de la synthèse des fragments B 393a,b

d) Photoisomérisation de la chaîne polyénique

Pour terminer, il est important de souligner que les triènes **390a,b**, qui sont initialement des huiles incolores, affichent une teinte jaune fluorescent dès que le système pentaénique conjugué C2-C11 est généré. Cette observation est cohérente avec les propriétés de l'énacyloxine IIa naturelle **1**, qui est connue pour présenter un maximum d'absorption à 365 nm dans le domaine ultraviolets, tout en absorbant les plus basses longueurs d'ondes du spectre visible (dans le violet).³

Par conséquent, après l'étape d'élimination 1,2, la manipulation de ces chromophores est devenue particulièrement délicate en raison de leur capacité à s'isomériser de façon photo-induite. Cette isomérisation avait été mise en évidence lors de l'étude des composés *iso* **7** et **8**, dérivés des énacyloxines IIa **1** et IIIa **3**, qui étaient formés uniquement lorsque les cultures de *B. gladioli* avaient été exposées à la lumière.¹³ Notons que ce phénomène d'isomérisation d'alcène au sein de la chaîne polyénique est la base physico-chimique du fonctionnement des cellules rétiniennes.²⁰⁹ En effet, la conversion de l'énergie lumineuse en influx nerveux *via* phototransduction est initiée par la photoisomérisation du rétinol 11-*cis* en rétinol tout-*trans*, survenant au niveau des photorécepteurs de la rétine (cônes, bâtonnets).

Afin de minimiser ces effets, les réactions suivantes ont été conduites à l'abri de la lumière autant que possible. Fort heureusement, dans la plupart des cas, l'isomère attendu est prédominant et peut être séparé des autres isomères (*Z/E*) par HPLC, afin d'être caractérisé. Cependant, étant donné que le polyène est en constante isomérisation, nous avons préféré regrouper les différents diastéréoisomères à la fin de chaque étape pour les engager ensemble dans la réaction suivante. De ce fait, les rendements calculés et spécifiés pour chaque réaction correspondent au rendement de la somme des diastéréoisomères (*Z/E*) du polyène.

²⁰⁹ a) G. Wald, *Nature* **1968**, 219, 800–807. b) P. D. Kiser, M. Golczak, K. Palczewski, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 194–232.

D. Conclusion

Pour conclure, nous avons exploré trois stratégies principales pour la synthèse du fragment **B** C1-C16 **393**, qui s'avère être le plus complexe des trois fragments. La voie de synthèse retenue repose sur une première réaction clé de chloroallylation des alcynes, catalysée par le palladium, permettant de former diastéréosélectivement le chlorure de vinyle (*Z*). La construction de la chaîne polyénique a ensuite été réalisée à l'aide d'un substrat modèle **317**. Cette approche implique un couplage croisé allène-alcyne co-catalysé par un couple Pd(II)/Cu(I), une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons, et enfin, une dernière étape d'élimination 1,2 visant à conjuguer le pentaène par déshydratation d'un groupement hydroxyle allylique. Par la suite, cette stratégie a été transposée avec succès à la préparation du fragment **B**, validant ainsi cette voie de synthèse. En résumé, les fragments **B** ont été générés en 30 étapes à partir de l'épibromohydrine avec un rendement global de 4,7% pour l'ester éthylique **393a** et 6,3% pour l'ester allylique **393b**, correspondant à un rendement moyen de 90% et 91% par étape pour ces deux composés.

II. Synthèse des fragments C (C17-C23) et A (C1'-C6')

A. Voie de synthèse du fragment C17-C23

Parallèlement à la préparation du fragment **B**, une voie de synthèse a été développée au laboratoire pour la région C17-C23 située à l'extrémité Est de l'énacyloxine IIa **1** (**Schéma 101**). Cette dernière possède trois centres stéréogènes (17*R*, 18*S*, 19*R*), formant une triade *syn/anti*, et portant des substituants chloré en C18 et carbamate en C19. Pour la synthèse de cette région, nous avons envisagé la préparation d'un fragment **C** (**Schéma 101**), composé d'une fonction aldéhyde. Cet aldéhyde devrait nous permettre de créer la liaison C16-C17 *via* une réaction d'aldolisation tout en contrôlant la configuration en position C17. La méthode de synthèse élaborée pour ce fragment compte au total 14 étapes, dont une réaction clé stéréosélective de chloration d'aldéhydes en position α .²¹⁰ Cette dernière permet de relever le principal défi de ce motif, à savoir le contrôle du centre stéréogène chloré en position 18. Par la suite, la stratégie envisagée pour l'assemblage des différents fragments prévoit un couplage entre l'aldéhyde α -chloré du fragment **C** à la fonction cétone C15 du fragment **B** *via* une réaction d'aldolisation diastéréosélective de Mukaiyama.

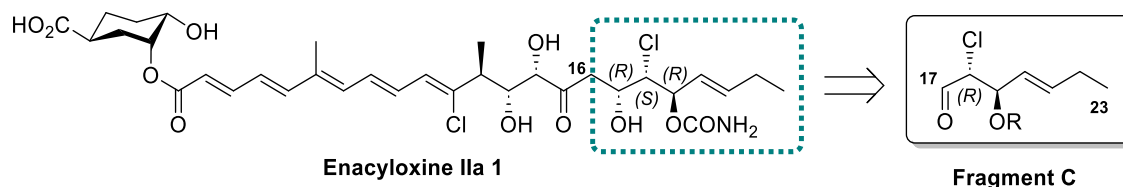


Schéma 101

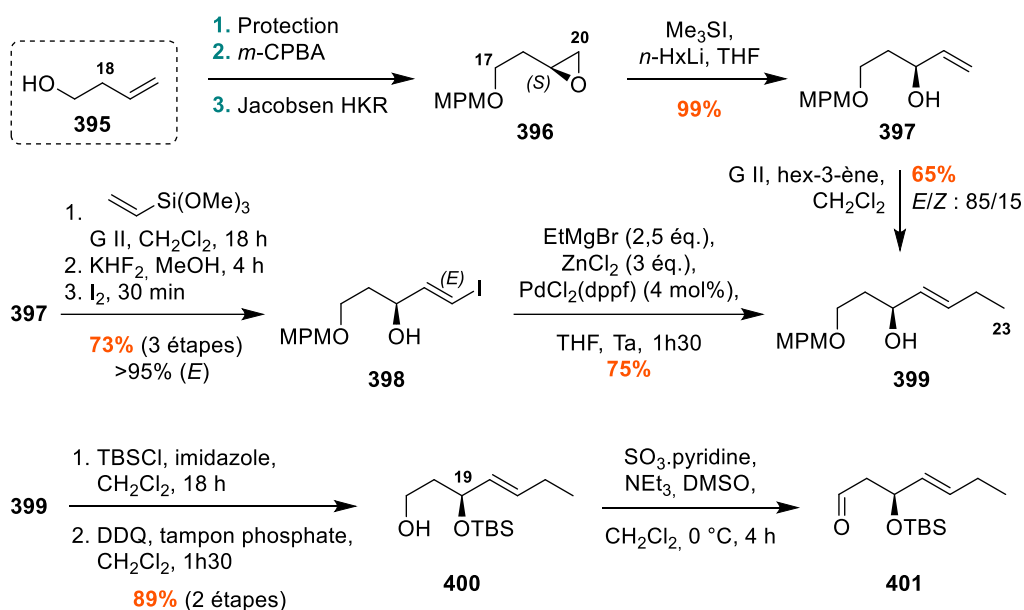
La synthèse commence par la préparation de l'époxyde énantiomériquement enrichi (19*S*)-**396**, tel que décrit dans la littérature.²¹¹ **396** est obtenu en trois étapes à partir du 3-butène-1-ol **395** par l'intermédiaire d'une protection de l'alcool primaire avec un groupement MPM, une époxydation de l'alcène terminal en présence *m*-CPBA et un dédoublement cinétique de Jacobsen¹⁵⁹ (**Schéma 102**). Une réaction de Falck-Mioskowski permet d'ouvrir régiosélectivement l'époxyde **396** en alcool allylique **397** de façon quantitative.¹⁶⁰

Pour la première stratégie envisagée, l'alcène terminal **397** a été engagé dans une réaction de métathèse croisée avec le (*E*)-3-hexène. Bien que le produit de couplage **399** soit généré avec un rendement satisfaisant de 65%, la réaction conduit à la formation d'un mélange de diastéréoisomères (*E/Z* = 85/15) inséparables. Afin de contourner ce problème, nous avons mis au point une méthode monotopique en trois étapes permettant d'accéder à des alcools allyliques iodés énantiomériquement enrichis et de conformation contrôlée. La première étape consiste en une réaction de métathèse croisée entre **397** et le triméthoxy(vinyl)silane, exploitant le fait que dans ce contexte, ce type de composés silylés offre

²¹⁰ a) N. Halland, A. Braunton, S. Bachmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791. b) W. Ren, R. Pengelly, M. Farren-Dai, S. Shamsi Kazem Abadi, V. Oehler, O. Akintola, J. Draper, M. Meanwell, S. Chakladar, K. Świderek, V. Moliner, R. Britton, T. M. Gloster, A. J. Bennet, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3243.

²¹¹ A. Fürstner, M. Albert, J. Mlynarski, M. Matheu, E. DeClercq, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13132–13142.

généralement une diastéréosélectivité (*E*) élevée.²¹² S'ensuit un traitement par des ions fluorures à l'aide d'un excès de KHF₂ dans le méthanol, pour transformer le dérivé (*E*)-triméthoxy(vinyl)silane en fluorosilicate de potassium. La dernière étape d'iodation⁸² aboutit à l'iodure de vinyle (*E*)-**398**, seul isomère détectable, avec un rendement de 73% sur trois étapes. Par la suite, un couplage croisé de Negishi (bromure d'éthylmagnésium, chlorure de zinc et PdCl₂(dppf)) apporte la chaîne éthyle terminale et fournit l'alcène (*E*)-**399** avec un rendement de 75%. L'utilisation du ligand dppf permet de limiter la formation du sous-produit de déiodation à 5% environ, en minimisant l'apparition d'espèces hydridopalladium.

Schéma 102 : Préparation de l'aldéhyde **401**

399 est ensuite engagé dans une séquence de protection/déprotection des alcools primaires C17 et secondaires C19. L'étude de Somfai²³¹ a démontré une plus grande sélectivité *syn* pour la réaction d'aldolisation avec des aldéhydes encombrés α -chloro- β -silyloxy (voir explications **partie III. A.1**). C'est pour cette raison que nous avons introduit un groupement protecteur TBS stériquement encombré sur l'alcool secondaire pour former **400**. Ce dernier est oxydé en aldéhyde **401** avant d'être soumis à une réaction stéréosélective de chloration catalysée par la L-prolinamide en présence de N-chlorosuccinimide (**Schéma 103**).²¹⁰ Ces conditions favorisent la formation de l'aldéhyde α -chloré (18*S*), qui peut être séparé de son diastéréoisomère *syn* par HPLC après une étape de réduction au NaBH₄ dans le méthanol. La chlorhydrine (18*S*)-**402** est finalement obtenue avec un rendement de 53% sur trois étapes. Un essai de chloration catalysée par la L-proline avait également été réalisé, mais les conditions n'avaient pas été retenues à cause d'une absence de sélectivité (55:45) malgré un rendement satisfaisant de 61% pour les deux diastéréoisomères. Pour finir, en raison de son instabilité, le fragment **C 403** est généré extemporanément à la réaction d'aldolisation par oxydation de l'alcool (18*S*)-**402**.

²¹² C. Pietraszuk, B. Marciniak, H. Fischer, *Organometallics* **2000**, *19*, 913–917.

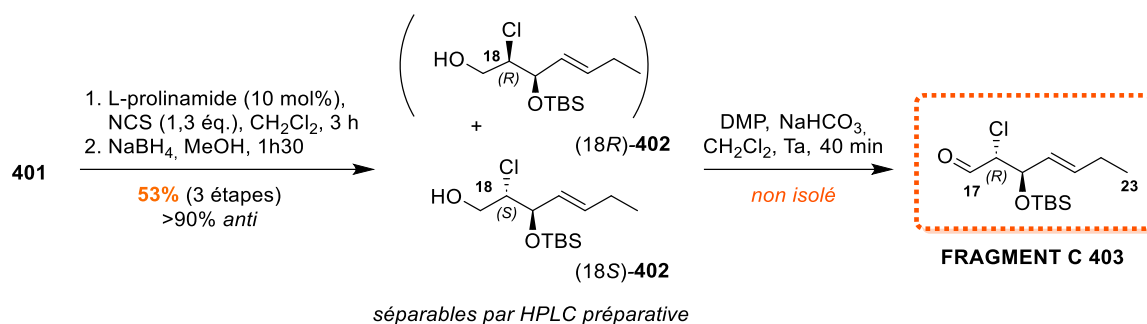


Schéma 103 : Synthèse du fragment C 403 via une étape de chloration stéréosélective de l'aldéhyde 401

B. Voie de synthèse du fragment A cyclohexane C1'-C6'

En dernier lieu, nous nous sommes intéressés à la synthèse du fragment A C1'-C6', qui se compose d'un motif acide 3',4'-dihydroxycyclohexane-1'-carboxylique, portant trois centres stéréogènes (1'S), (3'R) et (4'S) (Schéma 104). Il est rattaché au reste de la chaîne polyénique de l'énacyloxine IIa **1** par une fonction ester impliquant le groupement hydroxyle C3' en position axiale.

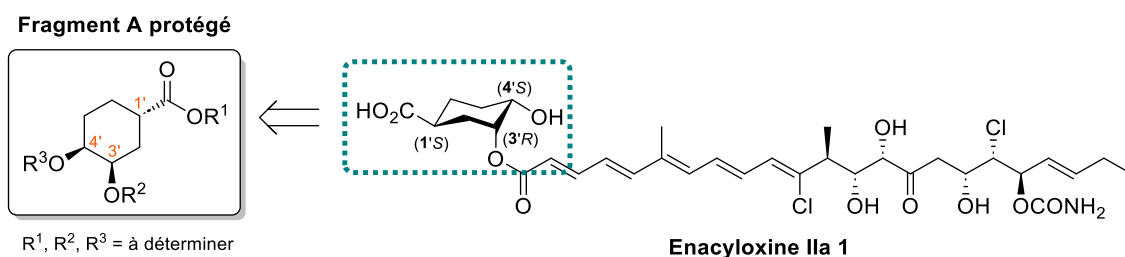


Schéma 104

Ce fragment est commun à l'ensemble des membres de la famille des énacyloxines et dérive biosynthétiquement de l'acide shikimique, comme évoqué dans le chapitre I (Schéma 105).¹² De plus, une synthèse de ce motif a été proposée en 2014 par l'équipe de Kiyota à partir de l'acide D-quinique en sept étapes.⁵⁶ Cependant, la stratégie développée donne accès au cyclohexane **405** portant un diol C3'-C4' non protégé, sans toutefois mentionner une méthode discriminante qui permettrait d'estérifier sélectivement l'alcool en position C3'.

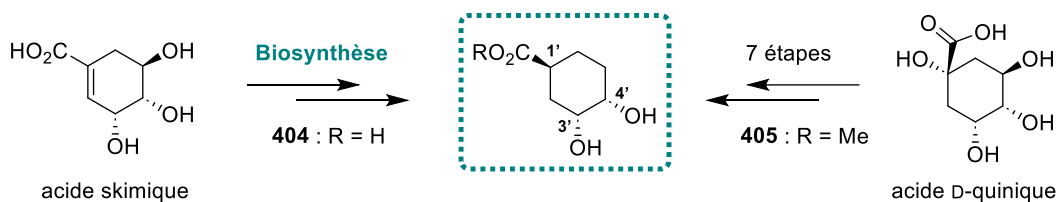


Schéma 105

Ainsi, notre objectif consistait à mettre au point une voie de synthèse efficace et stéréosélective du fragment **A** protégé (**Schéma 104**), tout en déterminant un ensemble de groupements protecteurs R¹, R² et R³ appropriés pour garantir deux critères essentiels : 1) l'assemblage sélectif du groupement hydroxyle C3' avec l'extrémité du système polyénique de l'énacyloxine IIa **1** et 2) l'élimination douce et sélective de ces groupements sans dégradation de la chaîne principale C1-C23.

1) Préparation du motif acrylate

Pour la construction du fragment **A** protégé, nous avons élaboré une stratégie dans laquelle les deux centres stéréogènes hydroxyles C3' et C4' sont contrôlés relativement tôt dans la synthèse. Cela implique que le dernier centre stéréogène C1', situé au pied de l'acide carboxylique, soit contrôlé plus tardivement et de façon diastéréosélective. Cette approche présente l'avantage d'assurer la différenciation des deux alcools O3' et O4' en vue d'un couplage sélectif de la position 3' avec la chaîne pentaénique.

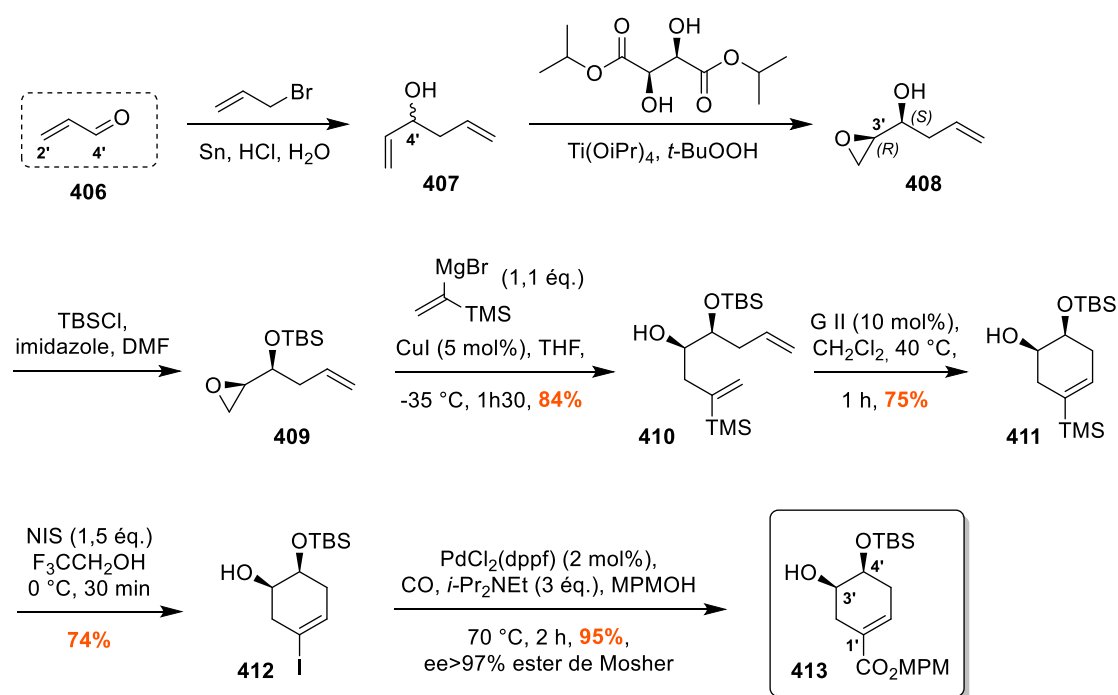


Schéma 106 : Préparation du cyclohexène 413

La synthèse commence avec l'époxyde **409**, préparé en suivant le mode opératoire décrit dans la littérature.²¹³ Ce dernier comporte une réaction d'allylation de Barbier au cours de laquelle le bromure d'allyle s'additionne en 1,2 sur l'acroléine **406** en présence d'étain et d'acide chlorhydrique en milieu

²¹³ D. M. Hodgson, Y. K. Chung, I. Nuzzo, G. Freixas, K. K. Kulikiewicz, E. Cleator, J.-M. Paris *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4456 – 4462.

aqueux (**Schéma 106**).²¹⁴ L'alcool homoallylique **407** formé est ensuite engagé dans une réaction d'époxydation de Sharpless, par traitement du (+)-D-tartrate de diisopropyle, du $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ et de l'hydropéroxyde de *tert*-butyle. Cette étape génère énantiosélectivement l'époxyalcool **408** ainsi que les deux premiers centres stéréogènes ($3'R$) et ($4'S$) du fragment.²¹⁵ Après protection de l'alcool secondaire avec un groupement TBS, l'époxyde **409** est ouvert régiosélectivement à l'aide de bromure de (1-(triméthylsilyl)vinyl)-magnésium et d'une quantité catalytique d'iodure de cuivre(I), aboutissant au diène **410** avec un rendement de 84%.²¹⁶

Le cyclohexène silylé **411** est obtenu avec 75% de rendement à partir de **410** *via* une réaction de métathèse cyclisante (RCM) en utilisant le catalyseur de Grubbs II.²¹⁷ La iododésilylation de **411**, à l'aide de N-iodosuccinimide (NIS) dans le trifluoroéthanol, engendre l'iodure de vinyle **412** avec un rendement de 84%.¹⁷⁰ Finalement, **412** est soumis à une réaction de carbonylation catalysée par du palladium(0) en présence de diisopropyléthylamine, de monoxyde de carbone et d'alcool 4-méthoxybenzylique étant utilisé comme solvant.²¹⁸ Cette dernière étape fournit l'ester α,β -insaturé **413** avec un rendement élevé de 95%.

2) Contrôle du centre stéréogène C1'

a) Hydrogénation diastéréosélective de la double liaison C=C

Après avoir contrôlé les deux premiers centres stéréogènes de ce fragment et généré le cyclohexène **413**, l'objectif était de former diastéréosélectivement le dernier centre C1' au pied de l'acide carboxylique (**Schéma 107**). Pour cela, nous avons envisagé une réaction d'hydrogénation chimiosélective de la double liaison C=C acrylate, en espérant que cette dernière fournirait la configuration ($1'S$) attendue. La stéréosélectivité de cette étape dépend des substituants présents sur le cycle qui influencent la conformation initiale du cyclohexène ainsi que la face d'approche des réactifs par rapport au plan formé par la double liaison C=C. Différents groupements R^1 et R^2 ont donc été testés afin de favoriser la formation de l'isomère (S) attendu.

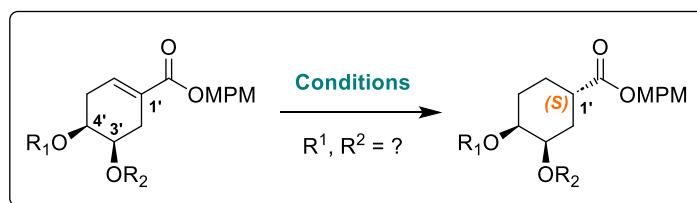


Schéma 107

²¹⁴ a) C. Petrier, J. Einhorn, J. L. Luche, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1449–1452. b) C.-J. Li, *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643–5668.

²¹⁵ a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974–5976. b) V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237–6240.

²¹⁶ E. Roulland, M. S. Ermolenko, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2225–2228.

²¹⁷ T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18–29.

²¹⁸ M. Arthuis, A. Lecup, E. Roulland, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7810–7812.

i) *En série phosphonoacétate*

La rétrosynthèse initiale que nous avons imaginée pour l'énacyloxine IIa **1** prévoyait d'assembler le fragment **A** à la chaîne polyénique *via* une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Les premiers essais d'hydrogénation ont donc été réalisés sur le composé phosphonoacétate **414**, formé quantitativement à partir de **413** à l'aide d'une réaction d'estérification de Steglich, en utilisant un mélange d'acide 2-(diéthoxyphosphoryl)acétique, de DCC et de DMAP dans le dichlorométhane. (Schéma 108).²¹⁹

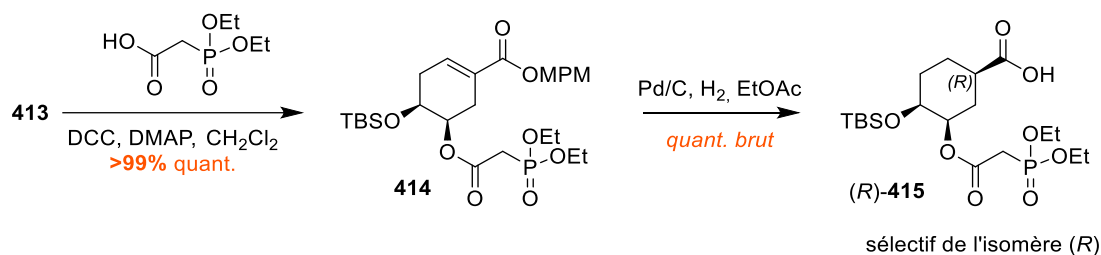


Schéma 108 : Hydrogénation du composé 414 en présence de Pd/C et H₂

Une première tentative d'hydrogénation en catalyse hétérogène est réalisée sur **414** par un traitement au Pd/C et dihydrogène dans l'acétate d'éthyle. Ces conditions entraînent le clivage du groupement MPM ainsi que la formation sélective du diastéréoisomère (R)-**415** non souhaité. Nous avons alors supposé que la sélectivité observée pour le produit (R) était induite par la présence du groupement TBS porté par l'alcool O4' en axial qui encombrait la face supérieure de l'acrylate et empêchait l'approche du catalyseur.

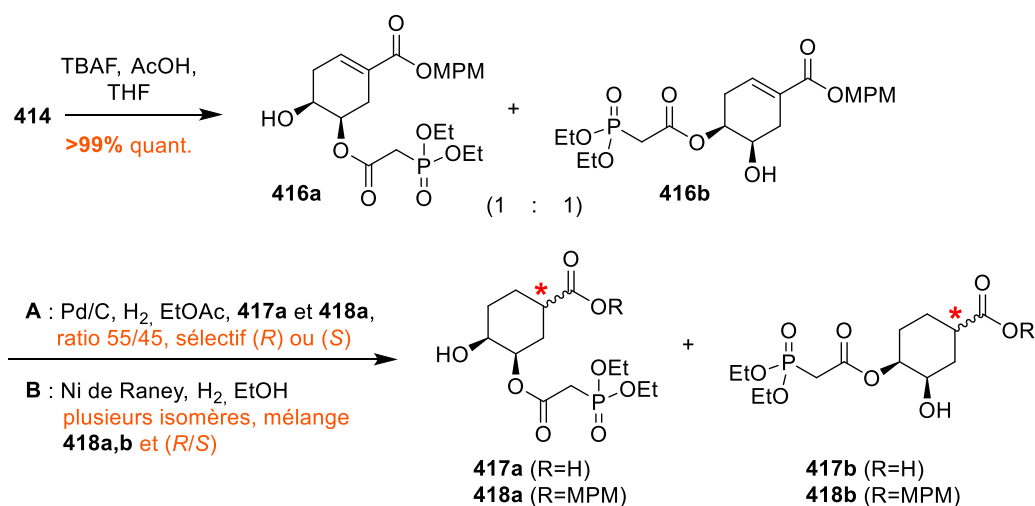


Schéma 109 : Tentatives de déprotection puis d'hydrogénation de l'acrylate 414

²¹⁹ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.

Par conséquent, la réaction a été réitérée en éliminant le groupement silylé dans un premier temps. L'alcool O4' du composé **414** est déprotégé par un traitement au TBAF et à l'acide acétique de façon quantitative (**Schéma 109**). Néanmoins, ces conditions engendrent un mélange équimolaire d'alcool **416a** attendu et d'un produit secondaire **416b**. Après analyses des spectres RMN, **416b** s'est avéré être un isomère de position de **416a**, résultant de la migration du phosphonoacétate de l'alcool O3' vers l'alcool O4' en position ortho.

Il est à noter que le même phénomène d'isomérisation avait été observé par Kiyota lors de son étude de l'énacyloxine IIa portant un ester de méthyle en position 1'.²²⁰ Ce dernier avait remarqué que l'utilisation de conditions acides (APTS) dans des solvants aprotiques (dichlorométhane) provoquait la migration intramoléculaire de la chaîne ester C1-C23 depuis l'alcool axial O3' vers l'alcool équatorial O4' du motif cyclohexane. En revanche, cette isomérisation n'était pas détectée lorsqu'une quantité catalytique d'acide (APTS) était utilisée dans des solvants protiques (MeOH) ou aprotiques (CH₂Cl₂). Il a donc été suggéré que cette migration du groupement acyle était influencée par des liaisons hydrogènes intramoléculaires. Dans un solvant polaire protique, la molécule est entièrement solvatée et la chélation du solvant retarde donc ce phénomène.

La réaction d'hydrogénation a ensuite été menée sur le mélange des deux isomères **416a** et **416b**. En appliquant de nouveau les conditions au Pd/C, l'acide carboxylique est entièrement déprotégé et chaque substrat **416a,b** fournit diastéréosélectivement un seul isomère **417a** et **417b** respectivement avec un ratio 55/45 (**Schéma 109**). Lorsqu'un traitement au nickel de Raney est utilisé, bien que le groupement MPM soit conservé, l'hydrogénation n'est pas sélective et fournit un mélange d'isomères (1'R/1'S) pour chaque isomère de position **418a** et **418b**.

ii) En série diol libre

Dans un deuxième temps, nous avons travaillé avec l'acrylate **419** portant un diol C3'-C4' non protégé. Il est évident qu'avec ce type de substrat, la voie de synthèse précédemment développée devient moins pertinente, étant donné le fait que nous perdons la différenciation des deux alcools O3' et O4'. Cependant, nous souhaitons vérifier qu'en l'absence du groupement TBS encombré, les alcools libres en position meta et para de la double liaison C=C interagiraient avec le catalyseur et guideraient l'approche des hydrogènes sur la même face.

419 a tout d'abord été généré par clivage du groupement TBS à partir de **413** en présence de TBAF (**Schéma 110**). Le premier essai d'hydrogénation est effectué en utilisant du nickel de Raney. Malgré une conversion totale de **419**, le produit hydrogéné **420b** est obtenu avec un rendement de 37% seulement, sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (1'R/1'S = 2,1/1,0), en faveur du produit non souhaité. Ces conditions entraînent également la perte de 12% du groupement MPM avec la formation du produit **420a**. Nous avons donc émis l'hypothèse que la faible sélectivité observée était liée à la présence du solvant éthanol dont les OH pouvaient entrer en compétition avec les alcools libres de **419** pour se lier aux sites actifs du catalyseur.

²²⁰ T. Sugiyama, H. Kiyota, T. Watanabe, T. Oritani, *Nat. Prod. Res.* **2005**, *19*, 581–584.

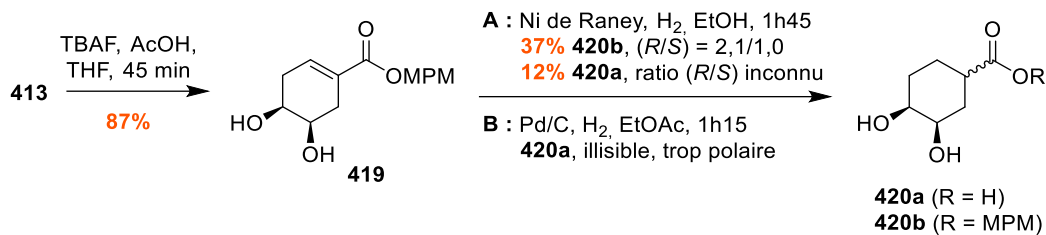


Schéma 110 : Tentatives d'hydrogénation à partir du diol libre 419

Un second essai est réalisé à partir de **419** à l'aide de Pd/C et conduit majoritairement à la formation d'un composé très polaire se présentant sous forme d'un solide soluble uniquement dans le méthanol, l'éthanol et le DMSO. La RMN du brut de réaction est peu lisible et semble indiquer la formation sélective d'un des diastéréoisomères de **420a**.

En fin de compte, l'étude du composé **419** n'a pas été poursuivie en raison de l'absence de résultats satisfaisants en termes de rendement, et de sélectivité des produits formés. De plus, la présence du diol libre C3'-C4' compliquait par la suite la différenciation des deux alcools en vue du couplage avec la chaîne principale C1-C23 de l'énacyloxine IIa **1**.

iii) *En série éther silylé*

En dernier lieu, nous avons étudié l'hydrogénation de l'acrylate **413**, qui portait un groupement protecteur TBS sur l'alcool O4' uniquement, l'alcool O3' étant libre (Schéma 111).

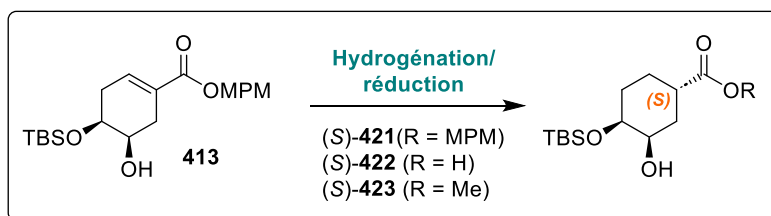


Schéma 111

La première tentative d'hydrogénation a été effectuée en utilisant du Pd/C, conduisant une fois de plus à la perte du groupement MPM et à la formation sélective de l'isomère (*R*)-**422** non désiré (Tableau 9, entrée 1). Le nickel de Raney, quant à lui, entraîne une conversion totale et sélective du substrat **413** en produit (*R*)-**421** non souhaité (*R/S* = 1,00/0,07), accompagné de 19% de déprotection de l'acide carboxylique (entrée 2).

Plusieurs tentatives de réduction ont également été menées en présence de différents types de métaux. L'emploi de magnésium activé dans le méthanol, provoque la transestérification du groupement MPM par un groupement méthyle et génère un mélange d'isomères (*R*)-**423** et (*S*)-**423** (entrée 3).²²¹ Lorsque **413** est traité avec un léger excès d'iodure de samarium(II) et de méthanol, une conversion de

²²¹ C. S. Pak, E. Lee, G. H. Lee, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1523–1530.

seulement 14% est observée après 6 h de réaction, l'acrylate **413** est récupéré à hauteur de 64% (entrée **4**).²²² Le produit réduit **421** est obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères en quantités similaires ($S/R = 0,5/0,4$) avec quelques sous-produits de dégradation. Pour terminer, aucune réaction n'est détectée lorsqu'un complexe d'hydrure de cuivre, généré in situ à partir de cuivre(II), rac-BINAP et PMHS, en présence de *t*-BuOH, est utilisé (entrée **5**).²²³

A l'issue de ces différents essais d'hydrogénation et de réduction de l'acrylate **413**, nous avons finalement sélectionné les conditions employant le couple nickel de Raney/hydrogène (entrée **2**). La sélectivité en faveur de l'isomère (*R*)-**421** non désiré était prévisible en raison de l'encombrement stérique de la face supérieure de la double liaison C=C généré par le groupement TBS. Ainsi, nous espérons par la suite être capables d'inverser la stéréochimie de ce centre stéréogène *via* une étape d'épimérisation.

Tableau 9 : Optimisation des conditions d'hydrogénation de l'acrylate 413

Entrée	Conditions	Produits
1	Pd/C, H ₂ , EtOAc, 2h20	Perte MPM, (<i>R</i>)- 422
2	Ni de Raney, H ₂ , EtOH, 2h10	100% conversion, perte MPM (19,5%) (<i>S/R</i>)- 421 = 0,07/1,00
3	Mg (excès), MeOH	Transestérification du MPM par un méthyle, mélange de (<i>R/S</i>)- 423
4	SmI ₂ (2,1 éq.) MeOH (2 éq.), THF, 6h25	14% conversion, 413 récupéré (64%) (<i>S/R</i>)- 421 = 0,50/0,40
5	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O / rac-BINAP (5 mol%), PMHS / <i>t</i> BuOH (3 éq.), THF, Ta à 50 °C, 25 h	0% de conversion, 413 récupéré

²²² P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693–2698.

²²³ C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916–2927.

b) Epimérisation du centre stéréogène C1'i) Premières tentatives

L'objectif suivant consistait à déterminer des conditions permettant d'épimériser le centre nouvellement formé (1'R) en (1'S) à partir du composé (R)-**421** (Schéma 112).

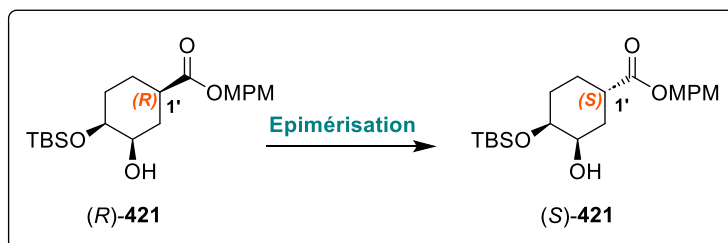


Schéma 112

Nous avons fait l'hypothèse qu'en nous plaçant sous contrôle cinétique à basse température, l'emploi d'une base forte permettrait de déprotoner l'hydrogène acide au pied de l'ester C1' pour former l'énolate bis-anionique **424** de géométrie (Z) ou (E) (Schéma 113).²²⁴ **424** est le conformère le plus probable car il est issu de la déprotonation de (R)-**421a**, qui possède également un groupement OTBS axial en position 4'. Nous avons alors supposé que sous contrôle cinétique et en utilisant un donneur de protons encombré, la reprotonation de la face convexe la plus accessible (située au-dessus du plan de la double liaison C=C) serait favorisée et entraînerait la formation préférentielle de l'isomère (S)-**421** attendu.

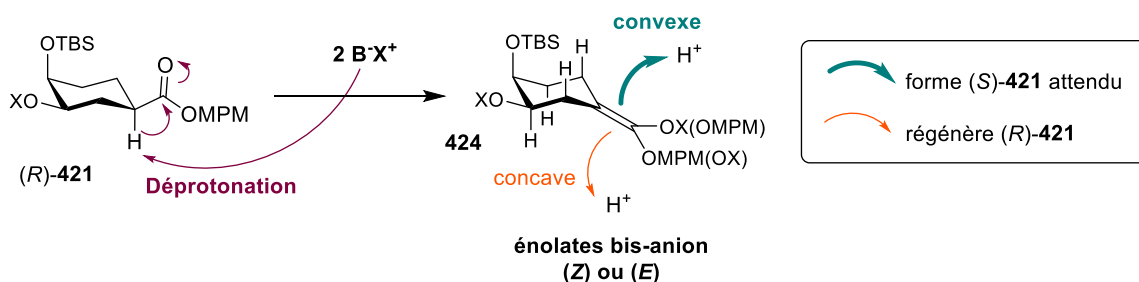


Schéma 113 : Epimérisation en conditions cinétiques

Pour vérifier cette hypothèse, un premier essai d'isomérisation a été réalisé en conditions cinétiques (Tableau 10, entrée 1). Les étapes de déprotonation et reprotonation sont effectuées séquentiellement et à basse température (-80 °C), en commençant par un premier traitement avec la base forte LDA, suivi par l'ajout d'acide pivalique, comme source de protons encombrés.²²⁵ A l'issue de cette tentative, seulement 10% du composé (R)-**421** a été transformé en son isomère (S). Nous avons alors supposé que, soit l'étape de déprotonation n'avait pas été réalisée correctement à basse température, soit le produit favorisé sous contrôle cinétique ne correspondait pas au produit attendu.

²²⁴ H. E. Zimmerman, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 263–268.

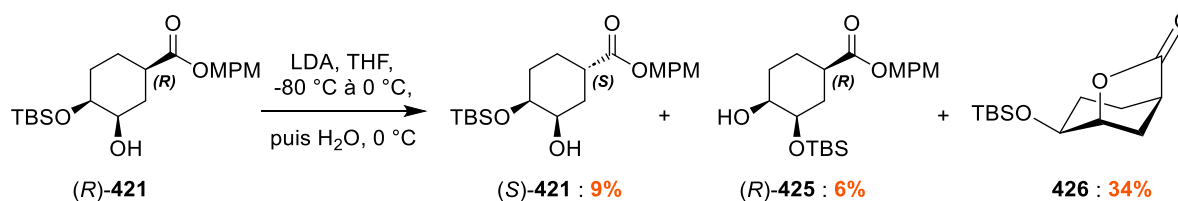
²²⁵ J. Holms, K. Mast, P. Marcotte, I. Elmore, J. Li, L. Pease, K. Glaser, D. Morgan, M. Michaelides, S. Davidsen, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2907–2910.

Tableau 10 : Optimisation des conditions d'isomérisation du composé (R)-421

Entrée	Conditions	Brut de réaction	Rendement (S)-414
1	LDA (3 éq.), THF, -80 °C, 45 min puis PivOH (4 éq.), -80 °C, 35 min	(R/S)-421 = 1,00/0,11	10% d'isomérisation
2	NaOMPM (5 éq.), THF, 40 °C, 3 h	Dégradation de 421	X
3	LDA (3 éq.), THF, -80 °C à 0 °C, 30 min puis H ₂ O, 0 °C	(R)-421,425 / (S)-421 / 426 = 1,0 / 1,2 / 2,4	9% (S)-421 6% (R)-425 34% 426

Une isomérisation sous contrôle thermodynamique a ensuite été tentée en employant NaOMPM, formé in situ à partir d'hydrure de sodium et d'alcool 4-méthoxybenzylique, dans le THF à 40 °C (entrée 2).²²⁶ Cet alcoolate de sodium a été sélectionné afin d'éviter la perte du MPM par estérification. Malheureusement, après 3 h de réaction, ces conditions ont conduit à la dégradation du substrat 421.

Une troisième tentative a été menée sous contrôle cinétique en utilisant à nouveau du LDA dans le THF à -80 °C. Cette fois-ci cependant, pour assurer une déprotonation complète, la température de la réaction est remontée à 0 °C quelques minutes avant l'étape de reprotonation, qui est effectuée par traitement aqueux. Ces conditions entraînent une épimérisation partielle avec un rendement de 9% seulement pour le produit (S)-421 souhaité. De nombreux produits secondaires sont également détectés, probablement causés par l'augmentation de température en fin de déprotonation. Parmi eux, nous retrouvons (R)-425, issu de la migration du groupement TBS de l'alcool O4' vers l'alcool O3', et majoritairement la γ -lactone 426 (34%), résultant de la transestérification intramoléculaire de l'ester en position 1' avec l'alcool libre O3' (Schéma 114).

**Schéma 114**

En définitive, compte tenu des divers résultats obtenus, nous avons décidé de protéger l'alcool libre en position 3' afin d'éviter les réactions secondaires de migration et de cyclisation intramoléculaire.

²²⁶ X. Wang, M. Ma, A. G. K. Reddy, W. Hu, *Tetrahedron* **2017**, 73, 1381–1388.

ii) Protection de l'alcool O3' sous la forme d'un éther silylé TES

Notre choix de groupement protecteur pour l'alcool O3' s'est porté sur le triéthysilyle, car ce dernier pouvait être éliminé sélectivement face au TBS porté par l'alcool O4', en prévision de l'assemblage du fragment **A** avec la chaîne polyénique du fragment **B**.

Le cyclohexane (*R*)-**428** a tout d'abord été généré sélectivement à partir de l'acrylate **413** via des réactions de protection de l'alcool secondaire à l'aide de TESCl et d'hydrogénation de la double liaison C=C par traitement au nickel de Raney (**Schéma 115**). La présence du nouveau groupement protecteur TES n'a eu pas d'influence sur la réaction d'hydrogénation puisque la même sélectivité pour l'isomère (1'*R*) a été observée quel que soit l'acrylate utilisé **413** ou **427**. Dans chacun des cas, ces conditions ont également entraîné la déprotection de l'acide carboxylique à hauteur de 20%. (*R*)-**428** est finalement obtenu avec un rendement maximal de 70% sur deux étapes.

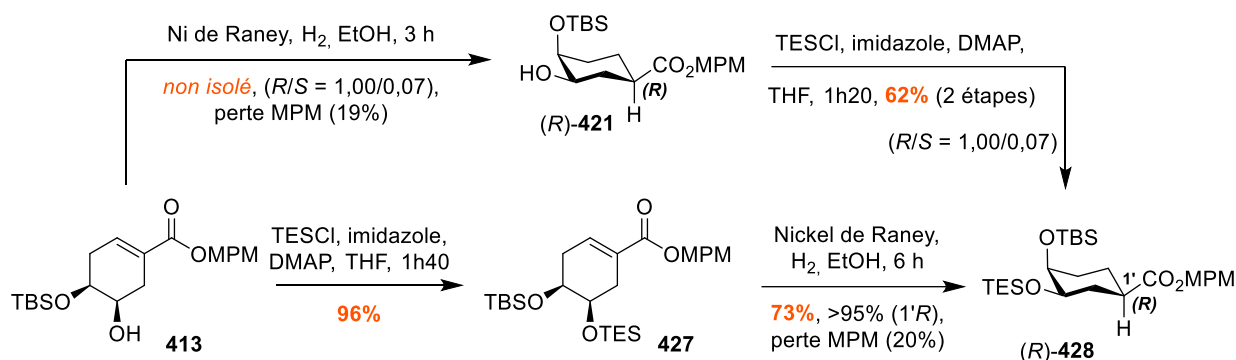


Schéma 115 : Préparation de l'isomère (*R*)-428

Par la suite, l'étape d'isomérisation a été effectuée en appliquant les conditions précédemment trouvées avec le composé **421**. Dans un premier temps, (*R*)-**428** est traité avec un excès de LDA à basse température puis la réaction est neutralisée à 0 °C avec de l'eau (**Schéma 116**, conditions **A**). Cette fois-ci, nous avons été agréablement surpris de constater que la reprotonation cinétique se faisait préférentiellement sur la face convexe entraînant les esters (*S*)-**428** et (*R*)-**428** avec un ratio de 71:29 en faveur de l'isomère attendu. Après séparation des deux composés par HPLC, (*S*)-**428** a été isolé avec un rendement de 65%. Afin d'améliorer la sélectivité la réaction, un second essai a été mené en utilisant une source de protons plus encombrée, le 2,6-diméthylphénol, censé théoriquement favoriser la face convexe la plus accessible lors de l'étape de reprotonation. La température est également maintenue à -80 °C tout au long de la réaction. De façon surprenante, ces conditions engendrent seulement 59% d'isomérisation, avec un rendement isolé de 53% pour le composé (*S*)-**428**.

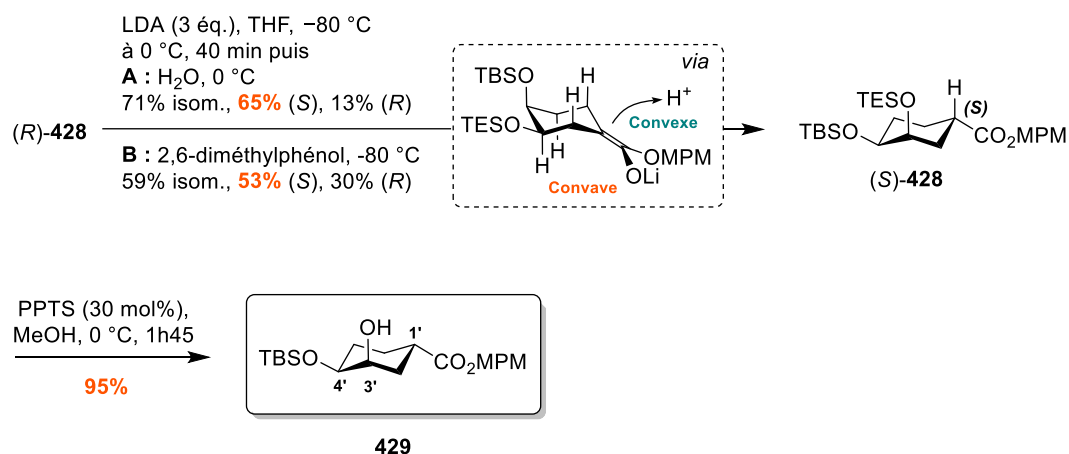


Schéma 116 : Isomérisation du composé (R)-428 sous contrôle cinétique

Pour finir, le groupement silylé TES, porté par l'alcool O3', est clivé sélectivement face au groupement TBS en utilisant des conditions douces et acides à l'aide d'une quantité catalytique de PPTS dans le méthanol.

3) Stratégie retenue

Par la suite, nous avons élaboré une approche alternative qui nous permettait de tester simultanément d'autres groupements protecteurs en remplaçant le MPM par un groupement triméthylsilylé d'éthyle (TMSE). Ce dernier présentait l'avantage de pouvoir être éliminé plus facilement que le MPM en fin de synthèse. Le MPM nécessitait en effet des conditions oxydantes ou fortement acides, risquant de dégrader la chaîne principale C1-C23 de l'énacyloxine IIa, et plus particulièrement le système polyénique.

Après avoir observé, lors des tentatives d'hydrogénation précédentes, que l'utilisation d'un traitement au Pd/C entraînait le clivage du groupement MPM de l'acide carboxylique, nous avons appliqué ces mêmes conditions à l'acrylate **427** (Schéma 117). Comme attendu, l'acide carboxylique déprotégé et non désiré (1'R)-**430** a été formé de façon diastéréosélective et quantitative. Ce dernier a ensuite été protégé par un groupement TMSE *via* une réaction d'estérification en présence de 2-(triméthylsilyl)éthanol. L'ester (R)-**431** formé est engagé par la suite dans l'étape d'isomérisation en reprenant les mêmes conditions que précédemment. Une isomérisation de 66% est obtenue dans ce cas. Le produit (S)-**431** attendu est séparé du composé (R)-**431** par HPLC préparative et isolé avec un rendement de 61%. Ces résultats sont très similaires à ceux générés en présence du groupement MPM.

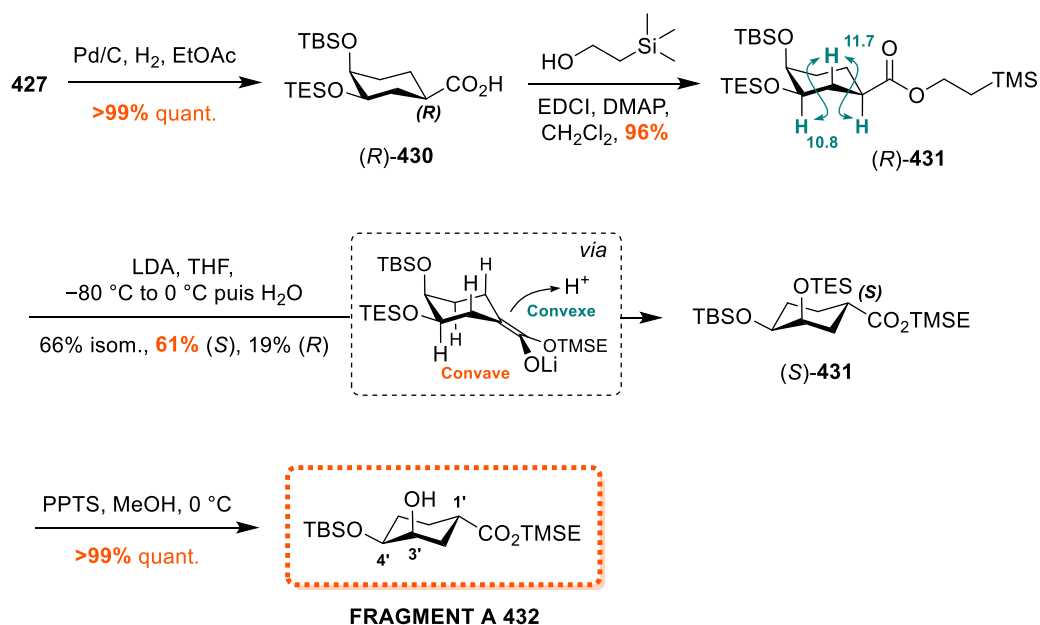


Schéma 117 : Application de la stratégie à la synthèse du fragment A 432

La configuration de l'ester (S)-431 a été déterminée en utilisant les spectres RMN ¹H et plus particulièrement les constantes de couplage ³J_{H-H}. Il est intéressant de remarquer que pour les composés (S)-431 et (S)-428, la conformation chaise du cyclohexane est inversée par rapport à leurs isomères (R)-431 et (R)-428. En effet, les groupements OTBS C4' et OTES C3' sont respectivement en position équatoriale et axiale pour l'isomère (S) alors que l'ester est maintenu en position équatoriale quelle que soit la configuration du centre stéréogène C1'. De ce fait, la conformation des différents produits cyclohexanes semble être imposée par l'ester porté par le carbone 1', qui se place systématiquement en position équatoriale.

Finalement, l'élimination sélective du groupement TES en présence de PPTS dans le méthanol engendre la formation du fragment A 432 de façon quantitative. Ce dernier est alors prêt à être assemblé avec la chaîne polyénique du fragment B. A l'avenir, la voie de synthèse développée pourra être améliorée en introduisant le groupement TMSE directement lors de l'étape de carbonylation de l'iodure de vinyle 412. Cela permettra d'éviter la déprotection de l'acide carboxylique au cours de la réaction d'hydrogénation tout en raccourcissant la voie de synthèse d'une étape.

C. Conclusion

Pour conclure, deux voies de synthèse efficaces et stéréosélectives ont été élaborées pour la préparation des fragments **A** (C1'-C6') et **C** (C17-C23) de l'énacyloxine IIa **1**.

Le fragment **C 403** a été obtenu à partir de l'époxyde **396** avec un rendement global de 26% sur 11 étapes. L'approche développée inclut une réaction clé de chloration d'aldéhyde en position α , catalysée par la L-prolinamide, qui fournit stéréosélectivement le motif α -chloro- β -silyloxy (18*S*). L'objectif suivant sera d'assembler cet aldéhyde α -chloré au fragment **B** en utilisant une réaction d'aldolisation de Mukaiyama diastéréosélective.

Quant au fragment **A**, la voie de synthèse imaginée donne accès au cyclohexane **432** en 9 étapes à partir de l'époxyalcool énanti enrichi **409**, avec un rendement total de 25%. Cette dernière implique une séquence de métathèse cyclisante, d'hydrogénation et d'isomérisation permettant de contrôler le dernier centre stéréogène C1' au pied de l'acide carboxylique. Deux stratégies seront ensuite examinées pour l'assemblage de ce motif cyclohexane avec le reste de la chaîne polyénique : une première approche par réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons et une seconde par estérification.

III. Assemblage des fragments A, B et C

Après que nous ayons synthétisé les trois fragments **A**, **B** et **C**, l'objectif suivant est de les assembler en mettant en oeuvre deux réactions clé (**Schéma 118**) :

- une réaction d'estérification entre le groupement hydroxyle C3' en axial du fragment **A 432** et la fonction acide carboxylique en position 1 du fragment **B 393a,b**,
- une réaction d'aldolisation diastéréosélective de Mukaiyama impliquant la cétone C15 du fragment **B 393a,b** et l'aldéhyde α -chloré C17 porté par le fragment **C 403**.

Dans cette partie, nous commencerons par présenter en détail la voie de synthèse élaborée pour l'assemblage des fragments **B** et **C** et la construction de la chaîne principale C1-C23 de l'énacyloxine IIa **1**, puis nous aborderons les premières tentatives d'assemblage du fragment **A** avec le reste de la chaîne polyénique. Cette section comprendra également une étude du clivage final des différents groupements protecteurs, notamment celui de l'isopropylidène porté par les alcools C13 et C14, ainsi qu'une proposition d'approche pour la synthèse des énacyloxines IVa **4** et décarbamoylée IVa **6**.

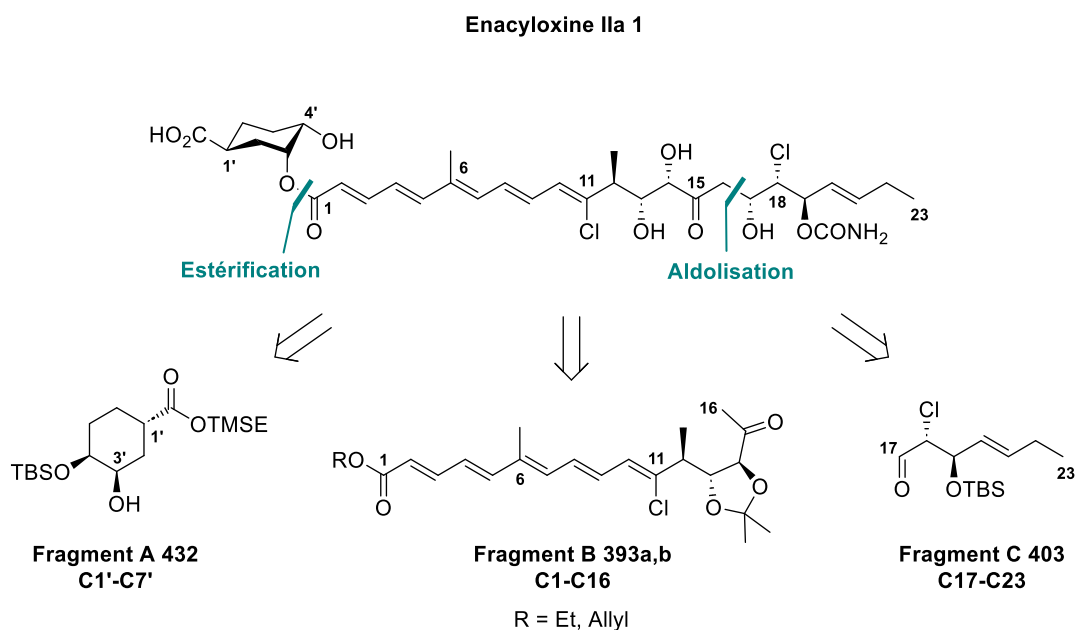


Schéma 118 : Stratégie envisagée pour l'assemblage des fragments A, B et C

A. Assemblage des fragments B (C1-C16) et C (C17-C23)

1) Développement de la stratégie sur un substrat modèle

a) Réaction d'aldolisation de Mukaiyama

i) *Etat de l'art*

Décrite pour la première fois en 1973, l'aldolisation de Mukaiyama est une méthode puissante de formation de liaisons C-C impliquant la condensation d'éthers d'énol silylés sur des composés carbonylés en présence d'un acide de Lewis.²²⁷ Cette réaction permet de générer des composés β -hydroxycarbonylés de façon diastéréosélective, en créant jusqu'à deux nouveaux centres stéréogènes. La possibilité de prédire et de contrôler la stéréochimie du produit formé en fonction des conditions employées rend cette réaction fiable et largement utilisée en synthèse totale.²²⁸

Dans notre cas, nous avons travaillé avec un aldéhyde α -chloro- β -silyloxy *anti* **403** en souhaitant générer diastéréosélectivement la β -cétochlorhydrine 3,4-*syn* **436** (Schéma 119). Quelques exemples rapportés dans la littérature décrivent la réaction d'aldéhydes α -chlorés avec des énolates, en particulier des énolates de lithium.^{229,230} Cependant, dans la majorité des cas, une sélectivité 3,4-*anti* est obtenue pour les produits aldols formés.

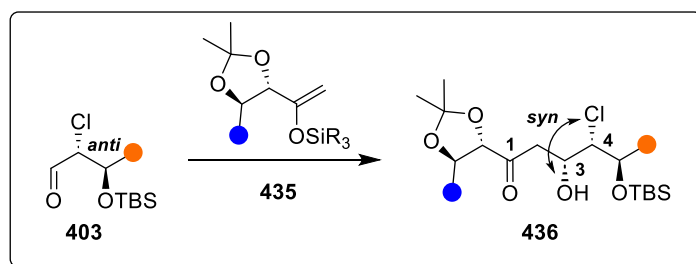


Schéma 119 : Sélectivité attendue pour la réaction d'aldolisation de Mukaiyama

Somfai est le seul à s'être intéressé à la sélectivité de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama impliquant des aldéhydes α,β -disubstitués et notamment des aldéhydes α -chlorés.²³¹ Contrairement à ce qui est prédit par les modèles conventionnels de Felkin-Anh²³² et Cornforth-Evans,²³³ une diastéréosélectivité 3,4-*syn* est constatée lors de l'addition de l'énol silane **438** sur les aldéhydes α -chloro- β -silyloxy **437a,b**, quelle que soit la stéréochimie du substrat initial (Schéma 120).

²²⁷ a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno, *Chem. Lett.* **1973**, 2, 1011–1014. b) T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7503–7509.

²²⁸ S. B. J. Kan, K. K. -H. Ng, I. Paterson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 9097–9108.

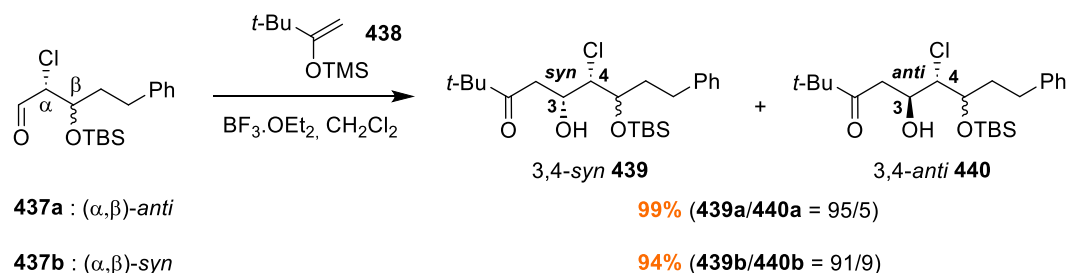
²²⁹ J. Barluenga, F. Alvarez, J. M. Concellon, M. Yus, *Synthesis* **1986**, 1986, 654–655.

²³⁰ S. Halperin, B. Kang, R. Britton, *Synthesis* **2011**, 2011, 1946–1953.

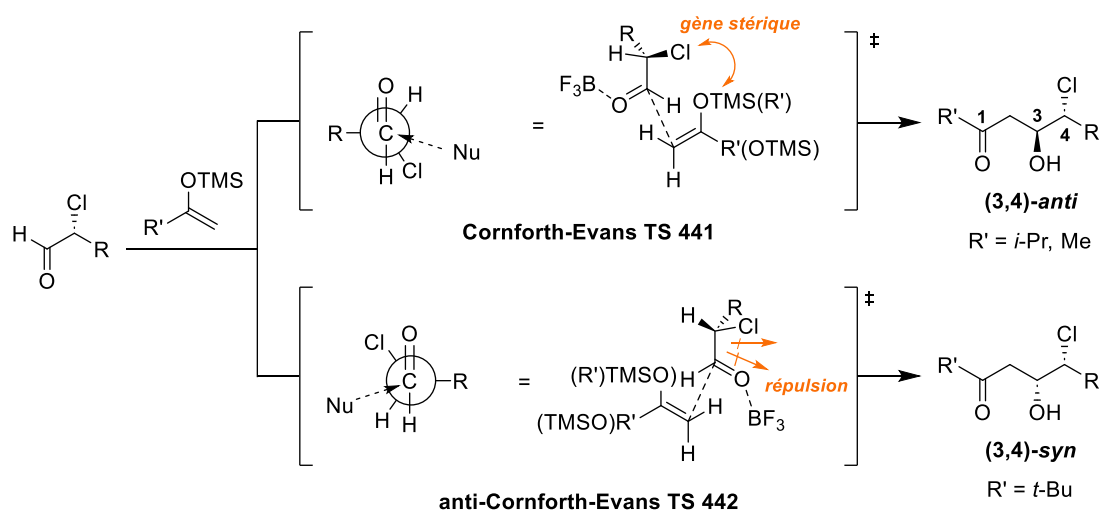
²³¹ a) T. Borg, J. Danielsson, P. Somfai, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1281. b) T. Borg, J. Danielsson, M. Mohiti, P. Restorp, P. Somfai, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2022–2036.

²³² a) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199–2204. b) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1977**, 1, 61.

²³³ a) J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.* **1959**, 112. b) D. A. Evans, S. J. Siska, V. J. Cee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1761–1765.


Schéma 120 : Aldolisation de Mukaiyama appliquée à des aldéhydes α -chloro- β -silyloxy

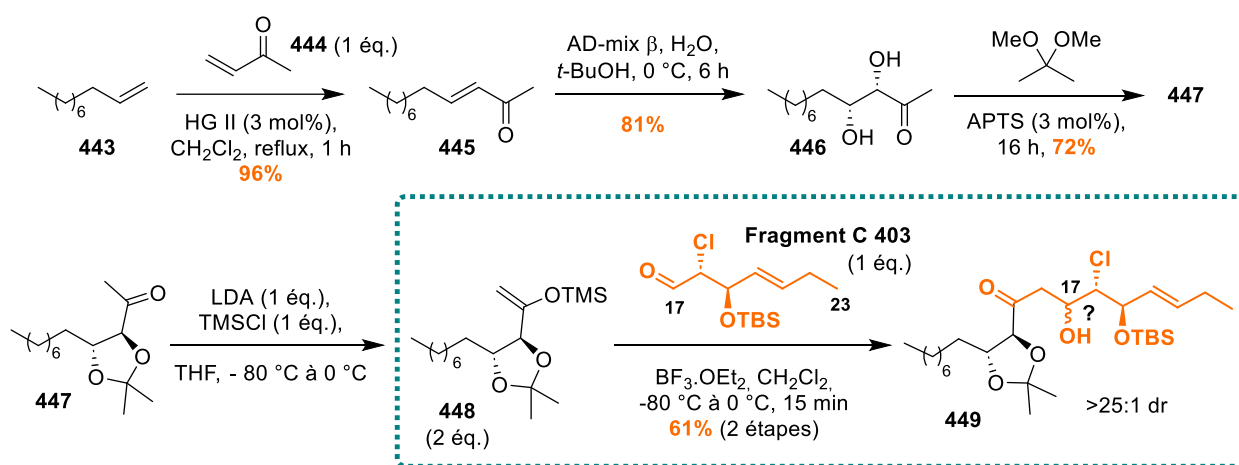
De manière plus générale, Somfai a démontré que la sélectivité de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama en présence d'aldéhydes α -chlorés dépendait de la taille de l'énol silane.²³¹ En effet, l'utilisation d'énols silanes encombrés stériquement favorise la formation de l'isomère 3,4-*syn*, tandis que l'aldol 3,4-*anti* est généré préférentiellement avec des énols silanes moins encombrés. Pour justifier cette diastéréosélectivité, Somfai s'est intéressé aux différents états de transition intervenant au cours de la réaction (**Schéma 121**). Dans le cas d'énols silanes portant un groupement R' peu ou moyennement encombré (isopropyle, méthyle), la réaction passe par un état de transition de type Cornforth-Evans **441** induisant une sélectivité *anti*. Lorsque la taille du groupement R' augmente (R' = *tert*-butyle), un nouveau modèle est proposé pour justifier la sélectivité *syn* observée, suggérant que la réaction passe par un état de transition de type anti-Cornforth-Evans **442** cette fois-ci. Dans ce cas, **441** est défavorisé par rapport à **442** en raison de l'apparition d'une gêne stérique entre le chlore porté par l'aldéhyde et le groupement R' de l'énol silane. En revanche, lorsque la taille du groupement R' diminue, cette gêne stérique diminue également, ne compensant plus la répulsion déstabilisante des moments dipolaires (flèches orange sur le schéma 121) observée chez **442** entre le chlore et le carbonyle, ce qui entraîne la formation préférentielle de l'isomère 3,4-*anti*.


Schéma 121 : Etats de transition pour des additions nucléophiles sur des aldéhydes α -chlorés

Les exemples rapportés par Somfai nous permettaient d'anticiper une sélectivité *syn* lors de notre étape d'assemblage des fragments **B** et **C**, étant donné que nous utilisions un aldéhyde α -chloro- β -silyloxy et un énon silane relativement encombré.

ii) Application à un substrat modèle

Afin de valider la faisabilité de la réaction d'aldolisation pour l'assemblage des fragments **B** **393a,b** et **C** **403**, nous avons tout d'abord travaillé sur la cétone **447**, comme modèle du fragment **B**. Cette dernière est générée à partir du déc-1-ène **443** et de la méthylvinylcétone **444** via une première réaction de métathèse croisée utilisant le catalyseur d'Hoveyda Grubbs II (**Schéma 122**).¹⁸³ La cétone α,β -insaturée obtenue est soumise à une dihydroxylation asymétrique de Sharpless en présence du catalyseur chiral à l'osmium AD-mix- β .²³⁴ Le diol **446** est finalement protégé sous forme d'un isopropylidène par un traitement au 2,2-diméthoxypropane en catalyse acide, aboutissant au substrat modèle **447** avec un rendement total de 56% sur trois étapes.

Schéma 122 : Premier essai d'aldolisation de Mukaiyama avec le substrat modèle **447**

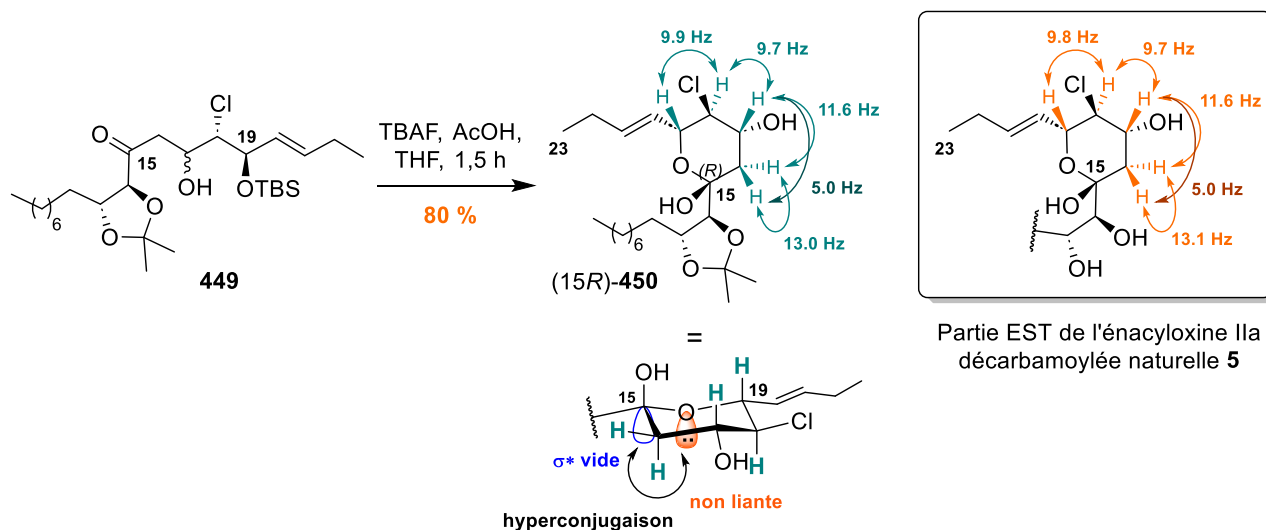
Par la suite, une première tentative d'assemblage de la méthylcétone **447** et du fragment **C** **403** a été entreprise en utilisant les conditions décrites par Somfai pour la réaction d'aldolisation de Mukaiyama.²³¹ **447** est converti en énolesilane **448** via déprotonation du diisopropylamide de lithium (LDA), puis réaction avec du chlorure de triméthylsilyle (TMSCl) à basse température. Cet énolesilane **448** est alors condensé avec l'aldéhyde α -chloré **403** en présence de BF₃·OEt₂ à -80 °C. Après 15 minutes d'agitation, la réaction est réchauffée à 0 °C et immédiatement neutralisée. Ceci conduit à la formation d'un unique diastéréoisomère, l'aldol **449**, de configuration inconnue pour le centre stéréogène généré C17, avec un rendement de 61% sur deux étapes.

iii) Détermination de la stéréochimie

Afin de déterminer la stéréosélectivité de la précédente réaction d'aldolisation, le groupement silylé TBS, porté par l'alcool secondaire C19, est clivé à l'aide d'un mélange TBAF/AcOH (**Schéma**

²³⁴ a) E. N. Jacobsen, Istvan. Marko, W. S. Mungall, Georg. Schroeder, K. Barry. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970. b) K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.

123). L'alcool libéré réagit avec la cétone C15 pour fournir l'hémiacétal cyclique **450** comme seul produit. La stéréochimie de ce composé est déduite en analysant son spectre RMN ^1H et en le comparant à celui de l'énacyloxine IIa décarbamoylée naturelle **5**.¹¹ Le motif hémiacétal de **450** présente des déplacements chimiques remarquablement similaires à ceux de **5** et des constantes de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ presque identiques (**Schéma 123**). Par conséquent, nous pouvons en déduire que la réaction d'aldolisation génère sélectivement le diastéréoisomère *syn* C17-C18 attendu **449** *via* un état de transition de type anti-Cornforth-Evans, tel que suggéré par Somfai (**Schéma 121**).



Cette étape de cyclisation entraîne également la création d'un centre stéréogène sur la position anomère C15. Deux anomères axiaux pourraient se former présentant chacun une conformation chaise. Cependant, nous pouvons anticiper que le conformère favorisé est celui pour lequel les substituants du cycle sont équatoriaux avec l'OH anomère axial ce qui correspondrait au diastéréoisomère (15*R*) (**Schéma 123**). Ceci est confirmé par l'examen du spectre RMN ^1H qui met en évidence des interactions 1,2-diaxiales ($J = 9,7-11,6$ Hz) pour les protons H16 à H19 du cycle. Pour rappel, l'effet anomère s'explique par une hyperconjugaison entre l'orbitale non liante de l'oxygène du cycle et l'orbitale σ^* vide de la liaison C(15)-OH, qui stabilise le système dans le cas du conformère (15*R*)-**450**.

b) Synthèse du motif C13-C23

Le succès de la réaction d'aldolisation nous a encouragés à poursuivre la synthèse de la région C13-C23 de l'énacyloxine IIa **1** à partir du substrat modèle **450**. Les étapes manquantes impliquaient l'introduction de la fonction carbamate en position 19 ainsi que le clivage des groupements protecteurs restants.

Dans un premier temps, l'alcool secondaire C17 est protégé chimiosélectivement face à l'alcool tertiaire C15 en utilisant du TBSOTf et de la 2,6-lutidine à -80 °C (**Schéma 124**). Pour l'installation du carbamate, nous avons dû trouver des conditions dans lesquelles l'hémiacétal **451** était en équilibre avec

sa forme ouverte afin de piéger l'OH en C15 ainsi libéré par de l'isocyanate de trichloroacétyle. L'hydrolyse de l'intermédiaire carbamate de trichloroacétyle **452**, formé par un mélange triéthylamine/méthanol, devait ensuite conduire au carbamate attendu **453**. L'utilisation de conditions neutres (isocyanate, CH₂Cl₂) a d'abord conduit à la formation d'un mélange équimolaire de carbamate **453** et de sous-produit **454**, résultant de l'élimination de l'alcool tertiaire C15, activé sous la forme d'un carbamate de trichloroacétyle. Alors qu'aucune réaction n'est observée en conditions basiques (isocyanate, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂), mise à part un début d'élimination, en conditions acides (isocyanate, AcOH, CH₂Cl₂), le carbamate attendu **453** est formé sélectivement avec un rendement de 77%.

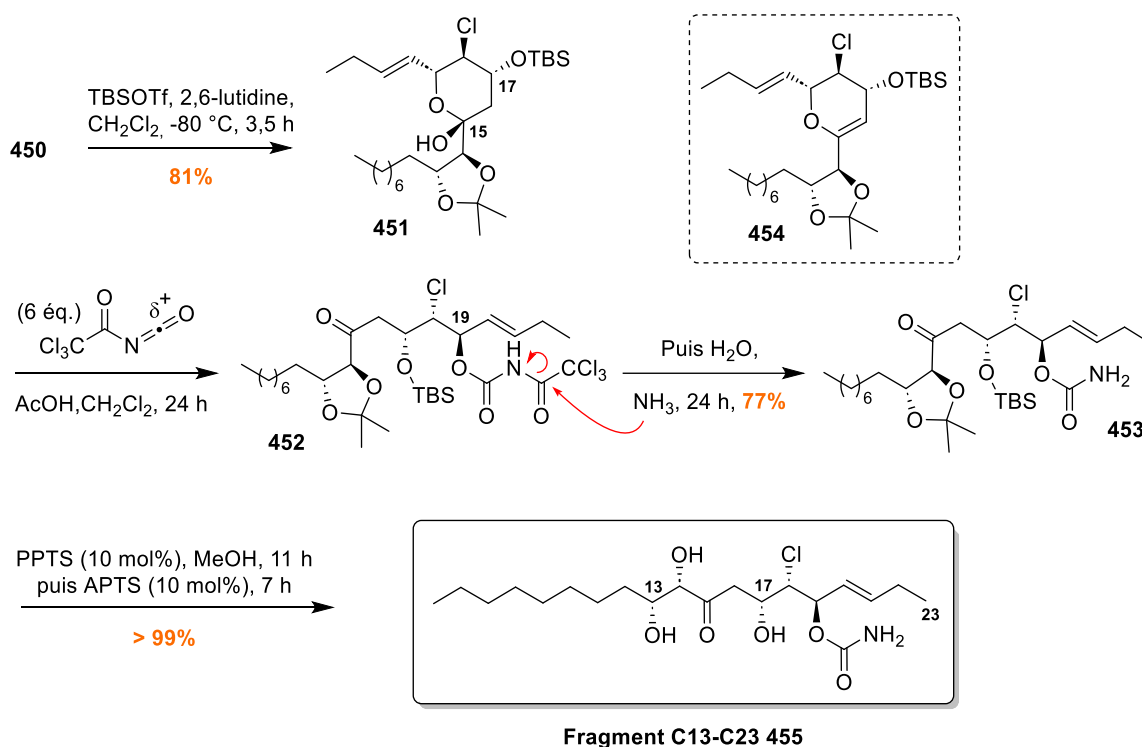


Schéma 124 : Formation du motif C13-C23

Finalement, un premier traitement acide en présence de PPTS dans le méthanol entraîne le clivage partiel du groupement TBS. Lorsqu'une quantité catalytique d'APTS est ajoutée,²³⁵ les alcools C13, C14 et C17 sont entièrement déprotégés pour fournir le triol **455** de manière quantitative. La comparaison des spectres RMN ¹H et ¹³C de la région C13-C23 de **455** et de l'énacyloxine IIa naturelle **17** confirme que la stéréochimie du produit formé par synthèse est identique à celle de la substance naturelle (**Tableau 11**). Ces analyses permettent de valider cette voie de synthèse en six étapes, conçue à partir du substrat modèle **447**, aboutissant à la chaîne fonctionnalisées C13-C23 de l'énacyloxine IIa **1**.

²³⁵ S. Gahalawat, S. K. Pandey, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2898–2900.

Tableau 11 : Etude comparative des spectres RMN ^1H et ^{13}C de la région C13-C23 polyénique de 1 et 455

Position	Enacyloxine IIa naturelle 1 (dans CD_3OD , 400 MHz)		Substrat modèle 455 (dans $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$: 3/1, 400 MHz)	
	^1H (ppm/Hz)	^{13}C (ppm)	^1H (ppm/Hz)	^{13}C (ppm)
13	4.05 (br d, $J = 9.3$)	74.0	3.93 (ddd, $J = 7.5, 6.0, 2.3$)	72.8
14	4.25 (br s)	78.8	4.03 (d, $J = 2.5$)	80.9
15		211.7		211.4
16a	2.84 (dd, $J = 17.0, 4.6$)	44.6	2.84 (dd, $J = 17.2, 4.8$)	44.5
16b	3.05 (dd, $J = 17.0, 7.9$)		3.01 (dd, $J = 17.2, 7.8$)	
17	4.25 (m)	66.9	4.50 (ddd, $J = 7.7, 4.8, 2.6$)	66.4
18	4.05 (dd, $J = 7.9, 2.5$)	67.9	4.02 (dd, $J = 8.0, 2.5$)	67.5
19	5.28 (dd, $J = 7.8, 7.3$)	75.5	5.26 (dd, $J = 7.8, 7.8$)	75.3
20	5.55 (ddt, $J = 15.3, 7.3, 1.2$)	126.1	5.55 (ddt, $J = 15.5, 7.5, 1.6$)	125.7
21	5.89 (dt, $J = 15.3, 6.4$)	139.2	5.89 (dtd, $J = 15.3, 6.4, 0.6$)	139.0
22	2.10 (qdd, $J = 7.4, 6.4, 1.2$)	26.2	2.09 (qdd, $J = 7.6, 6.4, 1.7$)	26.1
23	1.01 (t, $J = 7.4$)	13.5	1.01 (t, $J = 7.5$)	13.5
OCONH_2		158.6		158.3

2) Synthèse de la chaîne principale C1-C23 de l'énacyloxine IIa

a) Aldolisation diastéréosélective de Mukaiyama

L'approche élaborée précédemment sur un modèle a ensuite été appliquée aux fragments **B** **393a,b** en vue de construire la chaîne linéaire principale C1-C23 de l'énacyloxine IIa **1**.

Pour commencer, les méthylcétones **393a,b** sont converties en énoil silanes **456a,b** et **457a,b** ensuite engagés dans la réaction clé d'aldolisation de Mukaiyama permettant l'assemblage avec le fragment **C** **403** (Schéma 125). Dans un premier temps, les conditions préalablement trouvées avec le modèle **447** sont appliquées à la cétone **393a**. L'énoil silane **456a**, généré en utilisant du LDA et du TMSCl, est soumis à l'étape d'aldolisation en présence de BF₃.OEt₂ dans le dichlorométhane à -80 °C (Tableau 12, entrée 1).²³¹ Au bout d'1h25 d'agitation, la réaction est réchauffée à 0 °C pour être neutralisée. De manière surprenante, la formation de l'aldol **458a** n'atteint que 18% dans ces conditions (contre 61% avec le substrat modèle **448**) et la cétone **393a** est partiellement recyclée (26%).

A l'issue de cet échec, une série de conditions a été testée pour les deux étapes successives de formation de l'énoil silane et d'aldolisation (Tableau 12, entrées 2 à 6). En remplaçant le mélange TMSCl/LDA par du TMSOTf et de la N,N-diisopropyléthylamine lors de la première étape, une amélioration du taux de conversion de la cétone est constatée (de 87% à 99%) (entrée 2). La réaction d'aldolisation aboutit ensuite à la formation du produit aldol **458a** avec un faible rendement de 21%, accompagné de 16% de l'hémiacétal **463a** résultant de la perte du groupement TBS, ainsi que de 15% de cétone **393a** récupérée. Des sous-produits de dégradation sont également observés, potentiellement liés à l'utilisation d'un BF₃.OEt₂ qui n'a pas été distillé au préalable.

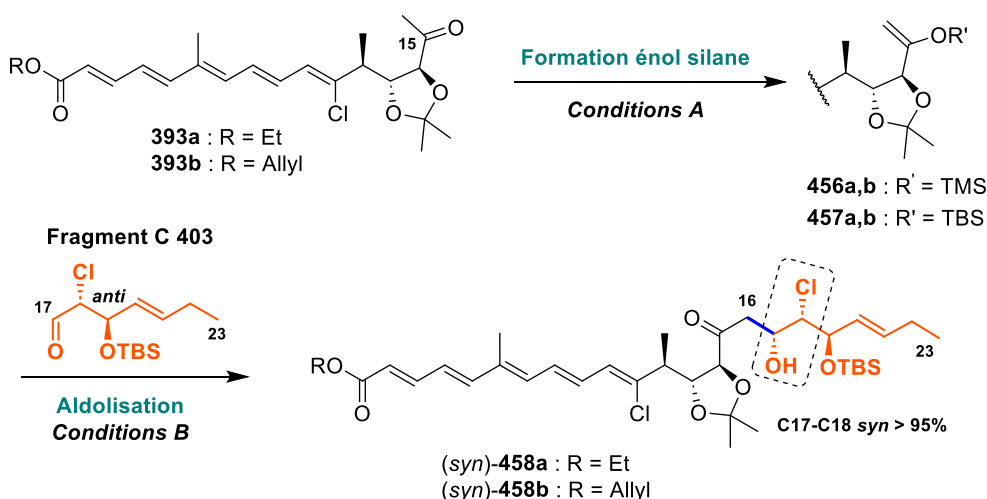


Schéma 125 : Assemblage des fragments B et C par réaction d'aldolisation de Mukaiyama

Tableau 12 : Optimisation des conditions de la réaction d'aldolisation

Entrée	R	Conditions A (% conversion)	Conditions B ^a	Temps	Conversion	Produits
1	Et 393a	TMSCl (2 éq.), LDA (1.4 éq.), THF, -80 °C, 1h20, (87% conv)	BF ₃ .OEt ₂ , ^b 403 (1.2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , -80 °C ^c	1 h 25	27%	393a : 26% 458a : 18%
2		TMSOTf, <i>i</i> -Pr ₂ NEt, ^g CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1,5 h, (>99%)	BF ₃ .OEt ₂ , 403 (1.4 éq.), CH ₂ Cl ₂ , -80 °C ^c	1 h	67%	393a : 15% 458a : 21% 463a : 16% ^d
3	Allyl 393b	TMSOTf, <i>i</i> -Pr ₂ NEt, ^g CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 3 h (>99%)	C ₆ F ₅ CHTf ₂ (2 mol%), 403 (1.2 éq.), PhMe, -30 °C à Ta	2 h 45	0% ^d	0%
4			Yb(OTf) ₃ (10 mol%), 403 (1.2 éq.), THF/H ₂ O (4/1)	23 h	Réarrangement 75% de 461	
5		TBSOTf, <i>i</i> -Pr ₂ NEt, ^h CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 6,5 h (95%)	BF ₃ .OEt ₂ , ^b 403 (1 éq.), CH ₂ Cl ₂ , -60 °C ^{e,f}	15 h 30	77%	458b : 47% ^d
6		TBSOTf, <i>i</i> -Pr ₂ NEt, ^g CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 6,5 h (99%)	BF ₃ .OEt ₂ , ^b 403 (1.1 éq.), CH ₂ Cl ₂ , -80 °C ^f	23 h	71%	458b : 63% ^d

^a BF₃.OEt₂ (2 éq.) ; ^b distillé sur CaH₂ ; ^c réaction neutralisée à 0 °C ; ^d cétone **393b** non réagit entièrement récupérée ; ^e mode d'ajout inversé : **403** et BF₃.OEt₂ (5 min) puis **393b** ; ^f réaction neutralisée à basse température (-80 °C à -60 °C) ; ^g Triflate (4 éq.), *i*-Pr₂NEt (6 éq.) ; ^h Triflate (3 éq.), *i*-Pr₂NEt (5 éq.).

Lorsque l'étape d'aldolisation est conduite en présence d'une quantité catalytique d'acide de Brønsted C₆F₅CHTf₂²³⁶ (entrée **3**) ou d'acide de Lewis Yb(OTf)₃²³⁷ (entrée **4**), aucun produit aldol **393b** n'est détecté. En revanche, il convient de noter que le traitement au triflate d'ytterbium(III) en milieu aqueux entraîne majoritairement la formation d'un produit secondaire cyclique inattendu avec un rendement de 75%. L'examen des spectres RMN ¹H et ¹³C de ce composé révèle deux possibles candidats : la tétrahydropyranone **461** ou la tétrahydrofuranone **462** (Schéma 126). Tous deux sont issus de l'ouverture de l'acétal par activation d'un des deux alcools C13 ou C14 en présence de l'acide de Lewis Yb(III). Les intermédiaires ioxonium **459/500** générés sont ensuite attaqués intramoléculairement par l'énol silane nucléophile selon deux mécanismes distincts, une cyclisation 6-*endo-trig* et une cyclisation 5-*endo-trig*, induisant la formation des produits **461** et **462** respectivement.

Finalement, l'identification du produit isolé a été établie en étudiant son spectre infrarouge. La bande d'absorption de la double liaison C=O se situe à 1716 cm⁻¹, ce qui est caractéristique d'un cycle à 6 chaînons pour ce type de composés (1715-1720 cm⁻¹),²³⁸ par opposition aux cycles à 5 chaînons

²³⁶ W. Gati, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1757–1768.

²³⁷ a) S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 2187–2190. b) T. Kitanosono, S. Kobayashi, *Adv Synth Catal* **2013**, *355*, 3095–3118.

²³⁸ C. Gartshore, S. Tadano, P. B. Chanda, A. Sarkar, N. S. Chowdari, S. Gangwar, Q. Zhang, G. D. Vite, J. Momirov, D. L. Boger, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8714–8719.

présentant une bande d'absorption plus élevée ($1750\text{--}1760\text{ cm}^{-1}$).²³⁹ Ainsi, cette réaction est en accord avec les règles de Baldwin qui autorisent les cyclisations *6-endo-trig* et excluent les cyclisations *5-endo-trig*.²⁴⁰ Par ailleurs, cette méthodologie a déjà été rapportée, mais elle était jusqu'à présent limitée aux énols boranes.²⁴¹

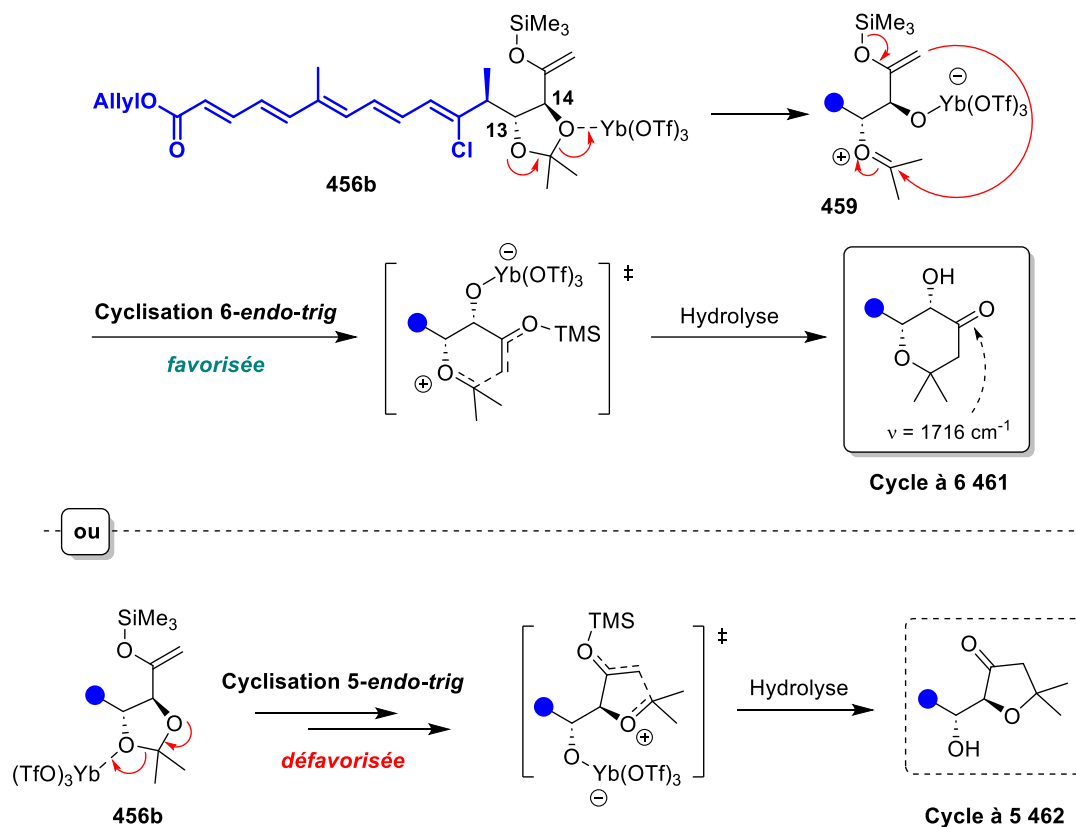


Schéma 126 : Proposition d'un mécanisme pour la formation du sous-produit 461

En conclusion, les meilleurs résultats pour la réaction d'aldolisation ont été obtenus avec l'énol silane TBS **457b**, formé à partir de la cétone allylique **393b**, en utilisant du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ distillé et en neutralisant la réaction à basse température ($-60\text{ }^\circ\text{C}$ ou $-80\text{ }^\circ\text{C}$) (entrées **5** et **6**). Il semblerait que **457b** soit plus stable que l'énol silane TMS **456b** dans les conditions d'aldolisation employées. L'ordre d'ajout des réactifs a également une influence sur le rendement de la réaction. Lorsque l'aldéhyde **403** et le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sont agités quelques minutes avant l'addition de l'énol silane **457b**, un rendement de 47% (77% de conversion) est généré pour l'aldol **458b** (entrée **5**). L'ajout de l'acide de Lewis sur un mélange d'aldéhyde et d'énol silane, cette fois-ci, entraîne une conversion similaire (71%), mais aboutit à un rendement plus élevé de 63% pour le produit de couplage (entrée **6**). Dans les deux cas, aucune perte du groupement TBS C19 n'est détectée et l'intégralité de la cétone **393b** qui n'a pas réagi est récupérée. De plus, les produits d'aldolisation **458a** et **458b** sont obtenus sélectivement sous la forme d'un unique diastéréoisomère, dont la configuration est confirmée à l'étape suivante lors de la formation du motif hémiacétal.

²³⁹ a) U. Luhmann, W. Lüttke, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1350–1355. b) M. Hirotani, S. Hirotani, H. Takayanagi, K. Komiyama, T. Yoshikawa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7975–7979.

²⁴⁰ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

²⁴¹ S. Das, L.-S. Li, S. C. Sinha, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 123–126.

b) Synthèse de la chaîne principale protégée

Par la suite, l'étude de la fonctionnalisation du produit aldol a été menée en utilisant l'ester de d'éthyle **458a**, car les difficultés liées à l'hydrolyse de cet ester n'étaient pas encore connues à ce moment-là.

Le clivage du groupement TBS sur l'alcool secondaire C19 génère l'hémiacétal **463a** (Schéma 127). Une fois de plus, la ressemblance frappante des spectres RMN ^1H des motifs hémiacétal de **463a** et de l'énacyloxine IIa décarbamoylée naturelle **5** confirme que le diastéréoisomère obtenu à l'issue de la réaction d'aldolisation est le (17,18-*syn*)-**458a** attendu.¹¹

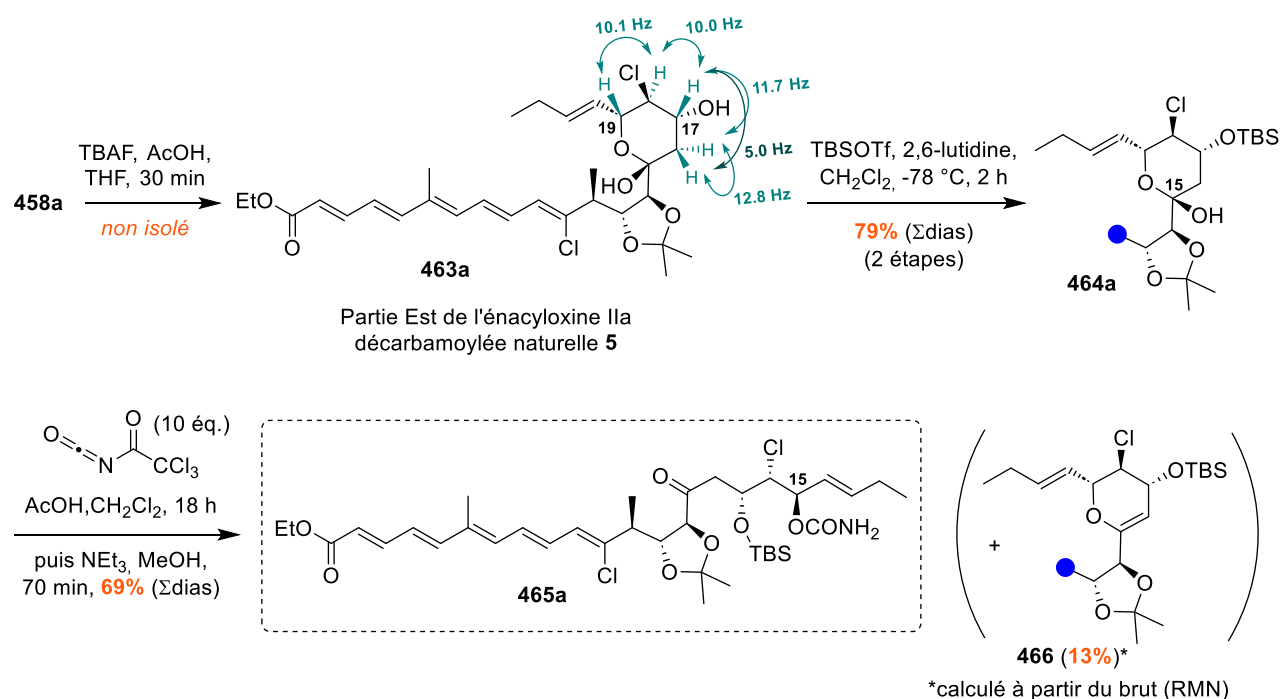


Schéma 127 : Synthèse de la chaîne principale protégée de l'énacyloxine IIa 1

L'alcool secondaire libre C17 est ensuite protégé sélectivement à l'aide de TBSOTf pour former le composé **464a** avec un rendement total de 79% sur deux étapes. Finalement, en conditions acides, l'hémiacétal est ouvert et l'alcool C15 libéré est piégé par l'isocyanate de trichloroacétyle pour générer le carbamate **465** attendu, après traitement à la triéthylamine dans le méthanol, avec 69% de rendement. Il est intéressant de remarquer que même en milieu acide le produit d'élimination de l'alcool C15 **466** est observé à hauteur de 13-19% dans le brut de réaction. Cela est probablement lié à l'excès d'isocyanate de trichloroacétyle utilisé, qui est nécessaire pour que la réaction aille à son terme.

En accomplissant cette dernière étape, nous validons la voie de synthèse permettant d'accéder à la chaîne principale protégée C1-C23 de l'énacyloxine IIa 1.

c) Clivage des groupements protecteursi) Tentative de déprotection finale

Une fois le composé **465a** généré, une dernière étape de clivage des groupements protecteurs restants devrait nous permettre d'obtenir la chaîne principale C1-C23 déprotégée, caractéristique de l'énacyloxine IIa naturelle **1** (Schéma 128). Dans la stratégie de synthèse, cette étape cruciale doit intervenir à la toute fin, après l'assemblage de la chaîne polyénique avec le fragment A **432**. Cependant, nous avons souhaité vérifier sa faisabilité sur un substrat simplifié dans un premier temps.

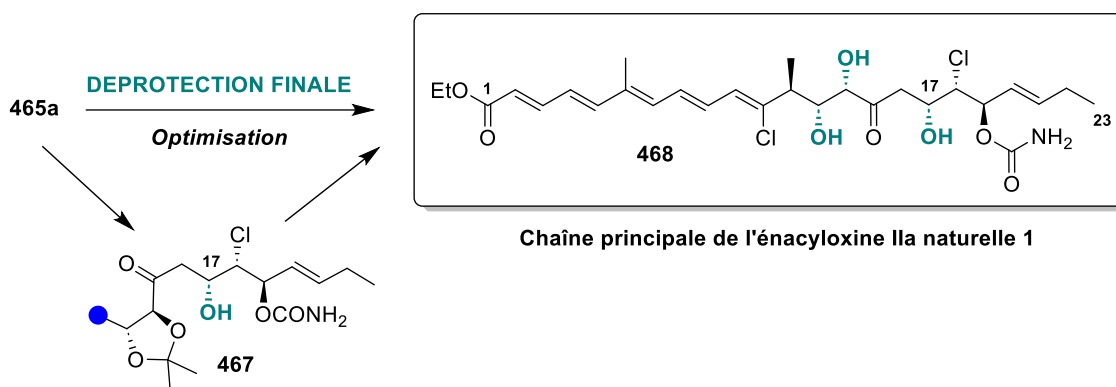


Schéma 128 : Clivage des groupements protecteurs pour générer la chaîne C1-C23 **468**

L'objectif initial était de cliver simultanément le groupement TBS et l'isopropylidène en conditions acides. Un premier essai a été réalisé en reprenant les conditions utilisées avec le substrat modèle **457** (Tableau 13, entrée 1). **465a** est traité directement par un mélange de PPTS et APTS en quantité catalytique dans le méthanol à 50 °C.²³⁵ La cinétique de la réaction est lente et seule une partie du TBS est éliminée au bout de 20 h de réaction. Une solution d'acide acétique/eau (4:1)²⁴² est alors ajoutée au milieu réactionnel (entrée 1). Après 23 h d'agitation supplémentaire, le produit attendu déprotégé **468** est obtenu avec un rendement de 24% seulement, accompagné de 20% de composé **467** partiellement déprotégé (perte du TBS uniquement) et du reste de substrat **465a** n'ayant pas réagi (56%).

Dans un deuxième temps, nous avons essayé des conditions plus acides en utilisant une solution aqueuse de HCl dans le méthanol (entrée 2). Une fois de plus, la cinétique de la réaction est lente, et à l'issue des 6 h d'agitation, seulement une partie du groupement TBS a été clivée. Le solvant est finalement évaporé et le brut de réaction est repris dans un mélange d'acide trifluoroacétique (TFA) catalytique, d'eau et de méthanol (entrée 3).²⁴³ Après 25 h d'agitation, le composé attendu **468** est isolé avec un rendement de 13%, en présence de 30% de produit déprotégé **467**, du substrat de départ **465a** et de produits de dégradation. Lorsque le TFA est utilisé en excès (15 éq.) dans le dichlorométhane à 0

²⁴² I. P. Andrews, J. M. Ketcham, P. M. Blumberg, N. Kedei, N. E. Lewin, M. L. Peach, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13209–13216.

²⁴³ T. Katoh, T. Izuhara, W. Yokota, M. Inoue, K. Watanabe, A. Nobeyama, T. Suzuki, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1590–1608.

°C, puis à température ambiante, aucune réaction ne se produit (entrée **4**).²⁴⁴ Le même résultat est observé en employant de l'APTS (50 mol%) seul dans le méthanol à température ambiante (entrée **5**).

Tableau 13 : Optimisation des conditions de déprotection de 465a

Entrée	Conditions	Avancement	Rendements
1	PPTS (10 mol%), APTS (15 mol%), MeOH (0,03 M), Ta à 50 °C	20 h : élimination partielle du TBS 467 , traces 468	467 : ~20% 468 : 24%
	+ AcOH /H ₂ O (4/1) (0,03 M), 50 °C	+ 23h : 44% de conversion	
2	HCl (15 éq., 2 M), MeOH (0,03 M)	6h : élimination partielle du TBS, pas de 468	467 : ~30% 468 : 13%
3	TFA (30 mol%), H ₂ O/MeOH (1/3, 0,023 M), 50 °C	25h : traces de 465a , produits de dégradation	
4	TFA (15 éq.), CH ₂ Cl ₂ (0,01 M), 0 °C à Ta ^a	6h : aucune réaction	467,468 : 0%
5	APTS (50 mol%), MeOH (0,025 M), Ta	8h : aucune réaction	467,468 : 0%

^a réaction conduite sous argon

Ces différents essais ont révélé que l'isopropylidène était le groupement protecteur le plus résistant face à l'hydrolyse acide. Etant donné que le substrat **465a** demeure relativement stable dans les conditions acides utilisées, il pourrait être envisageable d'augmenter la quantité de réactif ou de concentrer le milieu réactionnel à l'avenir.

En résumé, la dernière étape de clivage des groupements protecteurs a généré le produit déprotégé **468** avec un rendement maximal de 24%. Une analyse comparative des spectres RMN ¹H du produit synthétique et naturel a permis de confirmer la structure et la stéréochimie du composé **468** (cf. tableau comparatif dans la partie expérimentale). Nous validons ainsi la synthèse de la chaîne principale déprotégée C1-C23 de l'énacyloxine IIa naturelle **1**. Malgré tout, le rendement de cette étape finale n'étant pas acceptable dans un contexte de synthèse totale, nous avons été contraints de chercher des approches alternatives pour l'élimination du groupement isopropylidène.

²⁴⁴ A. R. Burns, G. D. McAllister, S. E. Shanahan, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5574–5577.

ii) Clivage de l'isopropylidène à partir du produit d'aldolisation

La deuxième approche a impliqué le clivage simultané de l'isopropylidène et du groupement TBS en position 19, à partir des composés **458a,b** après la réaction d'aldolisation, afin de générer le tétraol **469a,b** sous forme hémiacétal (**Schéma 129**). L'objectif était ensuite de protéger sélectivement les trois alcools secondaires C13,C14 et C17 avec des groupements silylés TBS puis de coupler le fragment **A 432** à la chaîne polyénique. Finalement, l'installation du carbamate, suivie de l'élimination des derniers groupements protecteurs, devait délivrer l'énacyloxine IIa **1**.

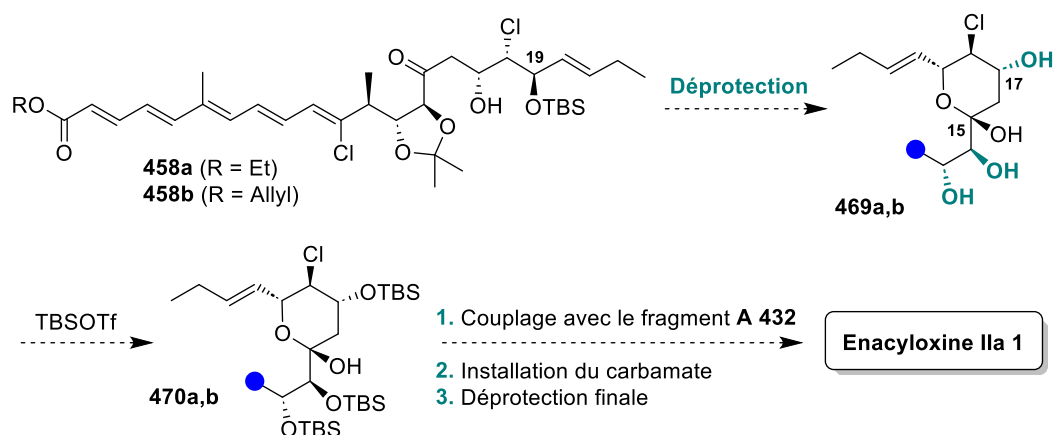


Schéma 129 : Synthèse prévisionnelle de l'énacyloxine IIa 1 à partir des composés 469a,b

Les conditions employées pour l'étape de déprotection devaient permettre de cliver l'acétal et le groupement TBS sans toute fois éliminer l'alcool tertiaire C15. Compte tenu de la faible réactivité de l'isopropylidène constatée précédemment dans des solutions acides diluées (**Tableau 13**), un premier essai a été réalisé en utilisant un mélange concentré de TFA_d dans le D₂O (ratio 9:1) sur l'ester d'allyle **458b**. (**Schéma 130**, conditions **A**). Cependant, ces conditions agressives entraînent rapidement la dégradation du substrat de départ. Une deuxième tentative est menée en présence d'une solution aqueuse de HCl dans le THF à 50 °C (conditions **B**). La perte partielle du groupement TBS dans un premier temps, est suivie d'une dégradation de l'aldol **458b** et de l'hémiacétal formé **463b** lorsque la réaction est poursuivie. Seules des traces de produits **469b** sont détectées dans ce cas là.

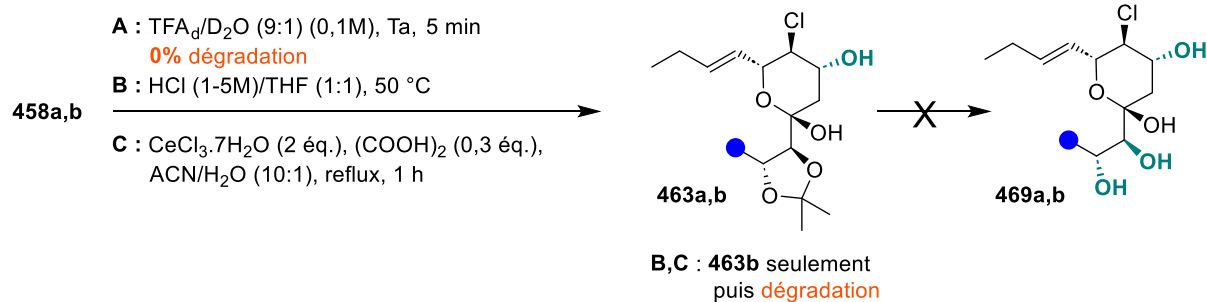


Schéma 130 : Essai de clivage de l'acétal à partir des composés aldols 458a,b

Un résultat similaire est observé en utilisant un acide de Lewis, le $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, couplé à un acide de Brønsted, l'acide oxalique, en quantités stœchiométriques et catalytiques respectivement (conditions C).²⁴⁵ La réaction est conduite dans un mélange acétonitrile/eau (10:1) à reflux. En se coordonnant à l'un des oxygènes de l'acétal, le cérium(III) permet d'ouvrir l'isopropylidène en passant par un intermédiaire α -chloro éther qui est successivement hydrolysé par catalyse acide. Malheureusement, dans ces conditions, seul le groupement TBS est éliminé dans un premier temps, puis de nombreux produits de dégradation apparaissent en cours de réaction.

Pour conclure sur ce point, les quelques essais réalisés à partir des produits d'aldolisation **458a,b** ont démontré le fait que sur ce type de substrat, seul le groupement TBS peut être clivé en présence d'acides de Lewis ou de Brønsted. Augmenter la quantité d'acide, la température ou le temps de réaction, ne fait qu'entraîner la dégradation des composés initiaux et des produits formés. Par conséquent, il est impératif de retirer le groupement isopropylidène plus tôt dans la synthèse.

iii) *Clivage de l'isopropylidène avant aldolisation*

Dans une troisième approche, nous avons envisagé de cliver l'acétal juste avant la réaction d'aldolisation de Mukaiyama et le couplage avec le fragment C **403**. En partant des cétones **393a** ou **393b**, l'élimination de l'isopropylidène devait être suivie de la protection du diol libéré **471a,b** avec un groupement plus adapté, puis de la formation de l'énol silane **473a,b** en vue de la réaction de couplage (Schéma 131).

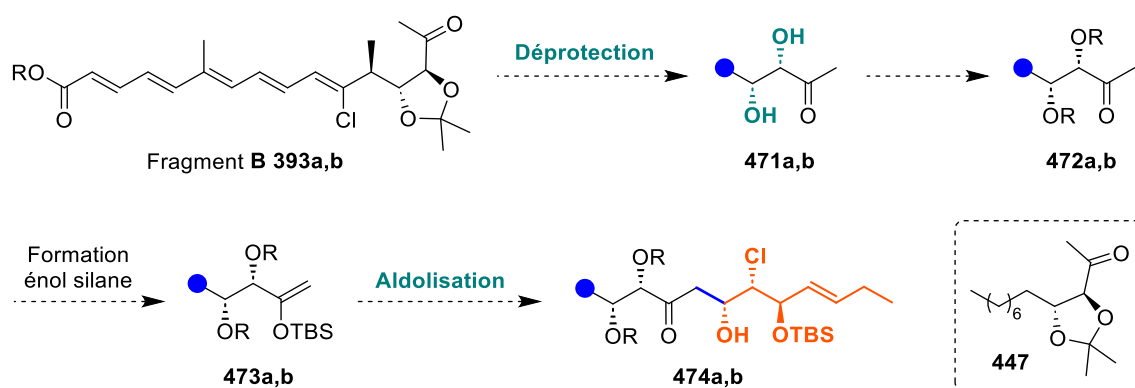


Schéma 131 : Déprotection de l'isopropylidène à partir du fragment B 393a,b

Concernant l'étape de déprotection, l'objectif initial était d'éviter l'utilisation de conditions trop agressives impliquant des acides forts, en privilégiant plutôt les acides de Lewis. Nous avons tout d'abord tenté le mélange de cérium(III) et d'acide oxalique dans l'acétonitrile à température ambiante employé précédemment (Tableau 14, entrée 1).²⁴⁵ Dans ces conditions, aucune conversion du substrat

²⁴⁵ a) X. Xiao, D. Bai, *Synlett* **2001**, 2001, 0535–0537. b) M. Arthuis, R. Beaud, V. Gandon, E. Roulland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10510–10514.

393a n'est observée. Ce n'est qu'après l'introduction d'eau dans le milieu que le cérium se solubilise, et avec l'ajout d'acide oxalique supplémentaire, la réaction parvient à son terme.

Une deuxième essai est réalisé sur le substrat modèle **447** en employant l'ytterbium(III) triflate dans un mélange THF/eau cette fois-ci (entrée **2**).²³⁷ C'est dans ces mêmes conditions que nous avons observé le sous-produit **461** lié au réarrangement de l'isopropylidène pendant l'étape d'aldolisation. Néanmoins, la simple présence de Yb(OTf)₃ n'est pas suffisante pour cliver l'acétal. Il est nécessaire d'ajouter une quantité catalytique d'acide oxalique et de porter la réaction au reflux pour former le diol correspondant.

Les tentatives suivantes ont été menées à partir de l'ester d'allyle **393b**, en reprenant le couple cérium(III)/acide oxalique dans un mélange biphasique acétonitrile/eau (1:1) (entrées **3** à **5**). Aucune réaction n'est observée lorsque l'acide oxalique est utilisé en quantité catalytique (5 mol%) (entrée **3**), ou lorsque la température du milieu réactionnel est inférieure à 80 °C (entrée **4**). Le meilleur résultat est obtenu avec 1,1 équivalent d'acide oxalique à 80 °C, conditions avec lesquelles le diol **471b** est généré avec un rendement de 61%, sans dégradation visible (entrée **5**).

A l'avenir, il serait intéressant d'appliquer les conditions à l'ytterbium(III) et à l'acide oxalique sur les substrats **393a** ou **393b**, étant donné que seules des quantités catalytiques de réactifs sont requises.

Tableau 14 : Optimisation des conditions de déprotection

Entrée	Substrat	Conditions	Avancement	Rendement (Σdias)
1	393a	CeCl₃·7H₂O (2 éq.), acide oxalique (5 mol%), ACN, Ta + (COOH) ₂ , H ₂ O (1 goutte)	Conversion seulement après ajout de (COOH) ₂	Non isolé
2	447	Yb(OTf)₃ (10 mol%), THF/H ₂ O (4:1), Ta + acide oxalique (5 mol%), reflux	3h : aucune conversion 4h : acide de Brønsted, conversion <i>quasi</i> totale	Non isolé
3	393b	CeCl₃·7H₂O (2 éq.), acide oxalique (5 mol%), ACN/H ₂ O (1:1), Ta + (COOH) ₂ (1 éq.), 80 °C	6h30 : conversion totale après ajout d'acide	471b : 44%
4		CeCl₃·7H₂O (2 éq.), acide oxalique (1,1 éq.), ACN/H ₂ O (1:1), 60 °C puis 80 °C	4h : rien ne se passe à 60 °C + 4h : conversion totale au reflux	393b : 5% 471b : 47%
5		CeCl₃·7H₂O (2 éq.), acide oxalique (1,1 éq.), ACN/H ₂ O (1:1), 80 °C	4h30 : conversion totale	471b : 61%

iv) *Tentative de reprotection du diol puis aldolisation*

Une fois le diol libre **471b** en main, l'étape suivante reposait sur le choix et l'installation de nouveaux groupements protecteurs en vue de la réaction d'aldolisation (**Schéma 131**). Ces groupements devaient satisfaire plusieurs critères, à savoir : 1) être résistants aux réactifs employés pour la formation de l'énol silane et la réaction d'aldolisation, 2) conserver la diastéréosélectivité de cette étape de couplage, et 3) pouvoir être éliminés sélectivement avec des conditions relativement douces.

Notre premier choix s'est porté sur le groupements silylé TBS. Plusieurs exemples dans la littérature montrent qu'il est possible de protéger des diols vicinaux en position α d'une cétone en utilisant du TBSOTf avec de la 2,6-lutidine.²⁴⁶ Il est important de souligner que si nous parvenons à installer les groupements silylés et à effectuer la réaction d'aldolisation, ces derniers seront éliminés lors de la formation de l'hémiacétal, par traitement au TBAF, formant ainsi les composés **469a,b**. Par conséquent, il sera nécessaire de mettre en place de nouveaux groupements protecteurs sur les alcools secondaires C13, C14 et C17 et de poursuivre la synthèse comme expliqué dans le **schéma 129**.

Les conditions employées étant très similaires à celles utilisées pour former l'énol silane, nous espérons protéger le diol tout en générant simultanément le précurseur de la réaction d'aldolisation **476b**. Un premier essai avec 2,5 équivalents de TBSOTf et 4 équivalents de 2,6-lutidine a été réalisé dans le dichlorométhane à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**Schéma 132**). Dans ces conditions, aucune conversion du substrat **471b** n'est constatée et la réaction stagne rapidement lorsque la température est élevée à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dans un deuxième essai, l'addition des réactifs (3 éq. TBSOTf / 5 éq. base) est effectuée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ puis la température de la réaction est augmentée progressivement jusqu'à température ambiante. Ne voyant pas d'évolution après 2 h de réaction, nous avons ajouté à nouveau des réactifs (3 éq. TBSOTf / 10 éq. base) à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ avant de revenir à température ambiante. Après 3h30 de réaction, le substrat **471b** est totalement converti et seulement 17,5% de produit attendu **475b** sont isolés, accompagnés de nombreux sous-produits non-identifiés pouvant provenir de réactions secondaires, d'isomères liés au polyène ou de la dégradation des différents substrats. Il semblerait que l'énol silane **476b** n'ait pas été formé dans ces conditions.

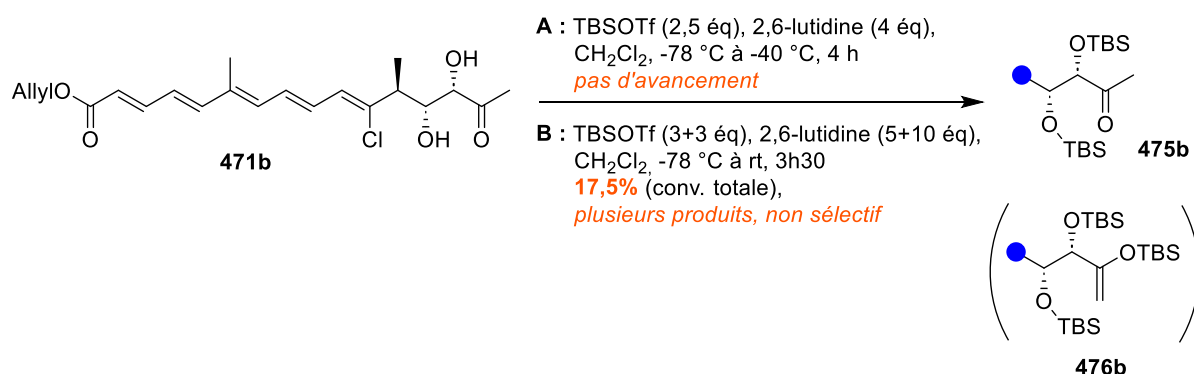


Schéma 132 : Tentative de protection du diol **471b** avec un groupement TBS

²⁴⁶ a) H. M. Eng, D. C. Myles, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2279–2282. b) M. Bock, R. Dehn, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9134–9137.

En deuxième choix nous avons sélectionné le groupement acétate pour sa facilité d'installation et d'élimination sur un diol vicinal en position α d'une cétone,²⁴⁷ ainsi que sa résistance face aux triflates,²⁴⁸ réactions d'aldolisation²⁴⁹ et traitements au TBAF.

Cette fois-ci, la protection du diol **471b** s'est déroulée sans difficultés en utilisant de l'anhydride acétique et du DMAP dans le dichlorométhane à température ambiante (**Schéma 133**). Le diacétate **477b** est obtenu avec un rendement de 61% puis engagé dans l'étape d'énolsilylation en reprenant les conditions employées pour former **457b**, autrement dit, un mélange de TBSOTf (4 éq.) et *i*-Pr₂NEt (7 éq.) dans le dichlorométhane. L'ajout est réalisé à 0 °C, la réaction est ensuite agitée à température ambiante. Comme aucune conversion du substrat **477b** n'est détectée après de 2 h de réaction, un excès de réactifs est ajouté (8 éq. TBSOTf / 14 éq. base). Malgré cela, l'énol silane **478b** n'est pas formé à l'issue des 5h30 d'agitation et le diacétate **477b** est récupéré majoritairement.

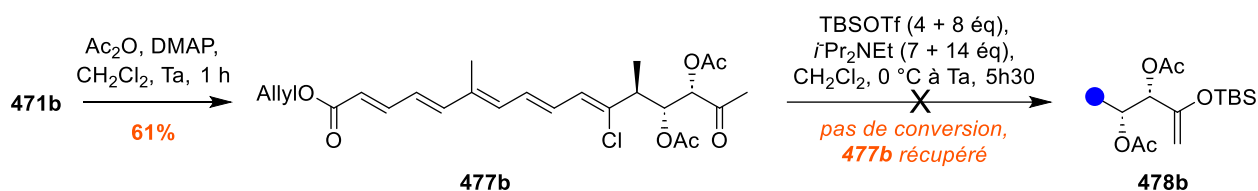


Schéma 133 : Protection du diol 471b avec des groupements acétates

Malheureusement, en raison d'un manque de temps et de disponibilité du substrat **471b**, nous avons été contraints d'interrompre cette étude. Toutefois, il est essentiel à l'avenir de poursuivre la recherche de nouveaux groupements protecteurs pour remplacer l'acétal et protéger le diol C12-C13. L'objectif final consisterait à reprendre la voie de synthèse afin d'installer le groupement sélectionné à la place de l'isopropylidène directement avant la réaction de chloroallylation.

²⁴⁷ a) M. D. Bednarski, E. S. Simon, N. Bischofberger, W. D. Fessner, M. J. Kim, W. Lees, T. Saito, H. Waldmann, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 627–635. b) J. R. Yerabolu, C. L. Liotta, R. Krishnamurthy, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8756–8765.

²⁴⁸ F. Yoshimura, M. Sasaki, I. Hattori, K. Komatsu, M. Sakai, K. Tanino, M. Miyashita, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6626–6644.

²⁴⁹ I. Paterson, S. J. Fink, L. Y. W. Lee, S. J. Atkinson, S. B. Blakey, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3118–3121.

3) Vers la synthèse de l'énacyloxine IVa

En parallèle de la préparation de l'énacyloxine IIa **1**, nous avons souhaité généraliser notre méthode de synthèse et concevoir une approche globale permettant d'accéder aux autres membres de la famille des énacyloxines. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une voie menant à l'énacyloxine IVa **4** et plus particulièrement à son homologue décarbamoylé **6**. Comme mentionné précédemment, **4** est un précurseur biosynthétique de l'énacyloxine IIa **1**, se distinguant de celle-ci par la présence d'un groupement hydroxyle en position 15 à la place de la fonction cétone (**Schéma 134**).⁸

La stratégie envisagée reposait sur une synthèse en six étapes du composé **6** à partir du produit d'aldolisation **458b** (**Schéma 135**). Une première étape de réduction diastéréosélective de la fonction cétone C15 devait générer l'alcool (15*R*)-**479b**. Par la suite, nous avons anticipé que le clivage du groupement isopropylidène serait facilité par la proximité de cet alcool libre en position α , considérant que la présence de la fonction cétone était potentiellement la source du problème. Le pentaol **480b** formé serait ensuite protégé en prévision du couplage avec le fragment A **432**. Finalement, l'élimination des derniers groupements protecteurs conduirait à la formation de l'énacyloxine IVa décarbamoylée **6**.

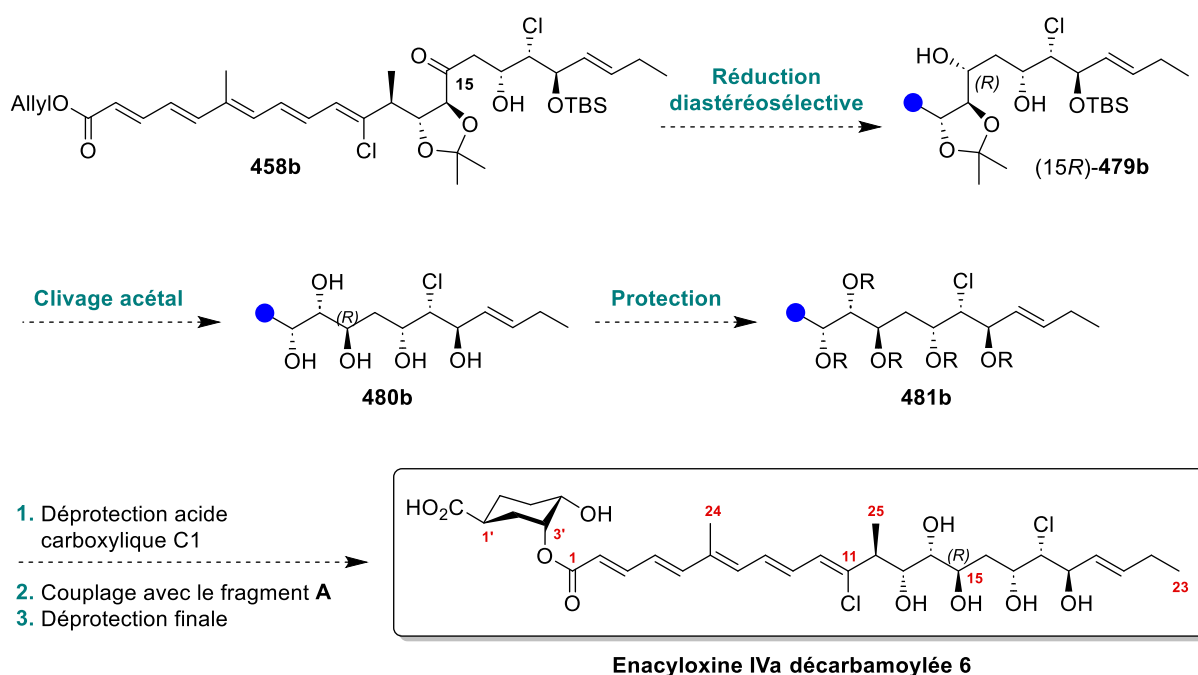
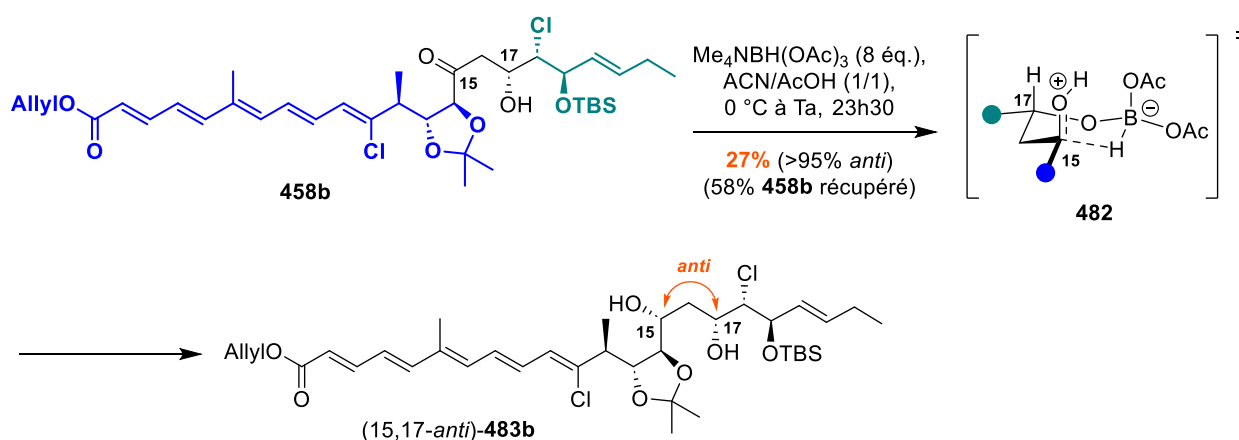


Schéma 134 : Synthèse prévisionnelle de l'énacyloxine IVa décarbamoylée **6** à partir de **458b**

a) Réduction diastéréosélective dirigée de la cétone

La première étape de réduction de la fonction cétone en alcool (15*R*) a été réalisée en appliquant la réaction d'Evans-Saksena.²⁵⁰ Cette réduction diastéréosélective permet la formation de diols 1,3-*anti* à partir de cétones β-hydroxylées à l'aide de triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium (Me₄NBH(OAc)₃), dans un mélange acétonitrile/acide acétique (1/1). Appliquée au composé **458b**, la réduction est dirigée par l'alcool libre C17 en position β et procède *via* un état de transition cyclique à 6 chaînons **482** au cours duquel l'hydrure du bore est transféré de façon intramoléculaire et diastéréosélective à la cétone C15 (**Schéma 135**). Malgré une cinétique lente, cette réaction fournit sélectivement l'alcool réduit 15,17-*anti* **483b** avec un rendement de 27% seulement, ainsi que 58% de cétone n'ayant pas réagi. La stéréochimie du diol **483b** a été confirmée par analyse RMN COSY.

b) Clivage de l'isopropylidène

Une première tentative de clivage du groupement isopropylidène a ensuite été menée en conditions acides, dans un mélange AcOH/H₂O/THF (3/1/1) à 50 °C (**Schéma 136**, conditions A). A l'issue de cette réaction, aucun composé **484b** n'est détecté et l'acétal **483b** est partiellement récupéré, accompagné de nombreux produits secondaires ayant perdu le groupement TBS uniquement. Un deuxième essai est effectué en utilisant les mêmes conditions que précédemment au cérium(III) (**Tableau 14**). Cette fois-ci, le substrat **483b** est entièrement consommé après 3 h de réaction, aboutissant à un mélange de produits très polaires et non identifiés qui pourraient correspondre au clivage des groupements TBS et acétal. Le brut de la réaction est directement traité par un excès de chlorure de triéthylsilyle et d'imidazole afin de protéger les alcools libres et d'identifier les produits formés à l'étape précédente. Malheureusement, après analyse des nombreux composés isolés par spectroscopie de masse, aucun d'entre eux ne correspond au produit **485b** attendu, malgré la concordance de certains spectres RMN ¹H.

²⁵⁰ a) A. K. Saksena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 273–276. b) D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560–3578.

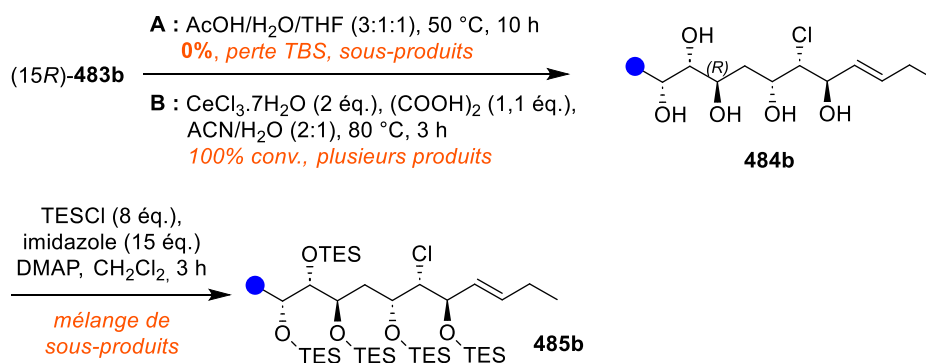


Schéma 136 : Tentative de clivage de l'isopropylidène

Une fois de plus, en raison des contraintes de temps et de disponibilité du substrat aldol **488b**, nous avons dû interrompre cette étude. Cependant, les résultats prometteurs obtenus lors de l'étape de réduction diastéréosélective de la cétone C15 indiquent que, moyennant une optimisation, notre stratégie offre également la possibilité d'accéder aux énacyloxines IVa **4** et décarbamoylée IVa **6**.

B. Premiers essais d'assemblage du fragment A (C1'-C6')

Etant donné que le fragment A **429/432** a été obtenu plus tardivement que les autres fragments, seules quelques tentatives d'assemblage avec des substrats modèles ont été effectuées. Nous avons exploré deux approches principales pour coupler **429/432** au reste de la chaîne polyénique à différents moments de la synthèse. La première consiste en un assemblage avec le fragment B **388** via une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons, tandis que la seconde prévoit une réaction d'estérification avec la chaîne C1-C23 déjà formée. A la suite du couplage, plusieurs essais de clivage des groupements protecteurs présents sur le fragment A **429/432** ont également pu être réalisés.

1) Par réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons

Initialement, nous avons l'intention d'assembler le fragment A **429/432** à la chaîne polyénique du fragment B **388**, relativement tôt dans la synthèse, en utilisant une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons (Schéma 137).²⁰⁴ Cette étape devait être effectuée à partir de l'aldéhyde conjugué **388**, avant l'élimination 1,2 de l'alcool C8 permettant de générer le pentaène, et avant l'introduction du fragment C **403** par réaction d'aldolisation.

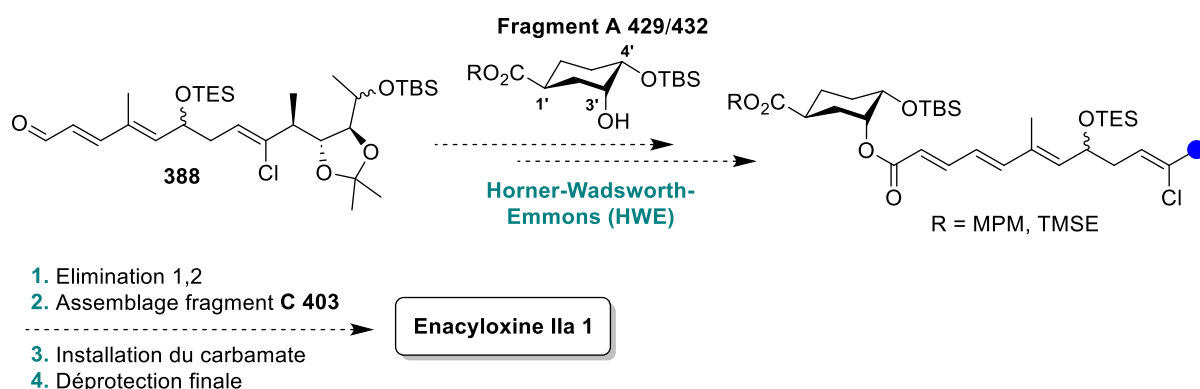


Schéma 137 : Rétrosynthèse envisagée pour l'assemblage du fragment A 429/432 par HWE

Dans un premier temps, le fragment A **429** a été converti de manière quantitative en phosphonoacétate **486** en utilisant des conditions modifiées de la réaction d'estérification de Steglich (**Schéma 138**).^{219,251} Pour cela, **429** est traité avec un mélange d'acide 2-(diéthoxyphosphoryl)acétique, d'EDCI et de DMAP dans le dichlorométhane. Par la suite, **486** est soumis à la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons en présence d'un aldéhyde modèle, le *trans*-cinnamaldéhyde, pour aboutir diastérosélectivement à l'ester α,β -insaturé **487** avec un rendement élevé de 90%. Le succès de cette première tentative suggère donc la possibilité d'assembler sélectivement le fragment A **429** avec l'aldéhyde conjugué **388** en utilisant une réaction d'HWE.

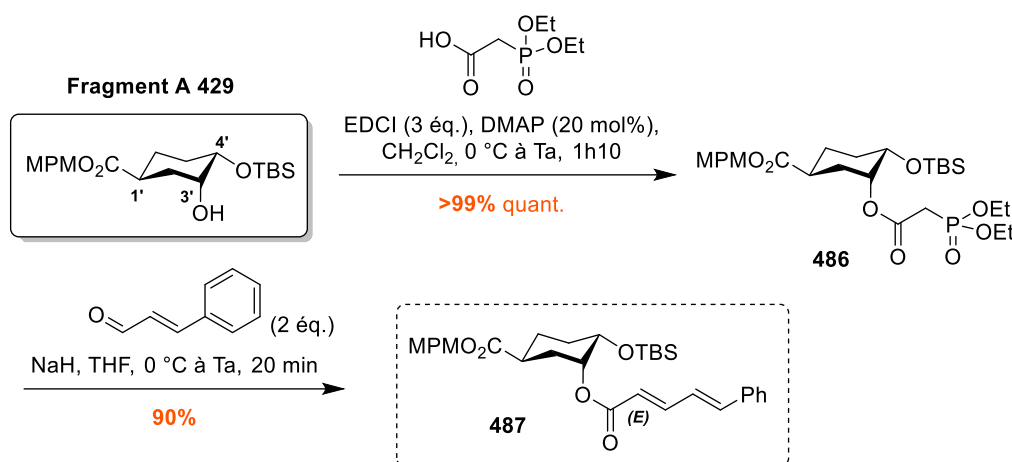


Schéma 138 : Test d'assemblage du fragment A 429 par réaction d'HWE

Néanmoins, l'assemblage de **429** à un stade précoce de la synthèse nous semblait risqué en raison de son instabilité liée aux conditions employées dans les étapes suivantes. En particulier lors des traitements au TBAF, la déprotection de l'alcool C4' provoque une migration de la chaîne acyle portée par l'alcool C3' vers l'alcool C4' en position ortho (**voir Schéma 109**). Par conséquent, il nous est apparu plus judicieux de chercher une approche alternative pour réaliser l'assemblage du fragment A plus tardivement dans la synthèse.

²⁵¹ D. Paul, S. Saha, R. K. Goswami, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4606–4609.

2) Par estérification

L'autre stratégie envisagée consistait à assembler le fragment **A 429/432** après avoir couplé les fragments **B 393a,b** et **C 403**. L'objectif était d'introduire le motif cyclohexane par une réaction d'estérification en présence des composés **464a,b** ou **465a,b**, respectivement avant ou après l'installation du carbamate en position 19 (**Schéma 139**). La réaction d'estérification impliquait également la recherche de conditions appropriées pour déprotéger l'acide carboxylique situé à l'extrémité de la chaîne polyénique en position 1.

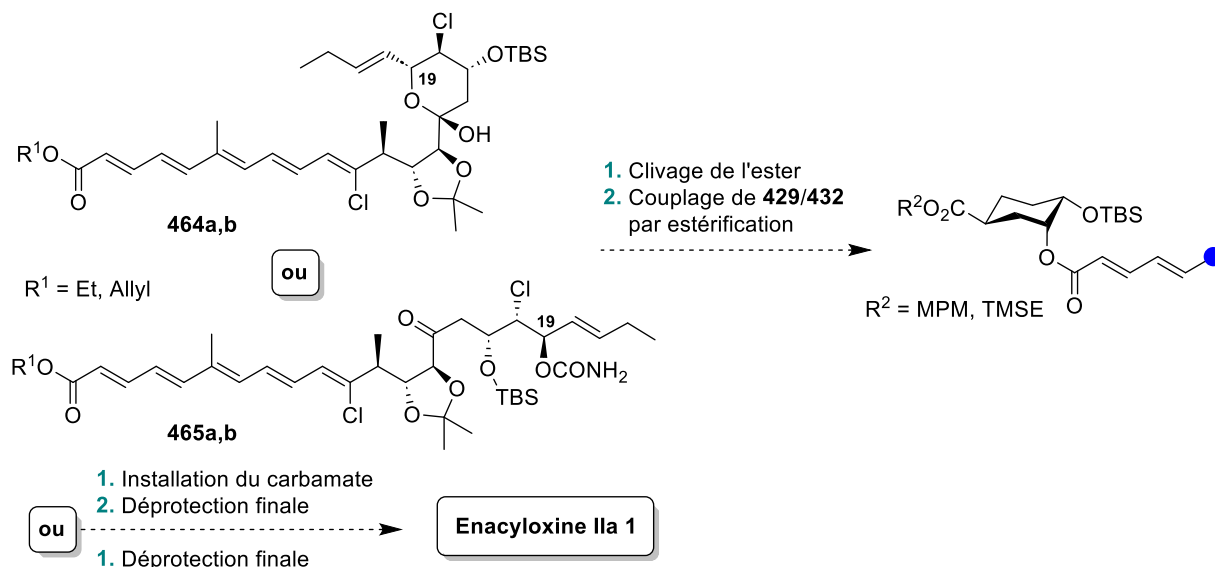


Schéma 139 : Rétrosynthèse envisagée pour l'assemblage du fragment A 429/432 par réaction d'estérification

a) Saponification des esters α,β -insaturés

i) En série ester éthylique

Dans un premier temps, nous nous sommes donc intéressés à la saponification des esters α,β -insaturés et polyéniques, des substrats relativement peu étudiés dans la littérature.

Nous avons tout d'abord porté notre attention sur les composés portant un ester d'éthyle. Une première tentative de clivage a été menée à partir du substrat modèle **370** en appliquant les conditions de Nicolaou, initialement élaborées pour l'hydrolyse des esters méthyliques (**Schéma 140**).²⁵² Comme mentionné par Fürstner, l'élimination d'un groupement éthyle est un processus plus lent, qui requiert l'utilisation d'hydroxyde de triméthylétain en excès (20 éq.) dans le 1,2-dichloroéthane à 80 °C, afin d'obtenir des résultats satisfaisants.²⁵³ Ces conditions ont conduit à la formation de l'acide carboxylique conjugué attendu **488** avec un rendement encourageant de 66%.

²⁵² K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, M. Zak, S. H. Lee, B. S. Safina, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378–1382.

²⁵³ A. Fürstner, C. Aïssa, C. Chevrier, F. Teplý, C. Nevado, M. Tremblay, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5832–5837.

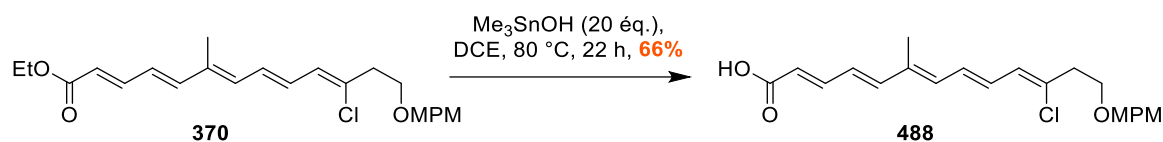
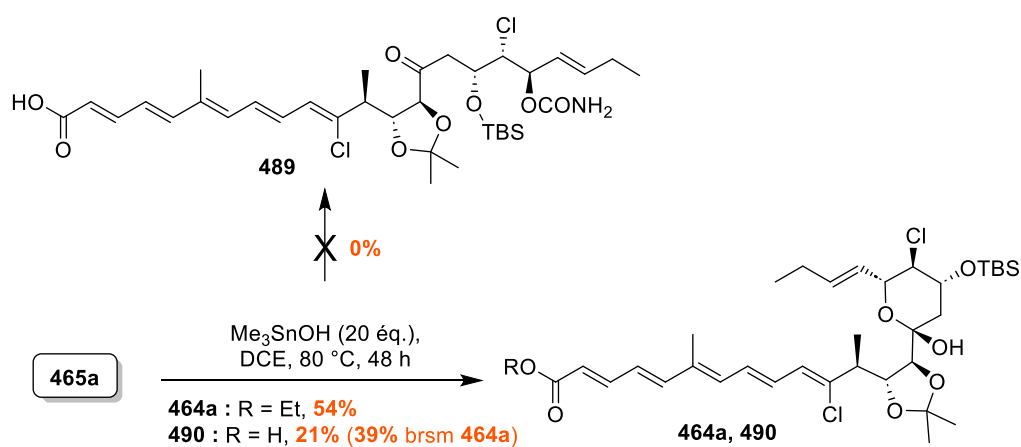


Schéma 140 : Hydrolyse de l'ester d'éthyle à partir du modèle 370

Appliquée dans un second temps au composé **465a**, cette réaction a entraîné majoritairement (75%) le clivage de la fonction carbamate en position 19 (**Schéma 141**). A l'issue des 48 h de réaction, seulement 21% d'acide déprotégé **490** sont observés, accompagnés de 54% du composé hémiacétal **464a**. Lorsque **464a** est relancé dans les mêmes conditions de réaction, le rendement total en acide carboxylique atteint 39% (11% de rendement pour la deuxième réaction).

Schéma 141 : Clivage de l'ester éthylique **465a** par traitement au Me_3SnOH

Les faibles rendements obtenus pour cette étape de déprotection, ainsi que la nécessité d'utiliser des réactifs en excès, nous ont incités à changer de groupement protecteur.

ii) *En série ester allylique*

Notre second choix s'est porté sur un groupement allyle, en raison de son orthogonalité avec les autres groupements présents sur la molécule, de sa stabilité face à des conditions acides et basiques, et de sa facilité d'élimination par catalyse au palladium(0) en présence d'un nucléophile.²⁵⁴

Dans un premier temps, nous avons donc vérifié la faisabilité de ce clivage sur l'ester modèle **491**, formé à partir du cinnamaldéhyde et de diéthylphosphonoacétate d'allyle par réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons (**Schéma 142**). L'élimination du groupement allyle est réalisée à l'aide d'une quantité stœchiométrique de morpholine et de $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4$, généré *in situ* à partir de Pd_2dba_3 et

²⁵⁴ a) M. B. Andrus, E. L. Meredith, E. J. Hicken, B. L. Simmons, R. R. Glancey, W. Ma, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8162–8169. b) H. Benelkebir, A. M. Donlevy, G. Packham, A. Ganesan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6334–6337.

triphénylphosphine, dans le THF à température ambiante. La réaction implique la formation d'un complexe π -allyl-palladium intermédiaire, qui subit une attaque du nucléophile par la morpholine, conduisant au clivage du groupement allyle et à la conversion totale de l'ester **491** en acide carboxylique **492**.

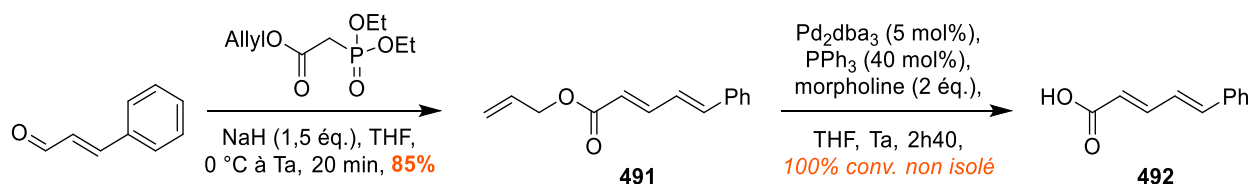


Schéma 142 : Tentative de clivage de l'ester d'allyle modèle **491** par catalyse au Pd(0)

Suite à ce résultat prometteur, nous avons souhaité effectuer un second essai sur un ester allylique pentaénique cette fois-ci, afin de reproduire au mieux les conditions réelles de réaction. Pour cela, le groupement allyle a été introduit au cours de la synthèse du fragment **B**, lors de la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons, comme expliqué dans la précédente partie (Schéma 98). Une première tentative d'élimination a été réalisée sur le composé **393b**, avant la réaction d'aldolisation. En appliquant les conditions utilisées avec le modèle **491**, aucune réaction n'est observée. Pour le second essai, nous avons augmenté les quantités de réactifs, ce qui a entraîné une conversion complète du substrat **393b**. L'acide carboxylique attendu **494** est obtenu de façon quantitative, bien que mélangé avec des produits secondaires non identifiés, qui ne semblent pas provenir de la dégradation du polyène ou de la perte du chlorure de vinyle.

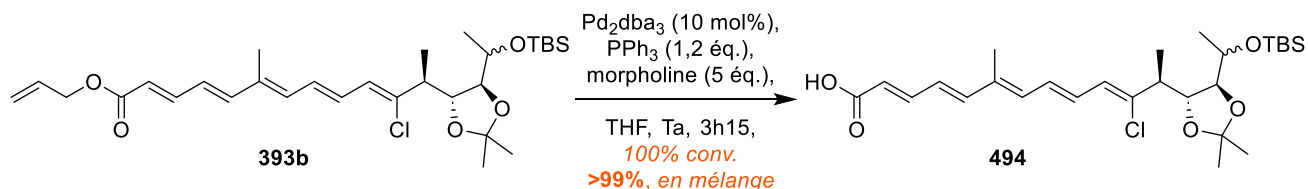


Schéma 143 : Application des conditions trouvées à l'ester **393b**

Ces deux résultats valident ainsi les conditions de clivage de l'ester d'allyle et confirment le choix de ce groupement protecteur par rapport à l'ester d'éthyle. Stratégiquement, cette étape devrait intervenir après la formation du composé hémiacétal **464b**, suite à l'assemblage des fragments **B 393a,b** et **C 403**, et juste avant l'installation du carbamate, comme évoqué dans le schéma 139.

b) Essais de couplage par réaction d'estérification

Cette fois-ci, l'objectif est d'assembler les fragments **A 429/432** à la chaîne principale C1-C23 de l'énacyloxine IIa *via* une réaction d'estérification. Cette réaction fait intervenir l'alcool C3' du cyclohexane situé en position axiale, ainsi que la fonction acide carboxylique déprotégée à l'extrémité de la chaîne polyénique en position 1.

Une première tentative a pu être menée entre le fragment **429** et l'hémiacétal **490**, généré précédemment à partir de l'ester **465a** par clivage des groupements éthyle et carbamate (**Schéma 141**). Nous reprenons les conditions d'estérification employées pour la préparation du phosphonoacétate **486**, autrement dit, un mélange d'agent de couplage EDCI et de DMAP en quantité catalytique.²⁵¹ Bien que le composé **490** soit entièrement consommé, aucun produit de couplage attendu **495** n'est détecté après 1h30 de réaction. De nombreux produits secondaires sont observés, ressemblant majoritairement au substrat **490**. Cette réaction peu concluante doit être interprétée avec précaution et nécessite une nouvelle tentative en raison de la faible quantité de produit **490** utilisée cette fois-ci (2,5 mg).

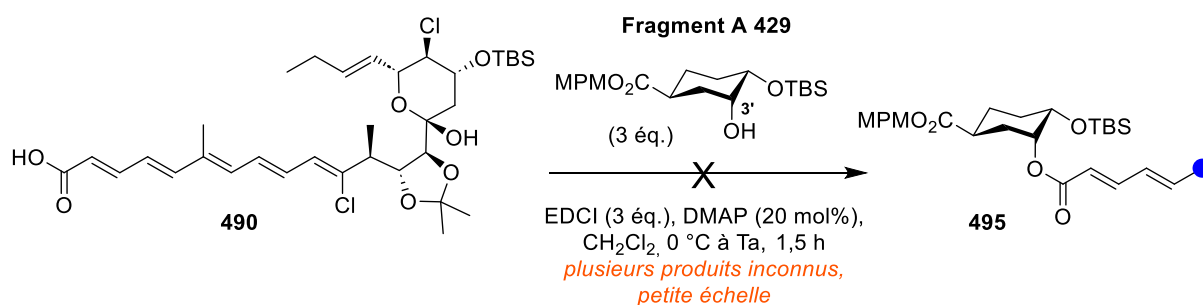


Schéma 144 : Premier essai de couplage du fragment A 429 avec la chaîne polyénique

Dans un deuxième temps, la réaction d'estérification a été tentée sur le fragment **A 432** en présence d'un substrat modèle, l'acide cinnamique, remplaçant la chaîne C1-C23 de l'énacyloxine IIa (**Schéma 145**). L'application des précédentes conditions de couplage n'entraîne aucune réaction. Ce n'est que lors de l'utilisation de DMAP en proportions stœchiométriques que **432** est converti en ester **496** avec un rendement de 87%. Cet essai nous a révélé que des conditions plus dures étaient requises pour achever le couplage d'un acide carboxylique α,β -insaturé avec le groupement hydroxyle C3' axial et encombré du fragment **A 432**.

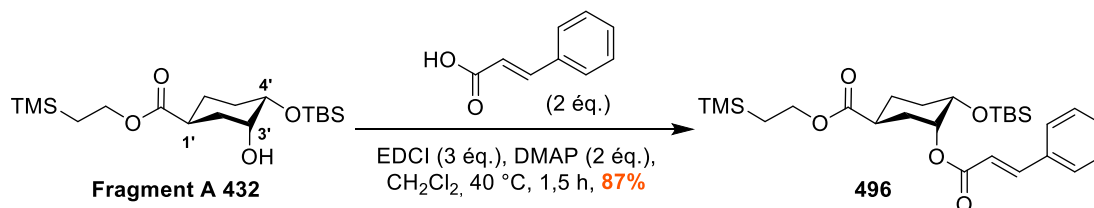


Schéma 145 : Couplage entre le fragment A 432 et l'acide cinnamique par réaction d'estérification

3) Essais de déprotection du motif cyclohexane

a) A partir du phosphonoacétate

Après avoir étudié les différentes possibilités d'assemblage des fragments **A 429/432** avec des substrats modèles de la chaîne C1-C23, nous nous sommes intéressés aux conditions de déprotection de l'acide carboxylique et de l'alcool en position 1' et 4' respectivement.

Une première tentative de clivage du groupement TBS, porté par l'alcool O4', est réalisée à partir du composé phosphonoacétate **486** (Schéma 146). L'utilisation d'un excès de TBAF (3 éq.), dans un milieu tamponné avec de l'acide acétique, entraîne la formation de l'alcool libre attendu **498** avec un rendement de 39% seulement, accompagné d'un produit secondaire majoritaire **497**. Après analyse des spectres RMN ¹H, ¹³C et COSY, ce dernier s'est avéré être un isomère de position de **498**. Il résulte de la migration intramoléculaire du groupement phosphonoacétate porté par l'alcool O3' vers l'alcool O4' en position *cis* et ortho, une fois le TBS éliminé. Dans les conditions employées, plus de la moitié du produit déprotégé **498** est convertie en son isomère **497** qui est isolé avec un rendement de 56%, ce qui correspond à un ratio de 1,4/1,0 en faveur du produit non désiré.

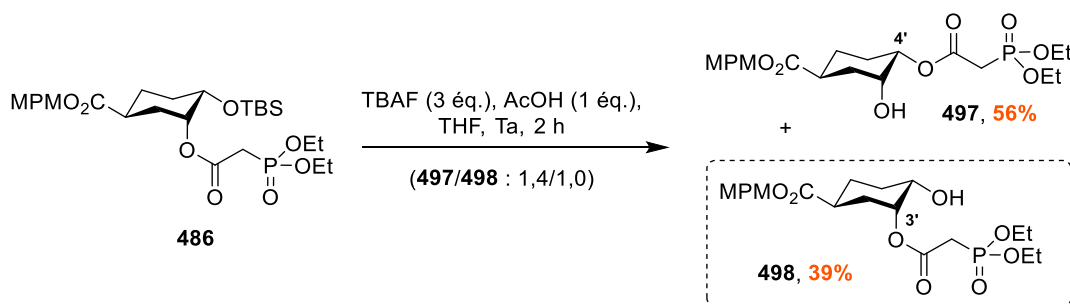


Schéma 146 : Première tentative de déprotection de l'alcool C4' à partir du composé **486**

Pour rappel, le même phénomène d'isomérisation avait été observé par Kiyota lors de son étude de l'énacyloxine IIa portant un ester de méthyle en position 1'.²²⁰ Les spectres RMN ¹H ainsi que de la polarité du composé **497** concordent avec la description de l'isomère de l'énacyloxine IIa naturelle **1** faite par Kiyota. Une migration similaire avait également été constatée au cours de la synthèse du fragment **A**, au moment du clivage du groupement TBS porté par l'alcool O4' de l'acrylate **413**, en utilisant les mêmes conditions TBAF/AcOH (voir Schéma 109).

Ce premier essai a révélé une nouvelle problématique concernant le fragment **A 429/432** et son assemblage avec le reste de la molécule. Nous souhaitons initialement l'introduire en milieu de synthèse, lors de la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Néanmoins, à la suite de cette étape, différentes conditions basiques et acides sont utilisées pour cliver les divers groupements silylés (TES, TBS) présents sur la chaîne principale C1-C23. L'instabilité du motif cyclohexane portant l'alcool O4' libre complique donc l'ensemble des étapes succédant à l'assemblage du fragment **A**. C'est pour ces raisons qu'une voie de synthèse alternative a été imaginée, permettant d'incorporer le fragment **A** le plus tardivement possible dans la synthèse, afin de limiter les risques de migration et le nombre de

conditions différentes utilisées. Par conséquent, nous avons confirmé la stratégie consistant à assembler le motif cyclohexane par réaction d'estérification après le couplage des fragments **B** et fragment **C**.

b) A partir de l'ester α,β -insaturé

L'objectif suivant était d'identifier des conditions optimales de clivage des groupements protecteurs du fragment **A** permettant de minimiser la migration de la chaîne acyle. Cette fois, nous avons travaillé sur des esters polyéniques modèles, imitant la chaîne pentaénique de l'énacyloxine IIa. Nous souhaitons également vérifier que le phénomène de migration n'était pas précédemment facilité par la présence du groupement phosphonoacétate, qui est relativement acide et réactif.

Le premier essai a été mené avec le modèle **487**, formé à partir de **486** et cinnamaldéhyde par réaction d'HWE (**Schéma 138**). Les résultats précédents nous ont incités à utiliser des conditions acides dans un solvant protique, dans le but d'éliminer à la fois le groupement TBS et le groupement MPM sur l'acide carboxylique C1', tout en limitant le phénomène de migration. **487** a été soumis à un traitement acide trifluoroacétique/eau (TFA/H₂O : 95/5) à température ambiante pendant une heure (**Schéma 147**).²⁵⁵

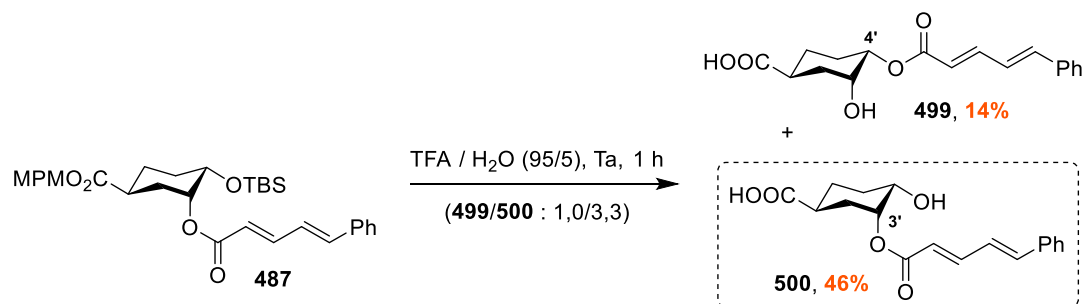


Schéma 147 : Déprotection du modèle 487 en conditions acides dans un solvant protique

Ces conditions aboutissent à la formation du produit déprotégé attendu **500** avec un rendement de 46%, accompagné de seulement 14% de son isomère de position **499**, ce qui correspond à un ratio de 3,3/1,0 en faveur du produit désiré cette fois-ci. Les conditions agressives employées entraînent également l'apparition de produits secondaires non identifiés. Malgré un rendement global plus faible pour les deux isomères, la migration de la chaîne polyénique a été limitée dans ces conditions acides et protiques.

Pour finir, une dernière tentative a été réalisée sur le substrat modèle **496**, obtenu à partir de l'acide cinnamique et du fragment **A** **432** par réaction d'estérification (**Schéma 145**). **496** a tout d'abord été traité en conditions basiques, en utilisant du TBAF non tamponné cette fois-ci, dans le THF à 0 °C (**Schéma 148**). La réaction est arrêtée avant son terme car malgré la déprotection rapide de l'acide carboxylique, le début de l'élimination du TBS provoque l'apparition de l'isomère de position dans ces conditions. Le brut de réaction est alors repris dans un mélange TFA/H₂O (90/10), ce qui permet de cliver le reste de TMSE ainsi que le TBS dans son intégralité, sans favoriser davantage la migration de

²⁵⁵ T. Li, W. Yang, S. Ramadan, X. Huang, *Org. Lett.* **2020**, 22, 6429–6433.

la chaîne acyle. En définitive, cet essai confirme que des conditions acides protiques sont nécessaires pour limiter la formation de l'isomère de position et permettent la déprotection efficace de l'alcool O4'. Il sera cependant impératif de vérifier que le groupement TMSE peut être clivé entièrement en conditions acides étant donné que le TBAF est à proscrire.

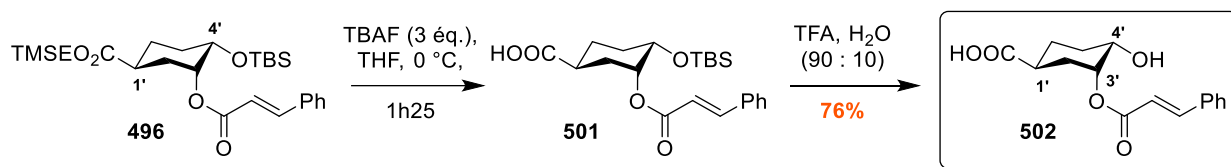


Schéma 148 : Déprotection de 496 en conditions basiques puis acides

En dernier lieu, la stéréochimie des produits déprotégés **500** et **501** a pu être confirmée par comparaison des spectres RMN ^1H et ^{13}C (déplacements chimiques, constantes de couplage $^3J_{\text{H-H}}$) avec la région cyclohexane de l'énacyloxine IIa **1** naturelle.⁷ L'étude comparative du composé **502** est indiquée dans le **tableau 15**.

Tableau 15 : Etude comparative des spectres RMN ^1H et ^{13}C de la région C1'-C6' cyclohexane de **1** et **501**

Position	Enacyloxine IIa 1 (dans CD ₃ OD, 400 MHz)		Fragment A 502 (dans CDCl ₃ , 400 MHz)	
	^1H (ppm/Hz)	^{13}C (ppm)	^1H (ppm/Hz)	^{13}C (ppm)
COOH		181.5		180.8
1'	2.49 (dddd, $J = 11.6, 11.6, 3.5, 3.5$)	40.1	2.72 (dddd, $J = 11.3, 11.0, 4.3, 3.3$)	37.4
2a'	1.72 (ddd, $J = 14.1, 12.0, 3.0$)	32.9	1.83 (ddd, $J = 14.1, 11.3, 2.5$)	30.8
2b'	2.15 (dm, $J = 14.2$)		2.29 (ddd, $J = 14.1, 4.5, 4.0, 2.0$)	
3'	5.21 (dm, $J = 4.3$)	73.5	5.35 (dddd, $J = 4.9, 3.0, 2.5$)	72.0
4'	3.72 (ddd, $J = 9.4, 6.4, 2.9$)	70.8	3.84 (ddd, $J = 10.5, 4.2, 3.0$)	70.1
5a'	1.80 (m)	29.7	1.92 (dddd, $J = 13.0, 4.7, 4.2, 3.8$)	28.5
5b'	1.80 (m)		1.77 (ddd, $J = 13.0, 10.5, 3.8$)	
6a'	1.55 (m)	28.2	1.61 (dddd, $J = 13.3, 11.8, 11.0, 3.5$)	25.9
6b'	2.00 (m)		2.11 (dddd, $J = 13.3, 8.0, 3.8, 2.3$)	

C. Conclusion

En résumé, l'étude sur un substrat modèle du fragment **B** nous a permis d'élaborer une voie de synthèse validant l'assemblage avec le fragment **C** par réaction d'aldolisation diastéréosélective de Mukaiyama, ainsi que l'installation du carbamate en position 19 et l'élimination finale des groupements protecteurs. Par la suite, cette approche a été appliquée avec succès au fragment **B**, conduisant à l'obtention de la chaîne principale C1-C23 fonctionnalisée de l'énacyloxine IIa **1**. Toutefois, les difficultés rencontrées lors du clivage de l'isopropylidène ont souligné la nécessité de modifier ce groupement protecteur en début de synthèse, avant la réaction de chloroallylation. D'autre part, les essais de réduction diastéréosélective de la cétone en position 15 ont mis en évidence la polyvalence de notre stratégie, qui permet d'accéder également aux énacyloxines IVa **4** et décarbamoylée IVa **6**.

Quant au fragment **A**, bien que les études préliminaires aient été limitées à des modèles, nous avons pu valider deux approches potentielles pour son assemblage avec la chaîne polyénique du fragment **B** : une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons et une réaction d'estérification. La deuxième option a été privilégiée en raison de l'instabilité du fragment **A**. En dernier lieu, les conditions de déprotection finale du cyclohexane ont été optimisées afin de limiter le phénomène de migration de la chaîne acyle.

Conclusion générale et perspectives

Ces trois années de travail de thèse ont été consacrées à la synthèse totale de l'énacyloxine IIa **1**, un antibiotique d'origine naturelle, présentant un large spectre d'activités antibactériennes et antifongiques. Nos travaux ont abouti à la synthèse stéréosélective et convergente de la chaîne principale C1-C23 et du motif cyclohexane C1'-C6', nous donnant accès à l'ensemble du squelette carboné ainsi qu'aux différents centres stéréogènes de l'énacyloxine IIa **1**. La stratégie employée repose sur un découpage de **1** en trois fragments **A**, **B** et **C**, qui ont été synthétisés puis assemblés à l'aide de deux réactions clés d'estérification et d'aldolisation de Mukaiyama dans une optique de convergence (**Schéma 149**).

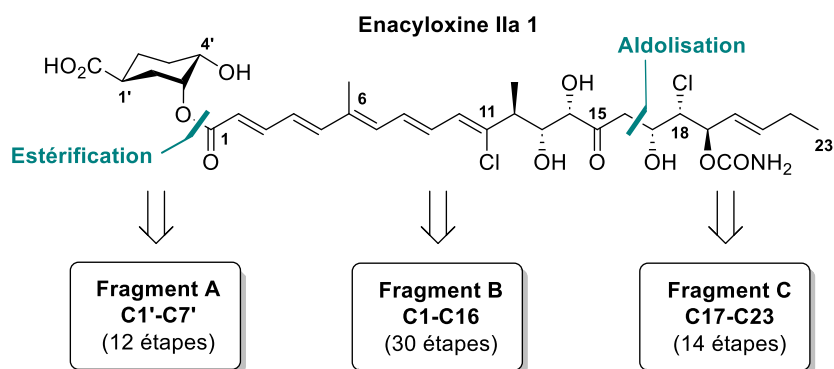


Schéma 149

Le fragment **B** C1-C16 central le plus complexe a tout d'abord été préparé en 30 étapes, à partir de l'épibromohydrine **279**, avec un rendement total de 4,7% en série ester éthylique **393a** et 6,3% en série ester allylique **393b**, correspondant à un rendement moyen de 91% par étape.

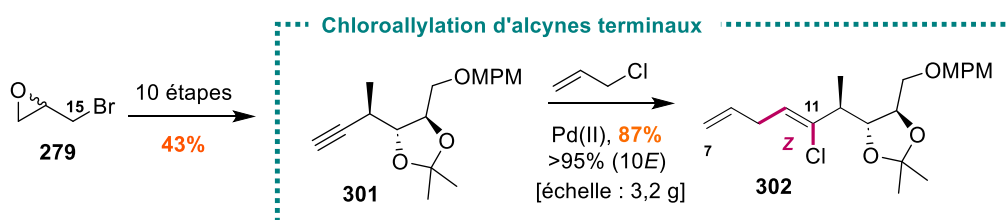


Schéma 150 : Synthèse du fragment C7-C15

Les centres stéréogènes C12, C13 et C14 ont successivement été contrôlés par une résolution cinétique de Jacobsen et une époxydation diastéréosélective dirigée. Le chlorure de vinyle de géométrie (*Z*) est ensuite formé sélectivement à l'aide d'une réaction clé de chloroallylation des alcynes terminaux, catalysée par du palladium(II) (**Schéma 150**). La fonction allyle générée lors de cette étape sert par la suite de point de départ pour la construction de la chaîne polyénique C1-C11. Cette dernière est engendrée par une succession de réactions diastéréosélectives impliquant un couplage croisé allène-alcyne co-catalysé par un couple Pd(II)/Cu(I), une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons, puis une étape d'élimination 1,2 visant à conjuguer le pentaène par déshydratation d'un groupement hydroxyle allylique (**Schéma 151**). Enfin, une séquence de déprotection/oxydation permet de générer les aldéhydes **393a,b**, validant ainsi la voie de synthèse pour le fragment **B**.

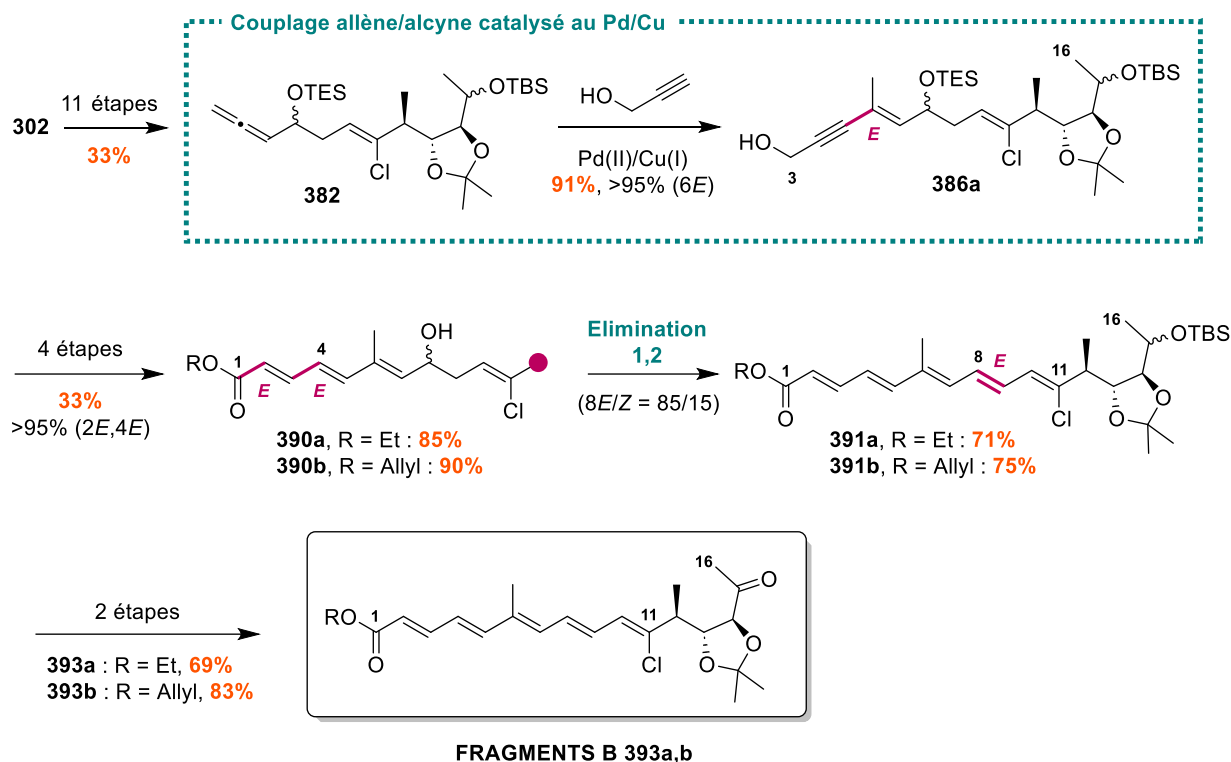


Schéma 151 : Voie de synthèse développée pour la préparation des fragments B 393a,b

Quant au fragment C C17-C23 **403**, une synthèse efficace et stéréocontrôlée a été conçue à partir du but-3-èn-1-ol **395** en 14 étapes (**Schéma 152**). Cette approche met en jeu une réaction clé de chloruration d'aldéhydes en position α , catalysée par la L-prolinamide, qui fournit sélectivement le centre stéréogène chloré (18*S*). La chlorhydrine (18*S*)-**402** a été obtenue avec un rendement global de 26% sur 10 étapes, à partir de l'époxyde énantiomériquement enrichi **396**, ce qui équivaut à un rendement moyen de 87% par étape. Une étape finale d'oxydation conduit à la formation de l'aldéhyde **403**, en prévision de l'assemblage des fragments C et B.

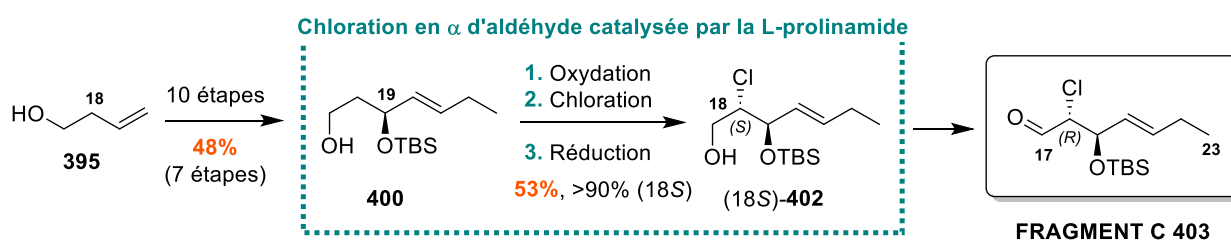


Schéma 152 : Voie de synthèse du fragment C 403 en 14 étapes à partir de 395

Par la suite, le fragment A cyclohexane **432** a été obtenu stéréosélectivement à partir de l'acroléine **406** en 12 étapes, avec un rendement total de 25% en partant de l'époxyalcool **409** (86% de rendement par étape) (**Schéma 153**). La voie de synthèse développée s'appuie sur une séquence de métathèse cyclisante, d'hydrogénation et d'épimérisation permettant de contrôler le centre stéréogène C1' au pied de l'acide carboxylique.

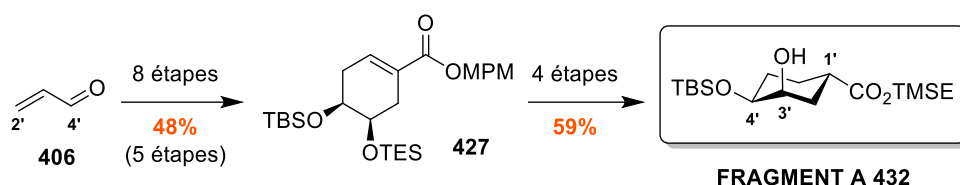


Schéma 153 : Voie de synthèse du fragment A 432 en 12 étapes à partir de 406

Les fragments **B** et **C** ont ensuite été assemblés avec succès grâce à une réaction d'aldolisation diastéréosélective de Mukaiyama, aboutissant aux aldols **458a,b** de géométrie *syn,anti* pour la triade –OH/–Cl/–OTBS C17-C19 (Schéma 154). L'installation de la fonction carbamate, suivie du clivage des derniers groupements protecteurs, a finalement conduit à l'obtention de la chaîne fonctionnalisée **468**. Ainsi, nous avons réussi à accomplir la toute première synthèse de la chaîne principale C1-C23 de l'énacyloxine IIa naturelle **1**. La voie de synthèse élaborée pour le fragment ester d'éthyle **468** comprend 35 étapes (pour la séquence linéaire la plus longue), avec un rendement total de 0,0094%, soit 88% de rendement moyen par étape. Par ailleurs, ce travail a récemment fait l'objet d'une publication.²⁵⁶

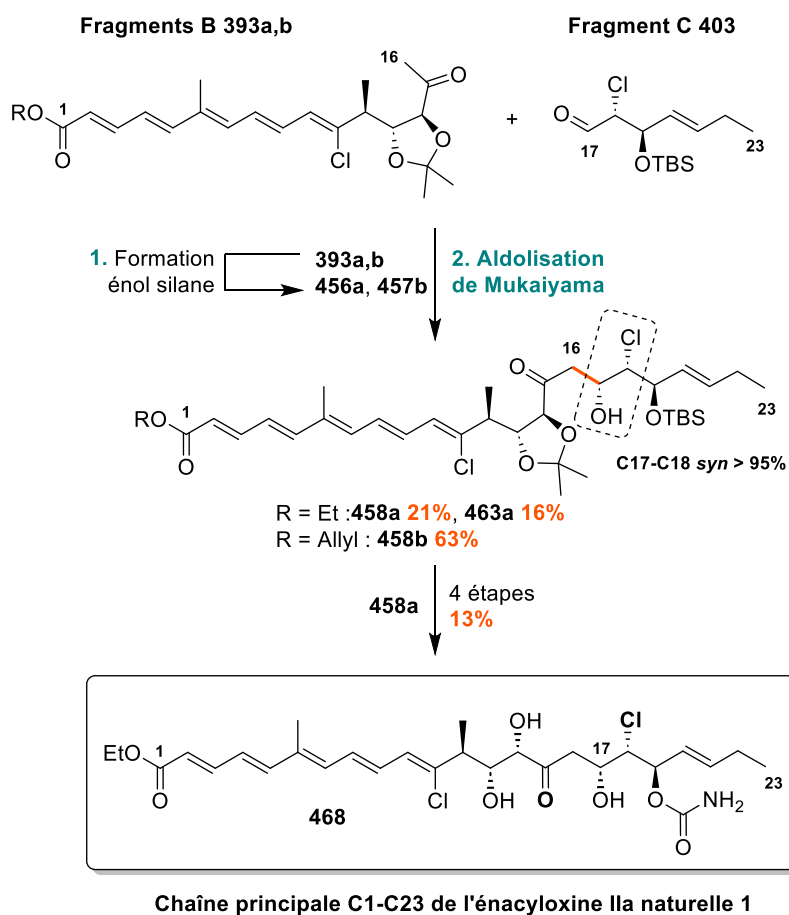


Schéma 154 : Assemblage des fragments B et C et obtention de la chaîne C1-C23 468

²⁵⁶ O. Christin, E. Roulland, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 6869–6874.

Puisque le fragment **A** a été formé plus tardivement que les fragments **B** et **C**, l'assemblage de celui-ci avec le système polyénique de la chaîne C1-C23 est encore en cours d'étude. Toutefois, des résultats encourageants ont déjà été obtenus avec des substrats modèles en utilisant un couplage par estérification. D'autre part, notre voie de synthèse a été étendue à la préparation d'un précurseur des énacéloxines IVa **4** et décarbamoyle IVa **6**, en réalisant avec succès la réduction diastéréosélective de la cétone en position C15.

Bien que nous ayons réussi à obtenir un fragment avancé dans la synthèse de l'énacéloxine IIa **1**, plusieurs aspects de la stratégie développée nécessitent des améliorations pour garantir une future synthèse totale efficace et sélective.

Le changement majeur à effectuer implique le remplacement du groupement protecteur isopropylidène porté par le diol C13-C14. Ce dernier est introduit dès la 9^{ème} étape de synthèse du fragment **B**, avant la réaction de chloroallylation. Ce choix de groupement s'est avéré préjudiciable car nous avons rencontré des difficultés pour l'éliminer une fois les fragments **B** et **C** assemblés. Le principal défi consistera donc à sélectionner un nouveau groupement protecteur qui soit orthogonal aux autres, résistant aux différentes conditions utilisées tout au long de la synthèse, et facilement éliminable lors des dernières étapes. Par exemple, nous pourrions envisager la formation d'un acétal cyclique, plus labile que l'isopropylidène actuel, en utilisant des aldéhydes tels que la cyclopentanone, la cyclohexanone, le benzaldéhyde ou encore le trichloroacétaldéhyde (**Schéma 155**). Avec les deux derniers substrats cependant, nous risquons de former une paire de diastéréoisomères supplémentaire.

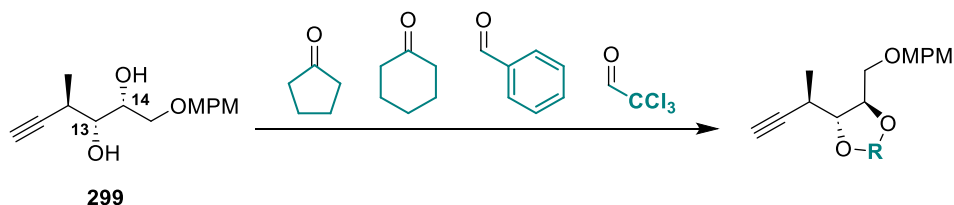
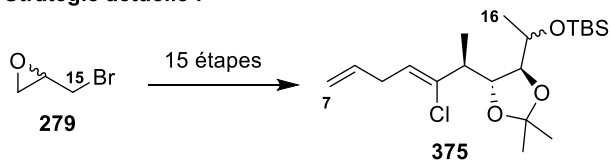


Schéma 155

Une optimisation de la voie de synthèse du fragment **B** pourrait également être réalisée. L'objectif serait d'introduire le groupement méthyle en position 16 dès la première étape, en utilisant le 3-butène-2-ol **505** commercial comme substrat de départ (**Schéma 156**). Une réaction d'époxydation de Sharpless permettrait de générer l'époxyde énantioenrichi **506** ainsi que les deux centres stéréogènes C14 et C15. Le contrôle du centre C15 simplifiera ensuite les étapes menant à la formation de la fonction cétone, en évitant les mélanges de diastéréoisomères induits par cette position. De plus, en utilisant un groupement silylé TBS pour protéger l'alcool secondaire C15 dès la deuxième étape, en remplacement du MPM, nous économiserons deux étapes non productives de protection/déprotection. Ainsi, le chlorure de vinyle **508** sera obtenu en 10 étapes à partir de **505**, ce qui représente une réduction de 5 étapes par rapport à la stratégie actuelle.

Stratégie actuelle :



Stratégie envisagée :

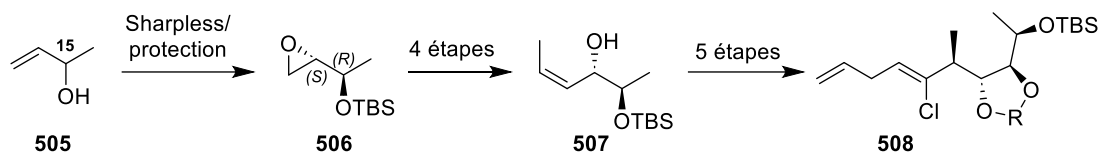


Schéma 156 : Optimisation des premières étapes de synthèse du fragment B 393

En dernier lieu, comme mentionné précédemment, les dernières étapes de synthèse consisteront à assembler le fragment **A 432** au système conjugué de l'hémiacétal **509**, après clivage de l'ester allylique par catalyse au Pd(0) (**Schéma 157**). Le couplage sera réalisé grâce à une réaction d'estérification, puis l'installation du carbamate en C19 conduira à l'énacyloxine IIa protégée **511**. Enfin, une étape de clivage des groupements protecteurs TBS, acétal et TMSE, en conditions acides et protiques, permettra de délivrer l'énacyloxine IIa **1** tout en limitant la migration de la chaîne acyle de l'alcool O3' vers l'alcool O4'.

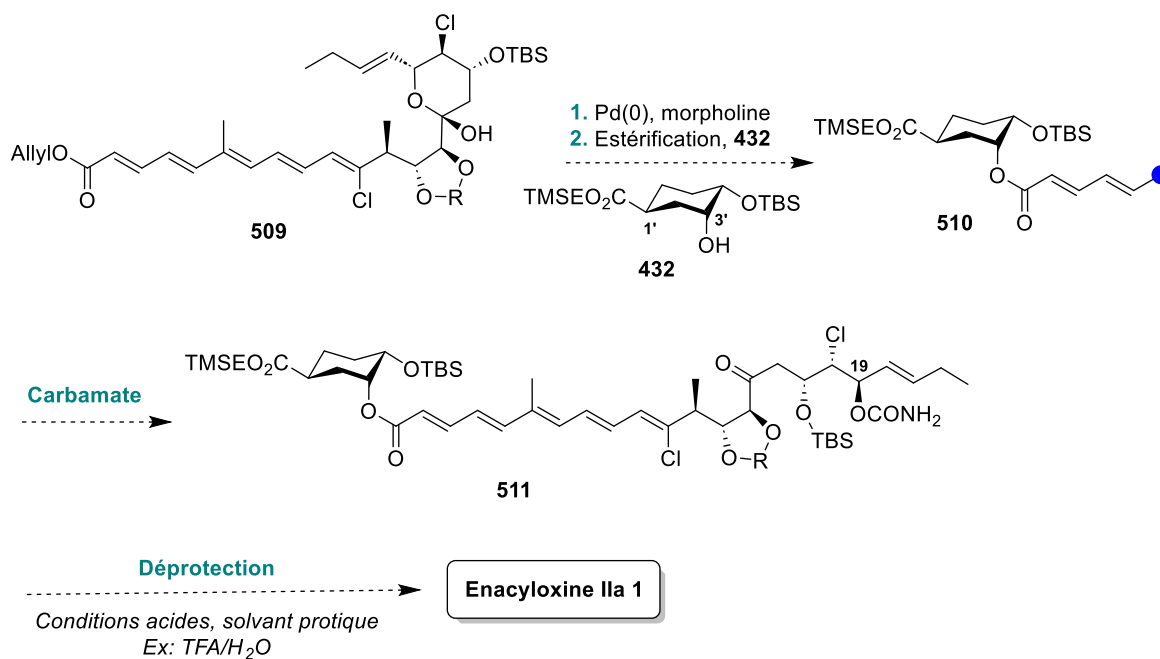


Schéma 157 : Rétrosynthèse envisagée pour les dernières étapes de synthèse de l'énacyloxine IIa 1

Experimental Section

General Methods and Standard Procedures

General Methods and Standard Procedures

The nomenclature of organic compounds follows the rules recommended by IUPAC. The numbering of the atoms does not correspond to the nomenclature and is only used for the attribution of the signals in the NMR spectra.

All reactions were performed in oven-dried round-bottomed flasks using anhydrous solvents and under an argon atmosphere unless otherwise stated. Anhydrous solvents (DMF, MeOH, MeCN, PhH) and reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Anhydrous tetrahydrofuran (THF) was obtained through distillation over sodium/benzophenone under argon. Dichloromethane (CH_2Cl_2), triethylamine (NEt_3) and diisopropylethylamine (*i*Pr₂Net) were obtained through distillation over CaH_2 under argon. Heptane was distilled using a rotational evaporator prior to use, in order to remove non-volatile impurities.

Reactions were monitored with analytical thin-layer chromatography (TLC) on silica gel 60 F₂₅₄ plates and visualized under UV (254 nm) and/or by staining with KMnO_4 , vanillin or phosphomolybdic acid. Silica gel SDS 60 ACC 35-70 μm was used for column chromatography. Preparative HPLC were carried out on normal silica gel column (16x250 (5 μm , Eurospher, Knauer): 12 ml/min; 32x250 (5 μm , Eurospher, Knauer), 49 ml/min; 50x250 (5 μm , LUNA AXIA, Phenomenex), 120 ml/min) using KNAUER HPLC PUMP 80P (250ml/min and 100ml/min PUMP HEAD) equipped with a RID 2.1L Highflow Preparative Refractive Index Detector.

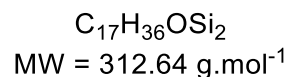
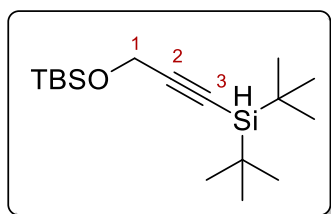
NMR spectra were recorded with AM 300, AVANCE 400 Brüker spectrometers. ¹H NMR spectra were recorded at 300 MHz or 400 MHz in CDCl_3 , deuterated methanol (CD_3OD) or DMSO-d₆ and data are reported as follows: chemical shifts are given in parts per million, referenced to tetramethylsilane or residual solvent signals (CHCl_3 : 7.26 ppm, MeOD-d₃: 3.31 ppm, DMSO-d₅: 2.50 ppm) as an internal standard, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances, br = broad), coupling constant in Hz, integration, attribution. ¹³C NMR spectra were recorded at 75 MHz and 100 MHz in CDCl_3 , deuterated methanol (CD_3OD) or DMSO-d₆ and data are reported as follows: chemical shift in ppm from tetramethylsilane with the solvent as an internal indicator (CHCl_3 : 77.16 ppm, MeOD-d₄: 49.00 ppm, DMSO-d₆: 39.52 ppm), multiplicity, attribution.

Melting points (uncorrected) were determined with the aid of a Büchi B-540 apparatus. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum BX instrument with an FT-IR system. Optical rotations were measured on an Anton Paar MCP300 polarimeter using a cell of 1 dm-length path.

All the reagent grade chemicals obtained from commercial sources were used as received.

Experimental Section

Synthesis of fragment B (C1-C16)

***Tert*-butyl((3-(*di-tert*-butylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)dimethylsilane (274a)**

To a flame-dried round bottom flask containing *tert*-butyldimethyl(2-propynyloxy)silane (2.9 g, 12.0 mmol, 1.0 equiv.) in THF (40 mL) at -78 °C was added *n*-HxLi (2.3 M in hexanes, 6.26 mL, 14.4 mmol, 1.2 equiv.) dropwise. The resulting mixture was stirred for 50 min at this temperature before the addition of (*t*-Bu)₂SiHCl (3.18 mL, 15.6 mmol, 1.3 equiv.). The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred for an additional 1.5 h at which time it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc, from 1:0 to 8:1) to afford the title compound **274a** in 88% yield (2.85 g) as a colorless oil.

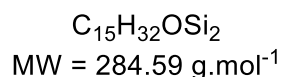
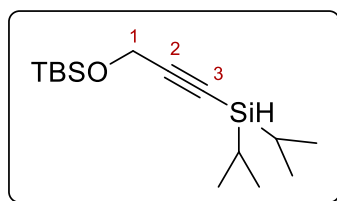
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.35 (s, 2H, *H*₁), 3.60 (s, 1H, Si*H*), 1.06 (s, 18H, SiHC(CH₃)₃), 0.91 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.13 (s, 6H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 107.1, 84.1, 52.4, 28.3, 25.9, 18.6, 18.4, -4.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2930, 2858, 2116, 1469, 1365, 1254, 1093, 1002, 835, 776.

HRMS (ESI) *m/z*, calcd for C₁₇H₃₆OSi₂H [M+H]⁺: 313.2383, found 313.2378.

***Tert*-butyl((3-(diisopropylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxy)dimethylsilane (274b)**



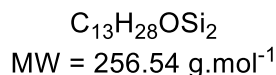
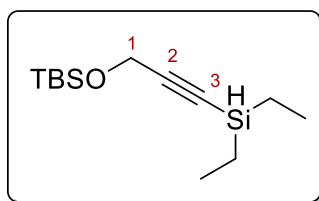
To a flame-dried round bottom flask containing *tert*-butyldimethyl(2-propynyloxy)silane (2.0 mL, 9.57 mmol, 1.0 equiv.) in THF (32 mL) at -78 °C was added *n*-HxLi (2.3 M in hexanes, 5.0 mL, 11.5 mmol, 1.2 equiv.) dropwise. The resulting mixture was stirred for 55 min at this temperature before the addition of (*i*-Pr)₂SiHCl (2.45 mL, 14.4 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred for an additional 2 h at which time it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/CH₂Cl₂, 15:1) to afford the title compound **274b** in quantitative yield (2.83 g) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.344 (s, 1H, *H*_{1a}), 4.342 (s, 1H, *H*_{1b}), 3.69 (m, 1H, SiH(*i*Pr)₂), 1.09-1.03 (m, 12H, SiH(CH(CH₃)₂)₂), 1.05-1.00 (m, 2H, SiH(CH(CH₃)₂)₂), 0.91 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.13 (s, 6H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 107.4, 83.4, 52.4, 25.9, 18.6, 18.4, 18.3, 10.9, -4.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2936, 2863, 2121, 1462, 1254, 1096, 1003, 836, 774.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₃₂OSi₂Na [M+Na]⁺: 307.1889, found 307.1883.

***Tert*-butyl(3-(diethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)oxydimethylsilane (274c)**

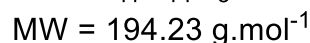
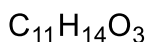
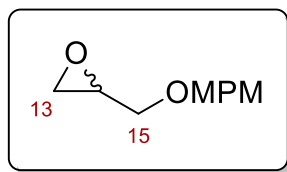
To a flame-dried round bottom flask containing *tert*-butyldimethyl(2-propynyloxy)silane (300 μL , 1.44 mmol, 2.0 equiv.) in THF (4.8 mL) at -78°C was added *n*-HxLi (2.3 M in hexanes, 0.75 mL, 1.72 mmol, 2.4 equiv.) dropwise. The resulting mixture was stirred for 40 min at this temperature before the addition of Et_2SiHCl (1.4 mL, 0.717 mmol, 1.0 equiv.). The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred for an additional 1.5 h at which time it was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (Et_2O) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/ CH_2Cl_2 , 15:1) to afford the title compound **274c** in 71% yield (130 mg) as a light yellow oil.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.33 (s, 2H, H_1), 3.93 (m, 1H, SiHEt_2), 1.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 6H, $\text{SiH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.91 (s, 9H, $\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.69 (qd, $J = 7.9, 3.3$ Hz, 4H, $\text{SiH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.13 (s, 6H, $\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 106.8, 85.0, 52.4, 25.9, 18.4, 8.0, 3.8, -4.9.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2956, 2858, 2130, 1463, 1362, 1254, 1093, 1003, 834, 802, 776, 717.

HRMS (ESI) failed

(±)-2-(4-Methoxyphenylmethoxymethyl) oxirane ((±)-280)

To a flame-dried 500 mL flask containing a suspension of NaH (60% in mineral oil, 7.73 g, 193 mmol, 1.5 equiv.) and imidazole (439 mg, 6.44 mmol, 5 mol%) in THF (250 mL) was added 4-methoxybenzyl alcohol (16.0 mL, 129 mmol, 1.0 equiv.) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min followed by the addition of epibromohydrin (14.6 mL, 387 mmol, 1.3 equiv.). After 4 h of stirring the orange mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc, 3:1) to afford the title compound **(±)-280** in 99% yield (24.7 g) as a yellow oil. The product was confirmed by comparison of the spectral data with those reported in the literature.²⁵⁷

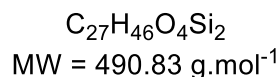
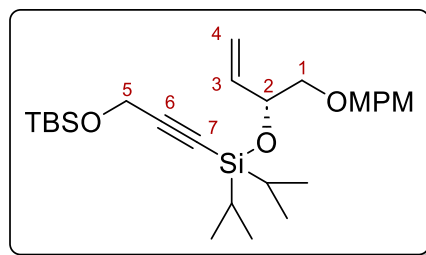
$R_f = 0.29$ (heptane/EtOAc = 2:1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 4.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.49 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.73 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H, H_{15a}), 3.42 (dd, $J = 11.4, 5.8$ Hz, 1H, H_{15b}), 3.17 (dddd, $J = 5.8, 4.2, 3.1, 2.8$ Hz, 1H, H_{14}), 2.80 (dd, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H, H_{13a}), 2.61 (dd, $J = 5.0, 2.8$ Hz, 1H, H_{13b}).

(S)-2-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)oxirane ((S)-280) :

A flask open to air was charged with (*R,R*)-Co(II) salen (195 mg, 0.324 mmol, 0.5 mol%), toluene (3.8 mL) and acetic acid (111 μL , 1.94 mmol, 0.03 equiv.) at room temperature. The initially red solution turned brown within few seconds and was stirred in air for 30 min. The solvent was removed under *vacuum* and the crude catalyst residue was treated with a solution of epoxide **(±)-280** (12.58 g, 64.8 mmol, 1.0 equiv.) in THF (13 mL). The mixture was cooled to 0 °C and H_2O (0.64 mL, 35.6 mmol, 0.55 equiv.) was added dropwise. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirred in air for 20 h. After removal of the solvent under reduced pressure, the crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc, 2:1) followed by *vacuum* distillation to afford 6.14 g (98% yield) of the recovered epoxide **(S)-280** as a colorless oil. Spectral data compared favorably with those reported in the literature.²⁵⁷

²⁵⁷ K. C. Nicolaou, K. C. Fylaktakidou, H. Monenschein, Y. Li, B. Weyershausen, H. J. Mitchell, H. Wei, P. Guntupalli, D. Hepworth, K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433–15442.

(R)-6,6-diisopropyl-1-(4-methoxyphenyl)-11,11,12,12-tetramethyl-4-vinyl-2,5,10-trioxa-6,11-disilatridec-7-yne (276b)

To a solution of silane **274b** (320 mg, 1.09 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (4.7 mL) is added N-bromosuccinimide (233 mg, 1.31 mmol, 1.2 equiv.) at room temperature. The reaction was stirred for 1 h and it was transferred to a solution containing allylic alcohol (**R**)-**275** (227 mg, 1.06 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (13.6 mg, 0.11 mmol, 0.1 equiv.) and triethylamine (152 μL , 1.09 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (4.7 mL). The resulting brown mixture was stirred for 16.5 h at which time it was quenched with water. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (Et_2O) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/ EtOAc , 30:1) to afford the title compound **276b** in 52% yield (273 mg) as a colorless oil.

$R_f = 0.39$ (heptane/ $\text{EtOAc} = 10:1$).

$[\alpha]_D^{20} = +10.30$ (c 1.00, CH_2Cl_2).

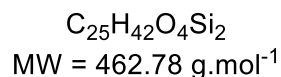
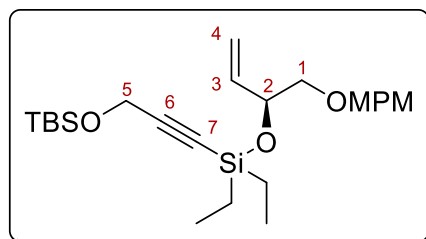
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.86 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.90 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.7$ Hz, 1H, H_3), 5.31 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, H_{4a}), 5.14 (dt, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H, H_{4b}), 4.52 (dddt, $J = 5.8, 5.7, 5.6, 1.7$ Hz, 1H, H_2), 4.49 (s, 2H, H_5), 4.32 (s, 2H, $\text{CH}_{2\text{-PMB}}$), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_{3\text{-PMB}}$), 3.52 (dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.40 (dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H, H_{1b}), 1.09-1.00 (m, 12H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$), 1.03-0.95 (m, 2H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$), 0.91 (s, 9H, $\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 6H, $\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.2, 138.4, 130.7, 129.3, 115.6, 113.8, 106.5, 84.4, 74.3, 73.7, 73.0, 55.4, 52.3, 25.9, 18.4, 17.3, 13.5, 13.3, -4.9.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2931, 2861, 2174, 1513, 1463, 1247, 1088, 1001, 883, 833, 777, 680.

HRMS (ESI) m/z , calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 513.2832, found 513.2826.

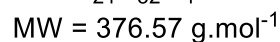
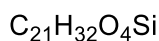
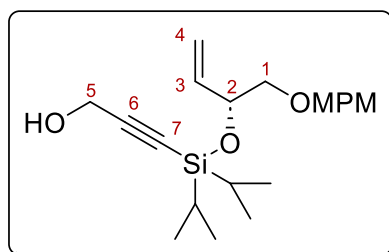
(S)-6,6-diethyl-1-(4-methoxyphenyl)-11,11,12,12-tetramethyl-4-vinyl-2,5,10-trioxa-6,11-disilatridec-7-yne (276c)



To a solution of silane **274c** (80 mg, 0.303 mmol, 1.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.3 mL) is added N-bromosuccinimide (64.7 mg, 0.364 mmol, 1.4 equiv.) at room temperature. The reaction was stirred for 15 min and it was transferred to a solution containing allylic alcohol (**S**)-**275** (58 mg, 0.265 mmol, 1.0 equiv.), DMAP (3.8 mg, 30.3 μmol, 0.13 equiv.) and triethylamine (42 μL, 0.303 mmol, 1.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.3 mL). The resulting brown mixture was stirred for 1.5 h at which time it was quenched with water. The aqueous phase was extracted with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (Et₂O) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 30:1) to afford the title compound **276c** in 54% yield (65.6 mg) as a light yellow oil.

R_f = 0.42 (heptane/EtOAc = 7:1).

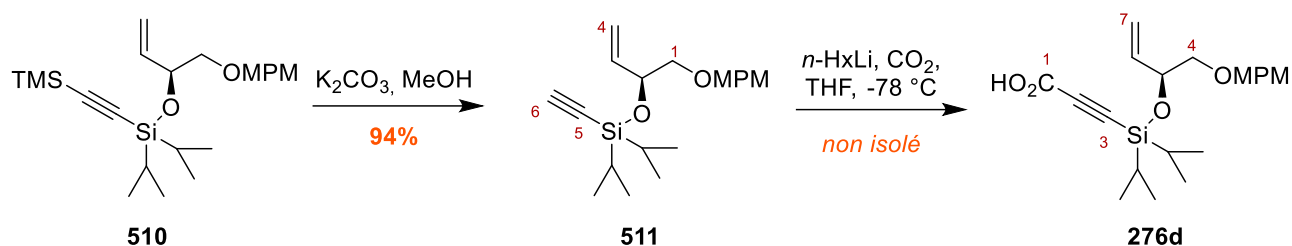
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.87 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 5.89 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.5 Hz, 1H, *H₃*), 5.31 (dt, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, *H_{4a}*), 5.14 (dt, *J* = 10.5, 1.7 Hz, 1H, *H_{4b}*), 4.54-4.45 (m, 3H, *H₅* and *H₂*), 4.31 (s, 2H, *CH₂-PMB*), 3.80 (s, 3H, *CH₃-PMB*), 3.48 (dd, *J* = 9.9, 6.0 Hz, 1H, *H_{1a}*), 3.41 (dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 1H, *H_{1b}*), 0.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 6H, SiH(CH₂CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.75-0.62 (m, 4H, SiH(CH₂CH₃)₂), 0.12 (s, 6H, Si^tBu(CH₃)₂).

(R)-3-(diisopropyl((1-((4-methoxybenzyl)oxy)but-3-en-2-yl)oxy)silyl)prop-2-yn-1-ol (276g)

To a solution of protected alcohol **276b** (149.7 mg, 0.296 mmol, 1 equiv.) in ethanol (1.5 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (22.5 mg, 88.8 μmol , 0.3 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 4 h before the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was diluted in EtOAc and quenched with water. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 4:1) to afford primary alcohol **276g** in 27% yield (29.7 mg) as a colorless oil.

$R_f = 0.15$ (heptane/EtOAc = 4:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.27 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.87 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.90 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.6$ Hz, 1H, H_3), 5.32 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, H_{4a}), 5.15 (dt, $J = 10.5, 1.5$ Hz, 1H, H_{4b}), 4.52 (dddd, $J = 6.0, 5.7, 5.6, 1.7, 1.5$ Hz, 1H, H_2), 4.49 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.24 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H, H_5), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.52 (dd, $J = 9.8, 6.0$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.41 (dd, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 1H, H_{1b}), 1.09-0.98 (m, 12H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$), 1.03-0.84 (m, 2H, $\text{Si}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$).



(S)-ethynyldiisopropyl((1-((4-methoxybenzyl)oxy)but-3-en-2-yl)oxy)silane (511) :

To a solution of trimethylsilylalkyne **510** (185 mg, 0.443 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (4.4 mL) was added K_2CO_3 (61.2 mg, 0.443 mmol, 1.0 equiv.). The white suspension was allowed to stir at room temperature for 1 h before it was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 20:1) to afford terminal alkyne **511** in 94% yield (144 mg) as a colorless oil.

$R_f = 0.24$ (heptane/EtOAc = 20:1).

$[\alpha]_D^{20} = -13.20$ (c 1.00, CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.86 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.91 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.7$ Hz, 1H, H_3), 5.32 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, H_{4a}), 5.16 (dt, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H, H_{4b}), 4.54 (tdt, $J = 5.8, 5.7, 1.7$ Hz, 1H, H_2), 4.50 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.53 (dd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.41 (dd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 1H, H_{1b}), 2.41 (s, 1H, H_6), 1.10-0.96 (m, 14H, $\text{Si}(i\text{-Pr})_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.2, 138.2, 130.6, 129.3, 115.6, 113.8, 95.1, 84.9, 74.2, 73.8, 73.0, 55.3, 17.1, 13.3, 13.1.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3280, 2945, 2866, 2032, 1613, 1513, 1464, 1246, 1086, 1035, 923, 862, 820, 866.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 369.1862, found 369.1848.

(S)-3-(diisopropyl((1-((4-methoxybenzyl)oxy)but-3-en-2-yl)oxy)silyl)propiolic acid (276d) :

To a flame-dried round bottom flask containing compound **511** (137.6 mg, 0.397 mmol, 1.0 equiv.) in THF (4.0 mL) at -78 °C was added $n\text{-HxLi}$ (2.3 M in hexanes, 0.19 mL, 0.437 mmol, 1.1 equiv.) dropwise under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 45 min at this temperature and the flask was purged with CO_2 . Stirring continued for 50 min before the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under *vacuum* to furnish crude product **276d** (169.6 mg, quantitative yield) as a yellow oil which was used in the next step without further purification.

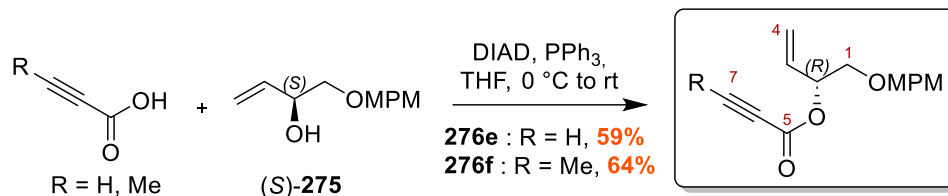
$R_f = 0.33$ (heptane/EtOAc = 1:5 + 0.5% AcOH).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.48-8.85 (br s, 1H, COOH), 7.25 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.86 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.85 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 5.7$ Hz, 1H, H_6), 5.33 (dt, $J = 17.2, 1.7$ Hz, 1H, H_{7a}), 5.16 (dt, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H, H_{7b}), 4.52 (m, 1H, H_5), 4.49 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.79 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.47 (dd, $J = 10.0, 6.2$ Hz, 1H, H_{4a}), 3.43 (dd, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 1H, H_{4b}), 1.09-1.00 (m, 14H, $\text{Si}(i\text{-Pr})_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.2, 157.2, 137.4, 130.3, 129.4, 116.2, 113.8, 97.42, 97.39, 97.36, 88.6, 74.3, 74.1, 73.0, 55.3, 17.1, 17.0, 13.3, 13.1.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2942, 2867, 1699, 1613, 1513, 1463, 1362, 1245, 1085, 1034, 913, 882, 819, 683.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{21}H_{30}O_5SiNa$ $[M+Na]^+$: 413.1760, found 413.1744.



(R)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)but-3-en-2-yl propiolate (276e) :

To a solution of alcohol (S) -**275** (163 mg, 0.744 mmol, 1 equiv.), propiolic acid (96 μ L, 1.49 mmol, 2 equiv.) and triphenylphosphine (394 mg, 1.49 mmol, 2 equiv.) in dry toluene (7.4 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (293 μ L, 1.49 mmol, 2 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 45 min before it was filtered through a thin silica pad (EtOAc), concentrated under *vacuum* and purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 5:1) to afford compound **276e** (115 mg, 59%) as a light yellow oil.

$R_f = 0.31$ (heptane/EtOAc = 3:1).

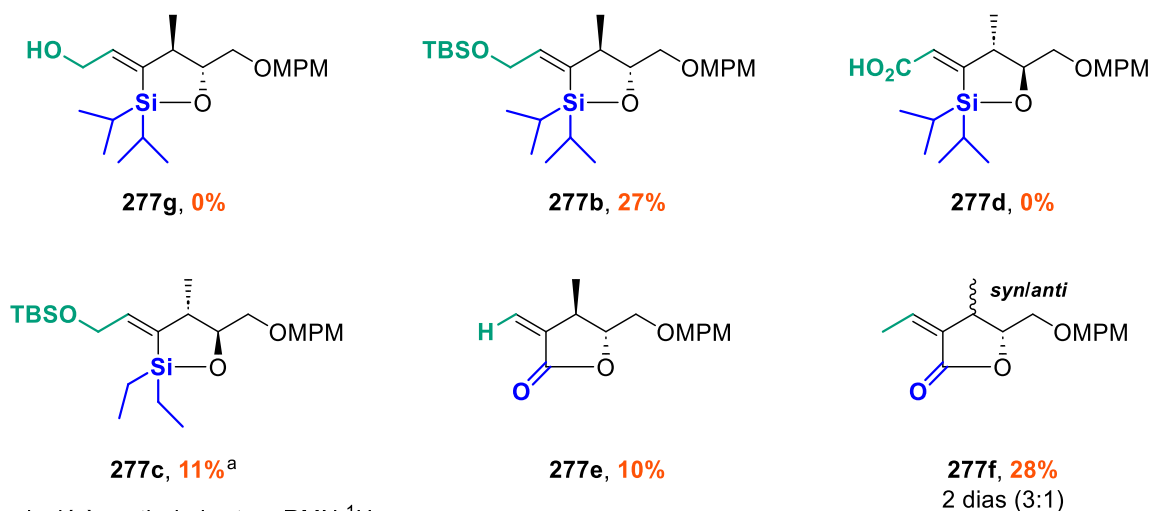
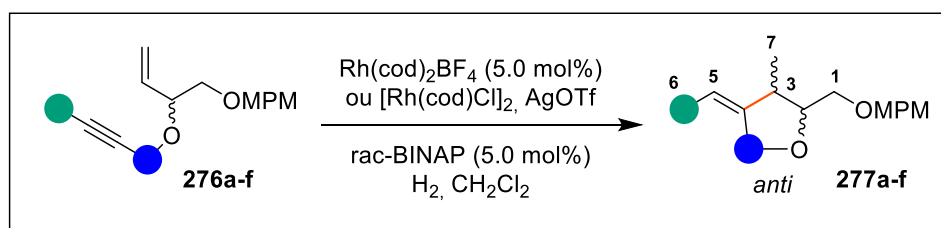
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.25 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.88 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.82 (ddd, $J = 17.3, 10.6, 6.3$ Hz, 1H, H_3), 5.54 (tdt, $J = 6.3, 4.7, 1.1$ Hz, 1H, H_2), 5.38 (dt, $J = 17.3, 1.1$ Hz, 1H, H_{4a}), 5.16 (dt, $J = 10.6, 1.1$ Hz, 1H, H_{4b}), 4.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CH_{2-PMB}), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CH_{2-PMB}), 3.81 (s, 3H, CH_3-PMB), 3.59 (dd, $J = 10.8, 6.3$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.55 (dd, $J = 10.8, 4.6$ Hz, 1H, H_{1b}), 2.90 (s, 1H, H_7).

(R)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)but-3-en-2-yl but-2-ynoate (276f) :

To a solution of alcohol (S) -**275** (69.6 mg, 0.317 mmol, 1 equiv.), but-2-ynoic acid (54.5 mg, 0.63 mmol, 2 equiv.) and triphenylphosphine (168 mg, 0.63 mmol, 2 equiv.) in dry toluene (3.2 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (125 μ L, 0.63 mmol, 2 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 35 min before it was filtered through a thin silica pad (EtOAc), concentrated under *vacuum* and purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 4:1) to afford compound **276f** (56.1 mg, 64%) as a yellow oil.

$R_f = 0.22$ (heptane/EtOAc = 3:1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.25 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.88 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 5.82 (ddd, $J = 17.3, 10.6, 6.3$ Hz, 1H, H_3), 5.52 (tdt, $J = 6.3, 4.7, 1.1$ Hz, 1H, H_2), 5.36 (dt, $J = 17.3, 1.1$ Hz, 1H, H_{4a}), 5.16 (dt, $J = 10.6, 1.1$ Hz, 1H, H_{4b}), 4.52 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CH_{2-PMB}), 4.48 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, CH_{2-PMB}), 3.81 (s, 3H, CH_3-PMB), 3.58 (dd, $J = 10.8, 6.3$ Hz, 1H, H_{1a}), 3.54 (dd, $J = 10.8, 4.6$ Hz, 1H, H_{1b}), 1.99 (s, 3H, H_8).



^a calculé à partir du brut en RMN ¹H

General procedure : In a Schlenk flask were added enynes **276a-f** (1.0 equiv.), Rh(COD)₂OTf or [RhCl(COD)]₂/AgOTf (5 mol%), rac-BINAP (5 mol%) in CH₂Cl₂ (0.1 M) under argon atmosphere. The system was purged with H₂ and the reaction was stirred at this temperature for 1.5-64 h at which time it was filtrated on a short silica pad (EtOAc). Preparative HPLC purification (heptane/EtOAc) afforded the expected products **277a-f** as colorless oils.

(4*S*,5*R*,*Z*)-3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethylidene)-2,2-diisopropyl-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-4-methyl-1,2-oxasilolane (277b) :

R_f = 0.38 (heptane/EtOAc = 7:1).

[α]_D²⁰ = +18.90 (c 1.00, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.87 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.14 (td, *J* = 6.4, 2.7 Hz, 1H, *H₅*), 4.56 (s, 2H, *CH_{2-PMB}*), 4.14 (ddd, *J* = 12.2, 6.4, 2.0 Hz, 1H, *H_{6a}*), 4.10 (ddd, *J* = 12.2, 6.4, 2.0 Hz, 1H, *H_{6b}*), 3.80 (s, 3H, *CH_{3-PMB}*), 3.64 (ddd, *J* = 9.2, 5.5, 3.1 Hz, 1H, *H₂*), 3.60 (dd, *J* = 10.2, 3.1 Hz, 1H, *H_{1a}*), 3.49 (dd, *J* = 10.2, 5.5 Hz, 1H, *H_{1b}*), 2.31 (dq, *J* = 9.2, 6.5, 2.7 Hz, 1H, *H₃*), 1.10-0.95 (m, 14H, Si(*i*-Pr)₂), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, *H₇*), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.1, 142.6, 137.1, 130.7, 129.2, 113.7, 83.0, 73.3, 73.0, 65.8, 55.3, 42.4, 26.0, 18.4, 17.7, 17.4, 17.33, 17.25, 15.6, 13.3, 12.4, -5.078, -5.085.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2931, 2863, 1693, 1606, 1513, 1463, 1250, 1076, 1036, 833, 777, 669.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₇H₄₈O₄Si₂Na [M+Na]⁺: 515.2989, found 515.2967.

(4*R*,5*R*)-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-4-methyl-3-methylenedihydrofuran-2(3*H*)-one (277e)

R_f = 0.38 (heptane/EtOAc = 1:1).

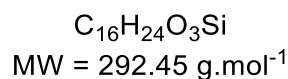
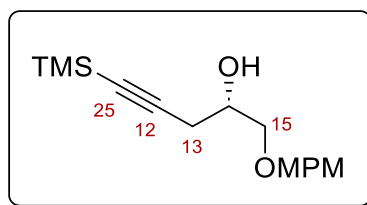
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.88 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.24 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, *H_{5a}*), 5.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, *H_{5b}*), 4.52 (s, 2H, *CH_{2-PMB}*), 4.15 (ddd, *J* = 6.3, 4.5, 3.9 Hz, 1H, *H₂*), 3.81 (s, 3H, *CH_{3-PMB}*), 3.66 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H, *H_{1a}*), 3.61 (dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, 1H, *H_{1b}*), 2.95 (qdt, *J* = 6.8, 6.3, 3.0 Hz, 1H, *H₄*), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H₇*).

(5*R*,*Z*)-3-ethylidene-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-4-methyldihydrofuran-2(3*H*)-one (277f)

Description of the major diastereomer.

R_f = 0.08 (heptane/EtOAc = 3:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.88 (m, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H_{Ar}*), 6.18 (qd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 1H, *H₅*), 4.52 (s, 2H, *CH_{2-PMB}*), 4.09 (ddd, *J* = 6.7, 4.8, 4.0 Hz, 1H, *H₂*), 3.81 (s, 3H, *CH_{3-PMB}*), 3.62 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H, *H_{1a}*), 3.58 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H, *H_{1b}*), 2.86 (qddd, *J* = 6.8, 6.7, 2.5, 2.4 Hz, 1H, *H₄*), 2.18 (dd, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 3H, *H₆*), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H₇*).

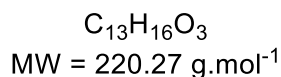
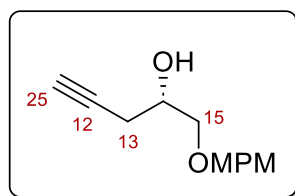
(S)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-(trimethylsilyl)pent-4-yn-2-ol (292)

To a solution of trimethylsilylacetylene (14.3 mL, 103 mmol, 1.7 equiv.) in THF (120 mL) was added *n*-HxLi (2.3 M in hexanes, 45.0 mL, 103 mmol, 1.7 equiv.) at -78 °C dropwise. The solution was stirred for 30 min while warming slowly to 0 °C at which time it was cooled to -78 °C. The reaction mixture was treated with epoxide (**S**)-**280** (11.8 g, 60.8 mmol, 1.0 equiv.) in THF (55 mL) followed by the addition BF₃·OEt₂ (12.8 mL, 103 mmol, 1.7 equiv.). The yellow solution was stirred for 4 h at -78 °C, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The brown crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc, 2:1) affording homopropargylic alcohol **292** in quantitative yield (18.48 g) as an orange oil. Enantiomeric excess was determined to be 94% ee by the Mosher's method. The other spectral data were identical with those reported in the literature.²⁵⁸

R_f = 0.29 (heptane/EtOAc = 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 4.50 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 3.93 (dddd, *J* = 6.9, 6.6, 6.0, 4.5, 4.0 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.81 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.58 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H, *H*_{15a}), 3.46 (dd, *J* = 9.6, 6.6 Hz, 1H, *H*_{15b}), 2.51 (dd, *J* = 16.8, 6.0 Hz, 1H, *H*_{13a}), 2.47 (dd, *J* = 16.8, 6.9 Hz, 1H, *H*_{13b}), 2.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, OH), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

²⁵⁸ B. M. Trost, M. R. Machacek, B. D. Faulk, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6745–6754.

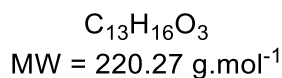
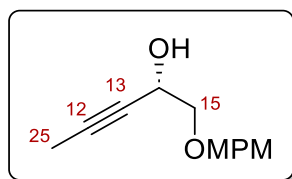
(S)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)pent-4-yn-2-ol (293)

To a solution of trimethylsilylalkyne **292** (18.5 g, 60.8 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (203 mL) was added K_2CO_3 (25.2 g, 182 mmol, 3.0 equiv.). The suspension was allowed to stir at room temperature for 2 h before it was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude terminal alkyne **293** (12.2 g, brown oil) obtained was used in the next step without further purification. The spectral data matched reported values.²⁵⁹

$R_f = 0.33$ (heptane/EtOAc = 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 4.50 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.00-3.92 (m, 1H, H_{14}), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.59 (dd, $J = 9.5, 3.9$ Hz, 1H, H_{15a}), 3.48 (dd, $J = 9.5, 6.7$ Hz, 1H, H_{15b}), 2.46-2.41 (m, 3H, H_{13a}, H_{13b} and OH), 2.02 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_{25}).

²⁵⁹ R. J. Maguire, S. P. Munt, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2853–2864.

(S)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)pent-3-yn-2-ol (294)

To a dimethyl sulfoxide (75 mL) solution of crude terminal alkyne **293** (12.2 g, 1.0 equiv.) was added a suspension of potassium tert-butoxide (12.4 g, 111 mmol, 2.0 equiv.) in dimethyl sulfoxide (110 mL). The reaction was stirred at ambient temperature for 2 h before it was quenched with saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic fractions were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc, 2:1) to afford propargylic alcohol **294** (10.5 g, 78% yield over two steps) as a yellow oil.

R_f = 0.34 (heptane/EtOAc = 1:1).

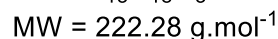
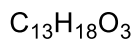
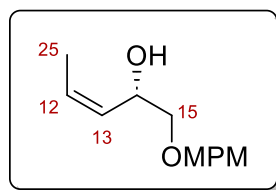
[α]_D²⁰ = +7.37 (*c* 1.09, CH_2Cl_2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.29-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 6.91-6.86 (m, 2H, H_{Ar}), 4.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.51 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.54-4.48 (m, 1H, H_{14}), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.58 (dd, $J = 9.8, 3.5$ Hz, 1H, H_{15a}), 3.49 (dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 1H, H_{15b}), 2.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 1.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H, H_{25}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.5, 129.9, 129.6, 114.0, 82.1, 73.7, 73.1, 61.9, 55.4, 3.7.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3416, 2918, 2861, 2240, 1611, 1512, 1244, 1174, 1101, 1031, 817.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 243.0997, found 243.0985.

(*S,Z*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)pent-3-en-2-ol (295)

To a suspension of Zn powder (372 mg, 5.69 mmol, 23.3 equiv.) in *i*-PrOH (1.4 mL) was added 1,2-dibromoethane (47 μL , 0.537 mmol, 2.2 equiv.). The resulting mixture was heated at reflux for 15 min at which time it was cooled to 0 °C. The suspension was then treated slowly with a solution of CuCl (72 mg, 0.733 mmol, 3.0 equiv.) and LiBr (112 mg, 1.29 mmol, 5.3 equiv.) in THF (1.4 mL) previously prepared. After 20 min heating at reflux, a solution of propargylic alcohol **294** (54 mg, 0.244 mmol, 1.0 equiv.) in *i*-PrOH (1.0 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred 18 h at reflux before it was filtered through a thin silica pad (EtOAc). After partial removal of the solvent under reduced pressure, the filtrate was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic fractions were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under *vacuum* to afford crude allylic alcohol **295** (60 mg, *Z/E* = 93/7) as a yellow oil.

$R_f = 0.34$ (heptane/EtOAc = 1:1).

$[\alpha]_D^{20} = +35.50$ (*c* 1.00, CH_2Cl_2).

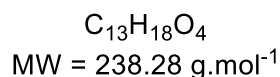
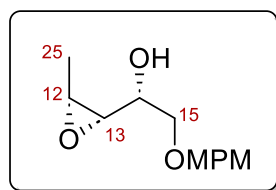
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.30-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 6.91-6.86 (m, 2H, H_{Ar}), 5.65 (dq, $J = 11.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, H_{12}), 5.37 (ddq, $J = 11.0, 8.4, 1.8$ Hz, 1H, H_{13}), 4.69 (dddd, $J = 8.5, 8.4, 3.3, 1.1, 1.0$ Hz, 1H, H_{14}), 4.52 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.44 (dd, $J = 9.7, 3.3$ Hz, 1H, H_{15a}), 3.35 (dd, $J = 9.7, 8.5$ Hz, 1H, H_{15b}), 2.61 (br s, 1H, OH), 1.68 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 3H, H_{25}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.5, 130.0, 129.6, 128.75, 128.65, 114.0, 73.5, 73.2, 66.8, 55.4, 13.6.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3429, 3015, 2912, 2857, 1612, 1512, 1244, 1174, 1074, 1032, 817, 714.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 245.1154, found 245.1146.

(R)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)-1-((2S,3R)-3-methyloxiran-2-yl)ethan-1-ol (297)



A flask open to air was charged with crude allylic alcohol **295** (60 mg, *Z/E* = 93/7, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.8 mL) followed by the addition of *m*-CPBA (110 mg, 0.488 mmol, 2.0 equiv.) at 0 °C. After 3 h of stirring at 0 °C, the reaction mixture was quenched with aqueous K₂CO₃ (1 M) and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:1) to furnish epoxy alcohol **297** (46 mg, 79% combined yield, 2 steps) as a yellow oil and a pair of inseparable diastereomers (*syn/anti* = 7.3/1.0). Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.33 (heptane/EtOAc = 1:2).

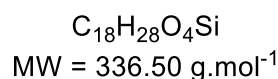
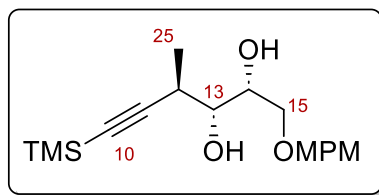
[α]_D²⁰ = +14.30 (*c* 1.00, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.29-7.23 (m, 2H, *H_{Ar}*), 6.91-6.86 (m, 2H, *H_{Ar}*), 4.51 (s, 2H, *CH_{2-PMB}*), 3.80 (s, 3H, *CH_{3-PMB}*), 3.70 (dt, *J* = 7.4, 5.5 Hz, 1H, *H₁₄*), 3.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, *H₁₅*), 3.12 (qd, *J* = 5.7, 4.4 Hz, 1H, *H₁₂*), 2.97 (dd, *J* = 7.4, 4.4 Hz, 1H, *H₁₃*), 2.68 (br s, 1H, OH), 1.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, *H₂₅*).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4, 129.9, 129.5, 113.9, 73.3, 71.2, 69.1, 58.2, 55.4, 52.9, 14.0.

IR (neat) *v* (cm⁻¹) 3429, 2931, 2860, 1612, 1512, 1460, 1244, 1174, 1085, 1032, 818, 754.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: 261.1103, found 261.1094.

(2R,3R,4R)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-yne-2,3-diol ((anti,syn)-298)

In a flame-dried flask, *n*-HxLi (2.3 M in hexanes, 5.16 mL, 11.9 mmol, 4.0 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of trimethylsilylacetylene (1.65 mL, 11.9 mmol, 4.0 equiv.) in toluene (25 mL) at -78 °C and stirred for 30 min. The mixture was then allowed to warm to 0 °C and stirring continued for an additional 15 min. Et₂AlCl (1.0 M in hexanes, 11.9 mL, 11.9 mmol, 4.0 equiv.) was added to the reaction and stirred for 30 min at 0 °C before the addition of a solution of epoxy alcohol **297** (708 g, 2.97 mmol, 1.0 equiv., mixture of 2 diastereomers, syn/anti = 7/1) in toluene (5 mL) at -20 °C. Stirring continued at this temperature for 15 h and the resulting white slurry was allowed to warm to room temperature by removal of the cooling bath. The reaction was quenched slowly with aqueous HCl (1 M) and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic fractions were washed with saturated aqueous NaHCO₃ followed by saturated aqueous NaCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:1) to afford 779 mg (78%) of the title compound (*anti,syn*)-**298** as a clear, yellow oil. The reaction also formed 14% of diastereomer (*anti,anti*)-**298** (crude NMR ratio (*anti,syn*)/(*anti,anti*) : 5.9/1.0).

R_f = 0.31 (heptane/EtOAc = 1:1).

[α]_D²⁰ = +19.70 (*c* 1.00, CH₂Cl₂).

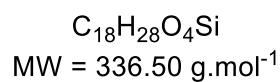
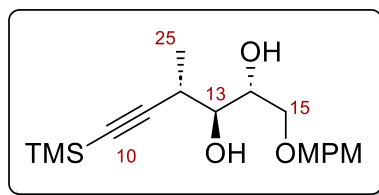
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.28-7.23 (m, 2H, *H*_{A7}), 6.90-6.86 (m, 2H, *H*_{A7}), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, *CH*_{2-*PMB*}), 4.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, *CH*_{2-*PMB*}), 3.87 (dddd, *J* = 6.0, 5.3, 4.7, 3.4 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.81 (s, 3H, *CH*_{3-*PMB*}), 3.59 (dd, *J* = 9.8, 4.7 Hz, 1H, *H*_{15a}), 3.55 (dd, *J* = 9.8, 6.0 Hz, 1H, *H*_{15b}), 3.50 (ddd, *J* = 5.7, 5.4, 3.4 Hz, 1H, *H*₁₃), 2.75 (qd, *J* = 7.0, 5.4 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, *C*₁₄-OH), 2.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, *C*₁₃-OH), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.5, 130.0, 129.6, 114.0, 107.8, 88.0, 73.8, 73.4, 71.7, 71.1, 55.4, 31.3, 17.4, 0.2.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3434, 2957, 2902, 2164, 1612, 1513, 1460, 1246, 1088, 1034, 837, 758.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₈O₄SiNa [M+Na]⁺: 359.1655, found 359.1649.

(2*R*,3*R*,4*R*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-5-yne-2,3-diol ((*anti*,*anti*)-298**)**



R_f = 0.42 (heptane/EtOAc = 1:1).

[α]_D²⁰ = -3.83 (*c* 0.97, CH₂Cl₂).

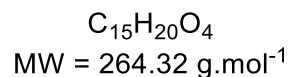
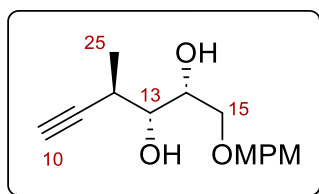
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.28-7.23 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.90-6.86 (m, 2H, *H*_{Ar}), 4.50 (s, 2H, CH₂-PMB), 3.80 (s, 3H, CH₃-PMB), 3.74 (dddd, *J* = 7.9, 7.3, 5.4, 3.3 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.74 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H, *H*_{15a}), 3.63 (dd, *J* = 10.3, 7.0 Hz, 1H, *H*_{15b}), 3.37 (ddd, *J* = 9.4, 7.7, 2.8 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.03 (qd, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.57 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, C₁₄-OH), 2.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, C₁₃-OH), 1.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.5, 130.0, 129.6, 114.0, 106.5, 88.5, 74.7, 73.3, 71.9, 71.4, 55.4, 30.2, 18.1, 0.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3456, 2958, 2164, 1612, 1513, 1247, 1034, 838, 759.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₂₈O₄SiNa [M+Na]⁺: 359.1655, found 359.1638.

(2*R*,3*R*,4*R*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylhex-5-yne-2,3-diol (299)



To a solution of trimethylsilylalkyne (*anti,syn*)-**298** (3.37 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (88 mL) was added K₂CO₃ (4.16 g, 30.1 mmol, 3.0 equiv.). The suspension was allowed to stir at room temperature for 1.5 h before it was quenched with saturated NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under vacuum. The crude terminal alkyne **299** (2.89 g, yellow oil) obtained was used in the next step without further purification.

R_f = 0.32 (heptane/EtOAc = 1:2).

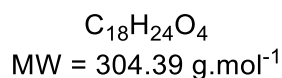
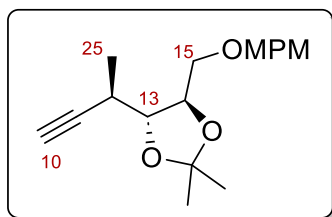
[α]_D²⁰ = +16.90 (c 1.00, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.27-7.23 (m, 2H, *H*_{Ar}), 6.92-6.84 (m, 2H, *H*_{Ar}), 4.52 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_{2-PMB}), 4.47 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH_{2-PMB}), 3.90-3.84 (m, 1H, *H*₁₄), 3.81 (s, 3H, CH_{3-PMB}), 3.61 (dd, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H, *H*_{15a}), 3.57 (dd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, 1H, *H*_{15b}), 3.53 (m, 1H, *H*₁₃), 2.72 (qdd, *J* = 7.1, 5.3, 2.5 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, C₁₄-OH), 2.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, C₁₃-OH), 2.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, *H*₁₀), 1.26 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, *H*₂₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.5, 129.9, 129.6, 114.0, 85.5, 74.2, 73.4, 71.8, 71.0, 70.7, 55.4, 29.8, 17.4.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3421, 3290, 2928, 2873, 1612, 1513, 1247, 1174, 1088, 1033, 822.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₀O₄Na [M+Na]⁺: 287.1259, found 287.1256.

(4*R*,5*R*)-4-((*R*)-but-3-yn-2-yl)-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (301)

To a solution of crude alkyne **299** (2.89 g, 1.0 equiv.) in acetone (80 mL) at 0 °C were added 2,2-dimethoxypropane (3.8 mL, 30.1 mmol, 3.0 equiv.) followed by a solution of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (381 mg, 2.0 mmol, 0.2 equiv.) in acetone (25 mL). After 20 min of stirring at 0 °C, the orange reaction was quenched with NEt_3 (1.1 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The mixture was diluted with water and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic fractions were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc, 6:1) to give 2.79 g (91% yield over two steps) of acetonide **301** as a colorless oil.

R_f = 0.32 (heptane/EtOAc = 4:1).

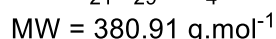
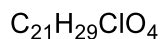
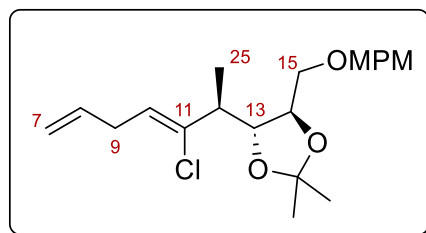
[α]_D²⁰ = +23.50 (c 1.00, CH_2Cl_2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.29-7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 6.90-6.84 (m, 2H, H_{Ar}), 4.54 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.50 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.16 (ddd, $J = 8.0, 5.4, 4.4$ Hz, 1H, H_{14}), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.78 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H, H_{13}), 3.61 (dd, $J = 10.5, 4.4$ Hz, 1H, H_{15a}), 3.57 (dd, $J = 10.5, 5.4$ Hz, 1H, H_{15b}), 2.70 (qdd, $J = 7.1, 4.0, 2.5$ Hz, 1H, H_{12}), 2.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_{10}), 1.45 (s, 3H, H_{isop}), 1.42 (s, 3H, H_{isop}), 1.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{25}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.4, 130.2, 129.5, 113.9, 109.5, 84.8, 80.3, 77.8, 73.3, 70.7, 70.6, 55.4, 28.7, 27.4, 27.2, 17.5.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3289, 2986, 2936, 1586, 1613, 1513, 1457, 1244, 1172, 1077, 1034, 815.

HRMS (ESI) m/z , calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 327.1572, found 327.1568.

(4*R*,5*R*)-4-((*S*,*Z*)-3-chlorohepta-3,6-dien-2-yl)-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (302)

To a round bottom flame-dried flask containing $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (297 mg, 0.736 mmol, 7 mol%) and NaHCO_3 (4.42 g, 52.6 mmol, 5.0 equiv.) was added allyl chloride (43.7 mL, 0.526 mol, 50 equiv.). The resulting solution was stirred for 15 min at room temperature. A solution of alkyne **301** (3.20 g, 10.5 mmol, 1.0 equiv.) in THF (10.5 mL) was added dropwise via a syringe pump over 90 min at room temperature. After the addition, the reaction mixture was allowed to stir for an additional 30 min before it was filtered and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc, 7:1) followed by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 7:1) to afford (*Z*)-vinyl chloride **302** (3.42 g, 86% yield, colorless oil) as a well as compound **305** (128.5 mg, 3%, pink oil).

$R_f = 0.27$ (heptane/EtOAc = 5:1).

$[\alpha]_D^{20} = +22.70$ (c 1.00, CH_2Cl_2).

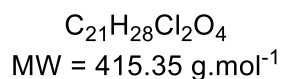
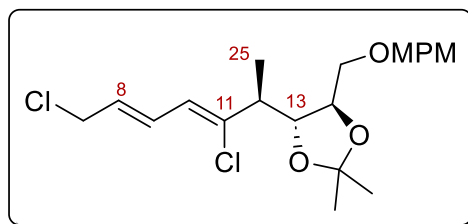
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.28-7.24 (m, 2H, H_{Ar}), 6.90-6.85 (m, 2H, H_{Ar}), 5.79 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.1$ Hz, 1H, H_8), 5.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{10}), 5.08 (ddt, $J = 17.1, 1.8, 1.7$ Hz, 1H, H_{7a}), 5.01 (ddt, $J = 10.1, 1.7, 1.3$ Hz, 1H, H_{7b}), 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.03 (ddd, $J = 7.1, 5.9, 3.9$ Hz, 1H, H_{14}), 3.95 (dd, $J = 7.4, 7.1$ Hz, 1H, H_{13}), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.53 (dd, $J = 10.4, 3.9$ Hz, 1H, H_{15a}), 3.49 (dd, $J = 10.4, 5.9$ Hz, 1H, H_{15b}), 2.93 (m, 2H, H_9), 2.67 (dq, $J = 7.4, 6.9$ Hz, 1H, H_{12}), 1.40 (s, 3H, H_{isop}), 1.39 (s, 3H, H_{isop}), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{25}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3, 137.0, 135.2, 130.2, 129.4, 124.3, 115.5, 113.9, 109.5, 79.0, 78.6, 73.2, 71.4, 55.4, 46.4, 32.6, 27.48, 27.46, 15.2.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2985, 2935, 1613, 1513, 1457, 1245, 1172, 1084, 1035, 913, 818

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_4^{35}\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 403.1652, found 403.1646.

(4*R*,5*R*)-4-((*S*,3*Z*,5*E*)-3,7-dichlorohepta-3,5-dien-2-yl)-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (305)



R_f = 0.18 (heptane/EtOAc = 7:1).

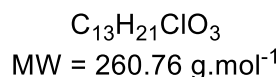
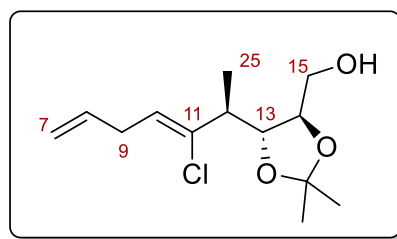
[α]_D²⁰ = +21.17 (c 1.11, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.65 (ddt, *J* = 15.1, 10.3, 1.0 Hz, 1H, *H*₉), 6.17 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.86 (dt, *J* = 15.1, 7.3 Hz, 1H, *H*₈), 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-PMB), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH₂-PMB), 4.14 (dd, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 2H, *H*₇), 4.02 (ddd, *J* = 7.1, 5.6, 4.1 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.95 (dd, *J* = 7.4, 7.1 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.81 (s, 3H, CH₃-PMB), 3.54 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H, *H*_{15a}), 3.51 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz, 1H, *H*_{15b}), 2.67 (dq, *J* = 7.4, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 1.39 (s, 6H, *H*_{isop}), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4, 139.1, 130.2, 130.1, 129.5, 124.8, 113.9, 109.6, 79.3, 78.7, 73.2, 71.3, 55.4, 46.9, 45.1, 27.4, 15.4.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2985, 2935, 1612, 1513, 1456, 1370, 1244, 1172, 1080, 1034, 968, 817, 677.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₈O₄³⁵Cl₂Na [M+Na]⁺: 437.1262, found 437.1253.

((4*R*,5*R*)-5-((*S*,*Z*)-3-chlorohepta-3,6-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanol (306)

To a solution of **302** (3.71 g, 9.74 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (73 mL) and phosphate buffer (pH = 7.0, 24 mL) was added 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (2.87 g, 12.66 mmol, 1.3 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred 5 h at this temperature before it was quenched with 10% aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and aqueous K_2CO_3 (1 M). The mixture was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with aqueous K_2CO_3 (1 M), dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc, 2:1) followed by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3:2) to furnish primary alcohol **306** (2.17 g, 85% yield) as a colorless oil.

$R_f = 0.23$ (heptane/EtOAc = 2:1).

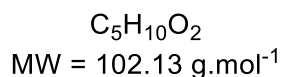
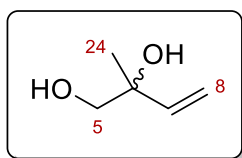
$[\alpha]_D^{20} = +36.57$ (c 1.23, CH_2Cl_2).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.81 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 6.1$ Hz, 1H, H_8), 5.62 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{10}), 5.09 (ddt, $J = 17.2, 1.8, 1.7$ Hz, 1H, H_{7a}), 5.02 (ddt, $J = 10.1, 1.7, 1.5$ Hz, 1H, H_{7b}), 4.03 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H, H_{13}), 3.96 (ddd, $J = 7.4, 5.3, 2.9$ Hz, 1H, H_{14}), 3.78 (ddd, $J = 11.9, 6.2, 2.9$ Hz, 1H, H_{15a}), 3.61 (ddd, $J = 11.9, 6.6, 5.3$ Hz, 1H, H_{15b}), 2.97 (dddd, $J = 7.0, 6.1, 1.8, 1.5$ Hz, 2H, H_9), 2.70 (dq, $J = 7.4, 6.9$ Hz, 1H, H_{12}), 1.90 (dd, $J = 6.6, 6.2$ Hz, 1H, OH), 1.42 (s, 3H, H_{isop}), 1.40 (s, 3H, H_{isop}), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{25}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136.8, 135.2, 124.4, 115.6, 109.3, 79.7, 77.9, 63.7, 46.3, 32.7, 27.5, 27.4, 15.1.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3441, 2984, 2936, 1639, 1455, 1371, 1245, 1213, 1164, 1049, 909, 852.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_3^{35}\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 283.1077, found 283.1072.

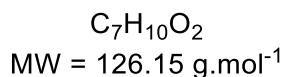
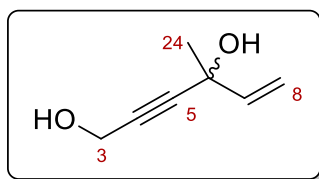
2-methylbut-3-ene-1,2-diol (310a)

To a hydroxyacetone (0.94 mL, 13.2 mmol, 1.0 equiv.) is added a solution of vinylmagnesium bromide (33 mL, 32.9 mmol, 2.5 equiv.) in THF (44 mL) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was then stirred for 40 min. The reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by *vacuum* distillation to afford allylic alcohol **310a** (1.013 g, 75%) as a colorless oil.

$R_f = 0.26$ (heptane/EtOAc = 1:2).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.90 (dd, $J = 17.4, 10.8$ Hz, 1H, H_7), 5.35 (dd, $J = 17.4, 0.7$ Hz, 1H, H_{8a}), 5.20 (d, $J = 10.8, 0.7$ Hz, 1H, H_{8b}), 3.52 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_{5a}), 3.45 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H_{5b}), 1.93 (s, 2H, OH), 1.28 (s, 3H, H_{24}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 142.0, 114.4, 73.8, 69.7, 24.0.

4-methylhex-5-en-2-yne-1,4-diol (315)

To a solution of alkyne **271c** (500 μL , 3.56 mmol, 1 equiv.) in THF (15 mL) was added *n*-HxLi (2.3 M in hexanes, 1.55 mL, 3.56 mmol, 1 equiv.) at 0 °C. The reaction was stirred for 15 min before it was cooled down to -80 °C and methylvinylketone (293 μL , 3.56 mmol, 1 equiv) was added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature slowly and was stirred for 45 min at which time it was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3/1) to give the corresponding protected primary alcohol (623 mg, 83%).

This alcohol (623 mg, 2.963 mmol, 1 equiv.) was diluted in methanol (30 mL) and PPTS (37.1 mg, 0.148 mmol, 5 mol%) was added at room temperature. After 7.5 h of stirred the mixture was cooled down to 4 °C and stirring continued for an additional 17 h. The reaction was then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2/3) to give diol **315** (256.6 mg, 69%).

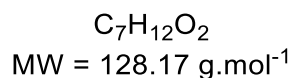
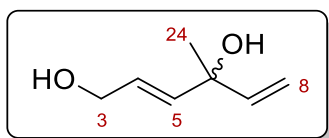
R_f = 0.30 (heptane/EtOAc = 2:3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.98 (dd, $J = 17.1, 10.3$ Hz, 1H, H_7), 5.50 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H_{8a}), 5.14 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H_{8b}), 4.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_3), 2.31 (br s, 1H, OH), 1.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, OH), 1.57 (s, 3H, H_{24}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 141.8, 113.9, 87.7, 83.1, 68.3, 50.9, 30.0.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3307, 2985, 1407, 1366, 1189, 1081, 1048, 990, 920, 732.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 149.0578, found 149.0571.

(E)-4-methylhexa-2,5-diene-1,4-diol (512)

To a solution of propargyl alcohol **315** (164.0 mg, 1.30 mmol, 1.0 equiv.) in THF (13 mL) was added a solution of Red-Al (60% in toluene, 0.85 mL, 2.60 mmol, 2.0 equiv.) dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 15 min at 0 °C before it was warmed to room temperature. Stirring continued for an additional 15 min at which time the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum* to furnish crude (*E*)-allylic alcohol **512** (157.8 mg, 95%) as a yellow oil which was used in the next step without further purification.

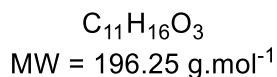
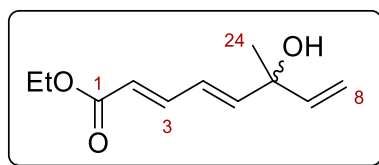
R_f = 0.19 (heptane/EtOAc = 2:3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.97 (dd, $J = 17.3, 10.6$ Hz, 1H, H_7), 5.88 (dt, $J = 15.7, 4.1$ Hz, 1H, H_4), 5.83 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_5), 5.26 (dd, $J = 17.3, 1.0$ Hz, 1H, H_{8a}), 5.09 (d, $J = 10.6, 1.0$ Hz, 1H, H_{8b}), 4.18 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H, H_3), 1.67 (br s, 1H, OH), 1.46 (br s, 1H, OH), 1.40 (s, 3H, H_{24}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 143.8, 136.9, 127.5, 112.4, 730., 62.7, 27.8.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3318, 2977, 2868, 1410, 1366, 1079, 973, 920.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 151.0735, found 151.0729.

Ethyl (2*E*,4*E*)-6-hydroxy-6-methylocta-2,4,7-trienoate (314a)

To a solution of alcohol **512** (87.5 mg, 0.683 mmol, 1 equiv.) and Et₃N (1.24 ml, 8.88 mmol, 13 equiv.) in CH₂Cl₂ (4.5 mL) was added a solution of SO₃•pyridine (325 mg, 20.5 mmol, 30 equiv.) in DMSO (2.5 mL) at room temperature. The reaction was stirred for 30 min at which point it was poured into 0.5 M HCl and extracted with ether. The organic solution was dried over anhydrous Na₂SO₄ and passed through a silica-gel pad using ether as eluent and the solvent was gently removed under a controlled *vacuum* to give crude aldehyde **313a**. This crude was taken in an aqueous solution of K₂CO₃ (6 M, 3.0 mL) then triethylphosphonoacetate (164 μL, 0.819 mmol, 1.2 equiv.) was added. 2 hours later, the reaction mixture was quenched with water, extracted with EtOAc, and the organic phase was passed through a silica-gel pad using EtOAc as solvent. HPLC purification (Heptane / EtOAc : 2/1) led to isolate pure ester **314a** (28.1 mg, 21 % over two steps).

R_f = 0.30 (heptane/EtOAc = 2/1).

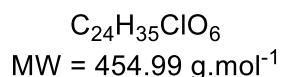
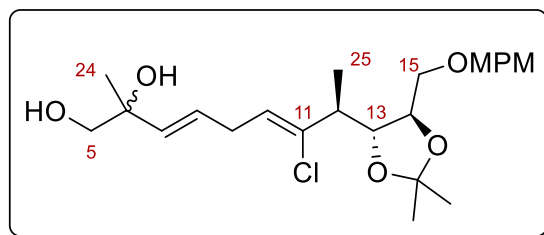
¹H NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.29 (dd, *J* = 15.3, 11.1 Hz, 1H, *H*₃), 6.41 (dd, *J* = 15.4, 11.1 Hz, 1H, *H*₄), 6.18 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, *H*₅), 5.97 (dd, *J* = 17.3, 10.6 Hz, 1H, *H*₇), 5.90 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₂), 5.28 (dd, *J* = 17.3, 0.8 Hz, 1H, *H*_{8a}), 5.13 (d, *J* = 10.6, 0.8 Hz, 1H, *H*_{8b}), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.90 (br s, 1H, OH), 1.44 (s, 3H, *H*₂₄), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.1, 147.2, 144.0, 142.9, 125.7, 121.8, 113.3, 73.4, 60.5, 27.9, 14.4.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3435, 2979, 1695, 1640, 1617, 1368, 1321, 1241, 1143, 1038.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₁H₁₆O₃Na [M+Na]⁺: 219.0997, found 219.0993.

(3E,6Z,8S)-7-chloro-8-((4R,5R)-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylnona-3,6-diene-1,2-diol (310b)

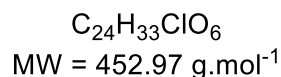
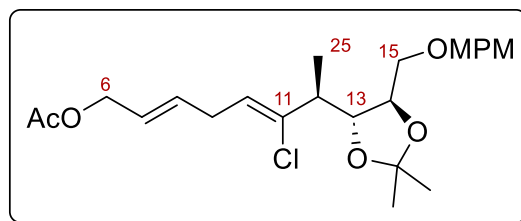


Diene **302** (103.6 mg, 0.272 mmol, 1 equiv), allylic alcohol **310a** (83.3 mg, 0.816 mmol, 3 equiv.) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (8.5 mg, 13.6 μ mol, 5 mol%) were dissolved in CH_2Cl_2 (0.54 mL) and refluxed under argon for 18h. The crude was filtered through a thin silica pad (EtOAc), concentrated under reduced pressure and purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:5) to afford a mixture of allylic alcohol **310a** and compound **310b** (1.27:1.00, **310a:310b**, 113.7 mg in total, 72% calculated yield for **310b**) as an orange oil.

R_f = 0.33 (heptane/EtOAc = 1:3).

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.73 (dtd, J = 15.5, 6.2, 2.3 Hz, 1H, H_8), 5.59 (tt, J = 7.1, 0.9 Hz, 1H, H_{10}), 5.56 (dt, J = 15.5, 1.4 Hz, 1H, H_7), 4.56 (d, J = 11.9 Hz, 1H, CH_{2-PMB}), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H, CH_{2-PMB}), 4.02 (ddd, J = 6.9, 5.9, 3.8 Hz, 1H, H_{14}), 3.93 (dd, J = 7.1, 7.0 Hz, 1H, H_{13}), 3.81 (s, 3H, CH_{3-PMB}), 3.56-3.36 (m, 4H, H_5 and H_{15}), 3.00-2.86 (m, 2H, H_9), 2.66 (dq, J = 7.1, 7.0 Hz, 1H, H_{12}), 1.39 (s, 3H, H_{isop}), 1.28 (s, 3H, H_{isop}), 1.25 (s, 3H, H_{24}), 1.08 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{25}).

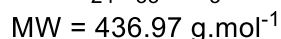
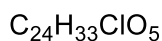
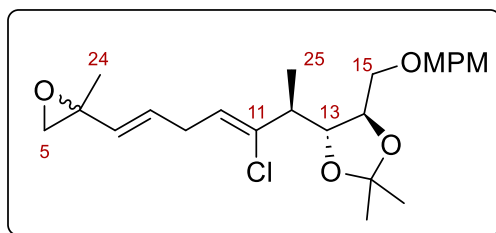
(*S,2E,5Z*)-6-chloro-7-(((4*R,5R*)-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)octa-2,5-dien-1-yl acetate (309b**)**



Diene **302** (34 mg, 89.3 μ mol, 1 equiv), *cis*-2-butène-1,4-diol diacétate **309a** (42 μ L, 0.268 mmol, 3 equiv.) and Grubbs II catalyst (3.8 mg, 4.46 μ mol, 5 mol%) were dissolved in CH₂Cl₂ (0.9 mL) and refluxed under argon for 50 min. The crude was filtered through a thin silica pad (EtOAc), concentrated under reduced pressure and purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3/1) to afford a mixture of diacetate **309a** and compound **309b** (0.24/1.00, **309a/309b**, 62.5 mg in total) as a yellow oil.

R_f = 0.24 (heptane/EtOAc = 3/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.79-5.59 (m, 2H, *H*₇ and *H*₈), 5.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.60-4.56 (m, 2H, *H*₆), 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH_{2-PMB}), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH_{2-PMB}), 4.03 (ddd, *J* = 7.0, 5.7, 3.8 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.81 (s, 3H, CH_{3-PMB}), 3.55-3.47 (m, 2H, *H*₁₅), 2.97-2.91 (m, 2H, *H*₉), 2.65 (dq, *J* = 7.4, 7.0 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.07 (s, 1H, OC(O)CH₃), 1.40 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.39 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *H*₂₅).

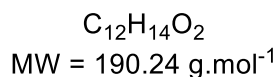
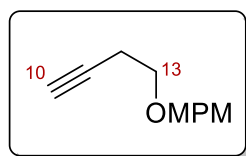
(4R,5R)-4-((2S,3Z,6E)-3-chloro-7-(2-methyloxiran-2-yl)hepta-3,6-dien-2-yl)-5-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (312b)

To a solution of diol **310b** (0.109 mmol, 1 equiv) in pyridine (0.73 mL) were added methanesulfonyl chloride (18.7 μL , 0.240 mmol, 2.2 equiv.) and DMAP (0.14 mg, 1.09 μmol , 1 mol%) at room temperature. The reaction was stirred for 30 min at which point it was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic fractions were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to give the corresponding crude mesylate (79.4 mg) as a colorless oil.

To a solution of crude mesylate (79.4, 1.0 equiv.) in MeOH (4.6 mL) was added K_2CO_3 (132.2 mg, 0.459 mmol, 4.2 equiv.). The suspension was allowed to stir at room temperature for 1 h before it was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to afford epoxide **312b** (31.4 mg, 66%) as a pale yellow oil.

$R_f = 0.27$ (heptane/EtOAc = 3:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.75 (dtd, $J = 15.7, 6.3, 2.6$ Hz, 1H, H_8), 5.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{10}), 5.33 (dt, $J = 15.8, 1.4$ Hz, 1H, H_7), 4.55 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.50 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.02 (ddd, $J = 7.1, 5.9, 3.9$ Hz, 1H, H_{14}), 3.93 (ddd, $J = 7.4, 7.1, 2.6$ Hz, 1H, H_{13}), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.53 (dd, $J = 10.3, 3.8$ Hz, 1H, H_{15a}), 3.49 (dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz, 1H, H_{15b}), 2.97-2.90 (m, 2H, H_9), 2.79 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_{5a}), 2.71 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_{5b}), 2.65 (dq, $J = 7.4, 6.9$ Hz, 1H, H_{12}), 1.43 (s, 3H, H_{24}), 1.40 (s, 3H, H_{isop}), 1.39 (s, 3H, H_{isop}), 1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{25}).

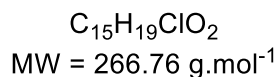
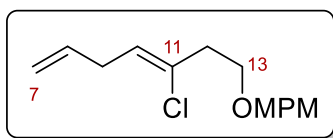
1-((but-3-yn-1-yloxy)methyl)-4-methoxybenzene (316)

To a separating funnel charged with hydrogen bromide (48% in water, 150 mL) was added p-methoxybenzyl alcohol (10 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 15 min, after which water (150 mL) was added. The organic layer was separated, dried over K_2CO_3 and filtered through a thin pad of basic Al_2O_3 . To a suspension of NaH (60% in mineral oil, 1.19 g, 29.8 mmol, 1.5 equiv) and imidazole (68 mg, 1.0 mmol, 5 mol%) in THF (40 mL) was added dropwise homopropargyl alcohol (1.5 mL, 19.8 mmol, 1.0 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. The freshly prepared p-methoxybenzyl bromide (3.7 mL, 25.8 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise and the resulting yellow slurry remained stirring at room temperature for 2.5 h before it was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc, 4:1) followed by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 8:1) to afford **316** in 97% (3.66 g) as a colorless oil. The product was confirmed by comparison of the spectral data with those reported in the literature.²⁶⁰

$R_f = 0.33$ (heptane/EtOAc = 8:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 4.49 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.57 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_{13}), 2.49 (td, $J = 7.0, 2.7$ Hz, 2H, H_{12}), 1.98 (dd, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_{10}).

²⁶⁰ N. Ogawa, T. Amano, Y. Kobayashi, *Synlett* **2021**, 32, 295–298.

(Z)-1-(((3-chlorohepta-3,6-dien-1-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (317)

To a round bottom flame-dried flask containing $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (428 mg, 1.10 mmol, 5 mol%) and NaHCO_3 (9.28 g, 0.110 mol, 5.0 equiv.) was added allyl chloride (92 mL, 1.10 mol, 50 equiv.). The resulting solution was stirred for 15 min at room temperature. A solution of alkyne **316** (4.20 g, 22.08 mmol, 1.0 equiv.) in THF (22 mL) was added dropwise via a syringe pump over 90 min at room temperature. After the addition, the reaction mixture was allowed to stir for an additional 30 min before it was filtered and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by flash chromatography on silica gel (heptane/EtOAc, 9:1) followed by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 9:1) to afford (Z)-vinyl chloride **317** (3.73 g, 63% yield) as a colorless oil.

$R_f = 0.36$ (heptane/EtOAc = 10:1).

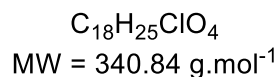
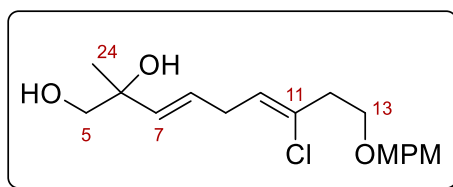
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.80 (ddt, $J = 17.1, 9.9, 6.3$ Hz, 1H, H_8), 5.58 (tt, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H, H_{10}), 5.07 (ddt, $J = 17.1, 1.6, 1.6$ Hz, 1H, H_{7a}), 5.01 (ddt, $J = 9.9, 1.6, 1.6$ Hz, 1H, H_{7b}), 4.46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{13}), 2.94 (ddt, $J = 7.0, 6.3, 1.6$ Hz, 2H, H_9), 2.62 (td, $J = 6.6, 1.0$ Hz, 2H, H_{12}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3, 135.3, 132.4, 130.5, 129.4, 124.7, 115.6, 113.9, 72.8, 67.3, 55.4, 40.0, 33.0.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2907, 2860, 1612, 1512, 1302, 1245, 1173, 1093, 1034, 915, 816.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2^{35}\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 289.0971, found 289.0966.

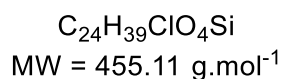
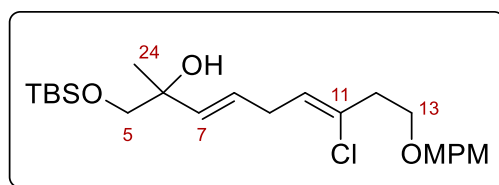
(3E,6Z)-7-chloro-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylnona-3,6-diene-1,2-diol (318)



Diene **317** (249 g, 0.933 mmol, 1.0 equiv), allylic alcohol **310a** (286 mg, 2.80 mmol, 3.0 equiv.) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (18 mg, 0.028 mmol, 3 mol%) were dissolved in CH₂Cl₂ (3.1 mL) and refluxed under argon for 18h. The crude was filtered through a thin silica pad (EtOAc), concentrated under reduced pressure and purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:3) to afford a mixture of allylic alcohol **310a** and compound **318** (1:1.4, **310a**:**318**, 205 mg in total, 53% calculated yield for **318**) as a brown oil.

R_f = 0.25 (heptane/EtOAc = 1:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.73 (dt, *J* = 15.7, 6.3 Hz, 1H, *H*₈), 5.57 (tt, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.54 (dt, *J* = 15.6, 1.4 Hz, 1H, *H*₇), 4.46 (s, 2H, CH_{2-PMB}), 3.81 (s, 3H, CH_{3-PMB}), 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, *H*₁₃), 3.46 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H, *H*_{5a}), 3.40 (dd, *J* = 10.8, 7.3 Hz, 1H, *H*_{5b}), 2.95 (ddd, *J* = 7.0, 6.3, 1.4 Hz, 2H, *H*₉), 2.61 (td, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.04 (s, 1H, OH), 1.75 (br dd, *J* = 7.3, 4.1 Hz, OH), 1.25 (s, 3H, *H*₂₄).

(3E,6Z)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-7-chloro-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylnona-3,6-dien-2-ol (320)

To a solution of primary alcohol **318** (368 mg, 1.08 mmol, 1.0 equiv.), pyridine (7.5 mL) and DMAP (7.0 mg, 0.054 mmol, 5 mol%) was added TBSCl (374 mg, 2.37 mmol, 2.2 equiv.) at room temperature. After 3.5 h of stirring the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with EtOAc, the combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 4:1) affording the title compound **320** (295 g, 60%) as a colorless oil.

$R_f = 0.29$ (heptane/EtOAc = 5:1).

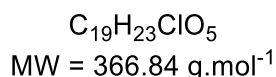
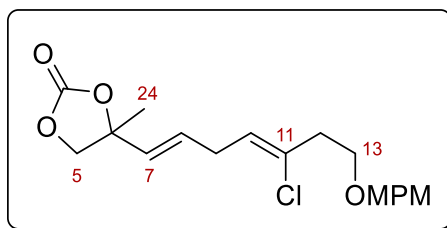
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.67 (dt, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 1H, H_8), 5.55 (tt, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 1H, H_{10}), 5.51 (dt, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H, H_7), 4.46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{13}), 3.43 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_{5a}), 3.39 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H_{5b}), 2.92 (ddd, $J = 7.0, 6.3, 1.4$ Hz, 2H, H_9), 2.61 (td, $J = 6.6, 0.9$ Hz, 2H, H_{12}), 2.57 (s, 1H, OH), 1.21 (s, 3H, H_{24}), 0.89 (s, 9H, $\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}^i\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$), 0.05 (s, 3H, $\text{Si}^i\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3, 135.1, 132.1, 130.4, 129.4, 126.2, 125.0, 113.9, 72.8, 72.6, 70.6, 67.3, 55.4, 40.0, 31.2, 26.0, 24.2, 18.4, -5.29, -5.32.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3451, 2929, 2857, 1613, 1513, 1463, 1247, 1087, 1036, 835, 776, 670.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_4^{35}\text{ClSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 477.2204, found 477.2201.

4-((1E,4Z)-5-chloro-7-((4-methoxybenzyl)oxy)hepta-1,4-dien-1-yl)-4-methyl-1,3-dioxolan-2-one (323)



To a solution of diol **318** (309 mg, 0.905 mmol, 1.0 equiv.) and pyridine (0.30 mL, 3.62 mmol, 4.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) was added triphosgene (295 mg, 0.996 mmol, 1.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1 h before it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with EtOAc, the combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) affording the title compound **323** (335 mg, quantitative) as a colorless oil.

R_f = 0.31 (heptane/EtOAc = 2:1).

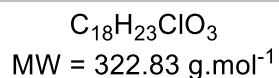
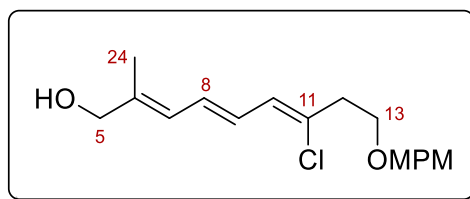
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.83 (dt, *J* = 15.7, 6.2 Hz, 1H, *H*₈), 5.59 (dt, *J* = 15.7, 1.6 Hz, 1H, *H*₇), 5.51 (tt, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.46 (s, 2H, CH_{2-PMB}), 4.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, *H*_{5a}), 4.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, *H*_{5b}), 3.81 (s, 3H, CH_{3-PMB}), 3.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.97 (ddd, *J* = 7.0, 6.2, 1.6 Hz, 2H, *H*₉), 2.62 (td, *J* = 6.3, 0.9 Hz, 2H, *H*₁₂), 1.55 (s, 3H, *H*₂₄).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4, 154.6, 133.7, 130.4, 129.9, 129.8, 129.4, 123.3, 113.9, 82.6, 74.8, 72.8, 67.1, 55.4, 40.0, 31.2, 24.5.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3459, 2970, 2863, 1795, 1738, 1512, 1369, 1231, 1091, 1054, 818, 772.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₂₃O₅³⁵ClNa [M+Na]⁺: 389.1132, found 389.1124.

(2E,4E,6Z)-7-chloro-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylnona-2,4,6-trien-1-ol (324)

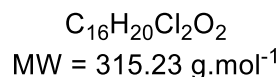
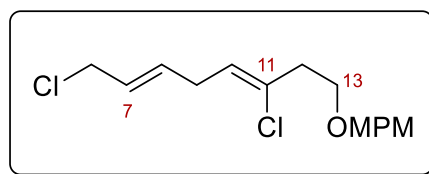


To a solution of **323** (25.8 mg, 70.3 μ mol, 1.0 equiv.) in THF (0.7 mL) was added TBAF (1.0 M in THF, 105 μ L, 0.105 mmol, 1.5 equiv.) at room temperature. The resulting brown solution was stirred for 3 h and HMPA (0.7 mL) was added for an additional 19 h of stirring. The reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to give allylic alcohol **324** (14.9 mg, 66%) as a mixture of inseparable diastereomers.

R_f = 0.37 (heptane/EtOAc = 1:1).

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.83 (dt, J = 15.7, 6.2 Hz, 1H, H_8), 6.59-6.43 (m, 2H), 6.26-6.13 (m, 2H), 4.46 (s, 2H, CH_{2-PMB}), 4.09 (br s, 2H, H_5), 3.81 (s, 3H, CH_{3-PMB}), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H_{13}), 2.67 (td, J = 6.5, 0.9 Hz, 2H, H_{12}), 1.81 (s, 3H, H_{24}).

1-(((3*Z*,6*E*)-3,8-dichloroocta-3,6-dien-1-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (326)



Diene **317** (327 mg, 1.23 mmol, 1.0 equiv), *cis*-1,4-dichloro-2-butene (0.65 mL, 6.13 mmol, 5.0 equiv.) and Grubbs II catalyst (52 mg, 0.061 mmol, 5 mol%) were dissolved in CH₂Cl₂ (4 mL) and refluxed under argon for 16h. The crude was filtered through a thin silica pad (EtOAc), concentrated under reduced pressure and purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 9:1) to afford a mixture of allyl chloride **326** (235 mg, 61%) as a colorless oil.

R_f = 0.31 (heptane/EtOAc = 8:1).

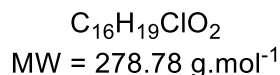
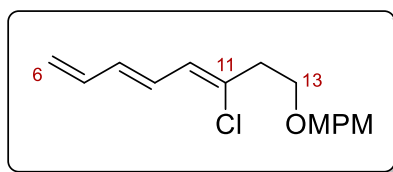
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.75 (dtt, *J* = 15.3, 6.2, 0.8 Hz, 1H, *H*₈), 5.66 (dtt, *J* = 15.3, 6.8, 1.6 Hz, 1H, *H*₇), 5.56 (tt, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.46 (s, 2H, CH₂-PMB), 4.02 (dd, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 2H, *H*₆), 3.81 (s, 3H, CH₃-PMB), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.95 (ddd, *J* = 7.0, 6.2, 1.6 Hz, 2H, *H*₉), 2.62 (td, *J* = 6.4, 0.9 Hz, 2H, *H*₁₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.3, 133.0, 132.2, 130.4, 129.4, 127.1, 123.9, 113.9, 72.8, 67.2, 55.4, 45.2, 40.0, 31.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2953, 2861, 1612, 1512, 1245, 1173, 1091, 1033, 966, 816, 677.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₂₀O₂³⁵Cl₂Na [M+Na]⁺: 337.0738, found 337.0734.

1-(((3Z,5E)-3-chloroocta-3,5,7-trien-1-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (327)



To a solution of allyl chloride **326** (327 mg, 1.23 mmol, 1.0 equiv) in THF was added DBU () at room temperature. The resulting yellow suspension was stirred at this temperature for 2 h before it was quenched by the addition of brine. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum* to give crude triene **327** (102 mg) as a yellow oil which was used in the next step without further purification.

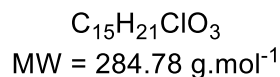
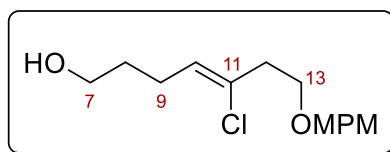
R_f = 0.31 (heptane/EtOAc = 8:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.54 (dd, *J* = 15.1, 10.4 Hz, 1H, *H*₉), 6.43 (ddd, *J* = 16.8, 10.7, 10.0 Hz, 1H, *H*₇), 6.26 (dd, *J* = 15.1, 10.7 Hz, 1H, *H*₈), 6.18 (dt, *J* = 10.4, 0.9 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.26 (dd, *J* = 16.8, 1.2 Hz, 1H, *H*_{6a}), 5.16 (ddd, *J* = 10.0, 1.2 Hz, 1H, *H*_{6b}), 4.46 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 3.81 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.62 (td, *J* = 6.5, 0.9 Hz, 2H, *H*₁₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4, 137.1, 134.8, 131.5, 130.4, 129.5, 128.3, 126.5, 118.5, 113.9, 72.9, 67.2, 55.4, 40.4.

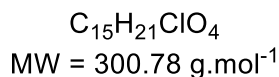
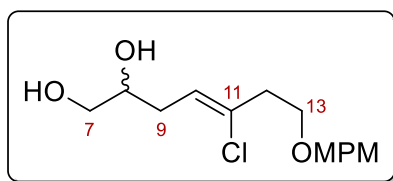
IR (neat) ν (cm⁻¹) 2862, 1681, 1612, 1512, 1245, 1173, 1090, 1031, 817.

HRMS (ESI) : failed

(Z)-5-chloro-7-((4-methoxybenzyl)oxy)hept-4-en-1-ol (338)

To diene **317** (106.7 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) is added a suspension of 9-BBN (99.6 mg, 2.0 equiv) in THF (2.0 mL) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 15 h at which time NaOH (2 M, 0.6 mL) and H₂O₂ (30%, 0.4 mL) were added dropwise. The reaction was stirred for an additional 1 h before it was diluted in water and extracted with EtOAc. The combined organic fractions were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, brine, they were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1/2) to afford alcohol **338** (108 mg, 95%) as a colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.58 (tt, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.46 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 3.81 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.65 (m, 2H, *H*₇), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.59 (td, *J* = 6.4, 1.0 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.28 (dt, *J* = 7.3, 7.2 Hz, 2H, *H*₉), 1.67 (tt, *J* = 7.2, 6.4 Hz, 2H, *H*₈), 1.45 (br s, 1H, OH).

(Z)-5-chloro-7-((4-methoxybenzyl)oxy)hept-4-ene-1,2-diol (342)

A stirred solution of terminal alkene **317** (1.00 g, 3.76 mmol, 1.0 equiv.) in acetone/H₂O (6:1, 38 mL) was treated with *N*-methylmorpholine *N*-oxide (1.52 g, 11.3 mmol, 3.0 equiv.), followed by the addition of OsO₄ (0.098 M solution in H₂O, 0.19 mL, 18.8 μmol, 0.5 mol%). The mixture was stirred at room temperature for 22 h before it was quenched with 10% aqueous Na₂S₂O₃. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic fractions were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:4) to afford diol **342** (0.99 g, 87%) as a white crystalline solid.

R_f = 0.19 (heptane/EtOAc = 1:2).

T_{fusion} = 72 °C

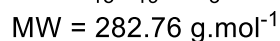
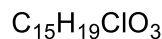
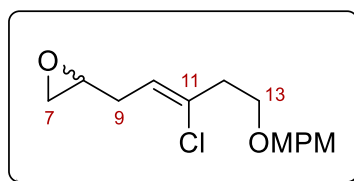
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.64 (tt, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.45 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 3.80 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.76 (dtd, *J* = 7.1, 6.5, 3.3 Hz, 1H, *H*₈), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *H*₁₃), 3.61 (dd, *J* = 11.2, 3.3 Hz, 1H, *H*_{7a}), 3.45 (dd, *J* = 11.2, 7.1 Hz, 1H, *H*_{7a}), 2.61 (td, *J* = 6.4, 1.0 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.37 (dd, *J* = 7.1, 6.5 Hz, 2H, *H*₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4, 133.8, 130.2, 129.5, 123.0, 113.9, 72.8, 71.3, 66.9, 66.3, 55.4, 40.0, 32.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3325, 2931, 2878, 16112, 1514, 1366, 1244, 1179, 1084, 1030, 821.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₁O₄³⁵ClNa [M+Na]⁺: 323.1026, found 323.1020.

(Z)-2-(3-chloro-5-((4-methoxybenzyl)oxy)pent-2-en-1-yl)oxirane (333)



To diol **342** (336 mg, 1.12 mmol, 1.0 equiv.) and triphenylphosphine (355 mg, 1.34 mmol, 1.2 equiv.) in dry toluene (3.7 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (0.24 mL, 1.45 mmol, 1.3 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was refluxed for 3 h before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was filtered through a thin silica pad (EtOAc), concentrated under *vacuum* and purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to afford epoxide **333** (290 mg, 92%) as a colorless oil.

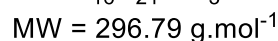
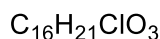
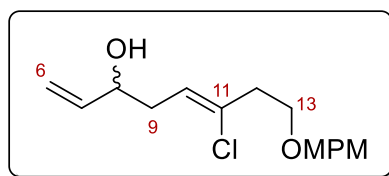
R_f = 0.30 (heptane/EtOAc = 3:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.60 (tt, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.46 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 3.81 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, *H*₁₃), 3.00 (tdd, *J* = 5.2, 3.9, 2.7 Hz, 1H, *H*₈), 2.74 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H, *H*_{7a}), 2.63 (td, *J* = 6.5, 1.0 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.52 (dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz, 1H, *H*_{7a}), 2.50 (dd, *J* = 7.1, 5.2 Hz, 2H, *H*₉).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.3, 134.1, 130.4, 129.4, 121.5, 113.9, 72.8, 67.1, 55.4, 50.8, 46.6, 40.0, 31.6.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2927, 2861, 1612, 1512, 1245, 1092, 1033, 818.

HRMS (ESI) *m/z*, calcd for C₁₅H₁₉O₃³⁵ClNa [M+Na]⁺: 305.0921, found 305.0920.

(Z)-6-chloro-8-((4-methoxybenzyl)oxy)octa-1,5-dien-3-ol (343a)

To a round bottom flame-dried flask containing trimethylsulfonium iodide (100 mg, 0.482 mmol, 4 equiv.) in THF (0.5 mL) was added *n*-HxLi (2.3 M in hexanes, 0.2 mL, 0.470 mmol, 3.9 equiv.) at -10 °C dropwise. The resulting white suspension was stirred at this temperature for 45 min before it was warmed to 35 °C. A solution of epoxide **333** (34.1 mg, 0.121 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.7 mL) was added to the reaction and stirring continued for 30 min. The mixture was quenched with water, the aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic fractions were dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum* to give crude allylic alcohol **343a** (34 mg, 96% crude) as a yellow oil. **343a** was used in the next step without further purification.

R_f = 0.27 (heptane/EtOAc = 2:1).

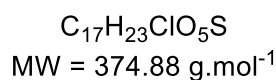
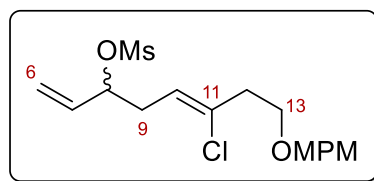
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.89 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.8 Hz, 1H, *H*₇), 5.63 (tt, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.25 (ddd, *J* = 17.2, 1.5, 1.3 Hz, 1H, *H*_{6a}), 5.13 (ddd, *J* = 10.5, 1.5, 1.3 Hz, 1H, *H*_{6b}), 4.45 (s, 2H, CH₂-PMB), 4.21 (br tdt, *J* = 6.3, 5.8, 1.3 Hz, 1H, *H*₈), 3.80 (s, 3H, CH₃-PMB), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.61 (td, *J* = 6.5, 1.0 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.53-2.40 (m, 2H, *H*₉), 1.66 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.2, 140.2, 133.7, 130.3, 129.3, 122.8, 115.1, 113.8, 72.7, 71.9, 67.0, 55.3, 40.0, 36.4.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3406, 2861, 1612, 1512, 1245, 1173, 1086, 1033, 923, 816.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₂₁O₃³⁵ClNa [M+Na]⁺: 319.1077, found 319.1074.

(Z)-6-chloro-8-((4-methoxybenzyl)oxy)octa-1,5-dien-3-yl methanesulfonate (343b)



To a solution of allylic alcohol **343a** (91.7 mg, 0.309 mmol, 1.0 equiv) and NEt₃ (129 μL, 0.927 mmol, 3 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added methanesulfonyl chloride (48 μL, 0.618 mmol, 2 equiv.) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1 h. The orange mixture was quenched by the addition of water, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic fractions were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3:2) to afford mesylate **343b** (92.6 mg, 80%) as a colorless oil.

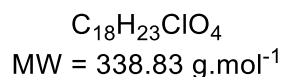
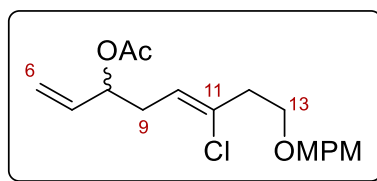
R_f = 0.23 (heptane/EtOAc = 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.2 Hz, 1H, *H*₇), 5.59 (tt, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.42 (ddd, *J* = 17.2, 1.1, 0.9 Hz, 1H, *H*_{6a}), 5.33 (ddd, *J* = 10.5, 1.1, 0.9 Hz, 1H, *H*_{6b}), 5.08 (tdt, *J* = 7.2, 6.1, 0.9 Hz, 1H, *H*₈), 4.44 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 3.80 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.63 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.94 (s, 3H, OS(O)₂CH₃), 2.73-2.58 (m, *J* = 7.0, 6.1 Hz, 2H, *H*₉), 2.62 (td, *J* = 6.3, 1.0 Hz, 2H, *H*₁₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.3, 135.3, 134.7, 130.3, 129.4, 120.7, 119.8, 113.9, 82.2, 72.8, 67.0, 55.4, 40.0, 39.1, 34.5.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2861, 1612, 1513, 1553, 1245, 1171, 1090, 1032, 896, 817.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₃O₅³⁵ClSNa [M+Na]⁺: 397.0852, found 397.0849.

(Z)-6-chloro-8-((4-methoxybenzyl)oxy)octa-1,5-dien-3-yl acetate (343c)

To a stirred solution of alcohol **343a** (102 mg, 0.344 mmol, 1.0 equiv.) and DMAP (4.3 mg, 34.4 μmol , 10 mol%) in CH_2Cl_2 (1.1 mL) was added NEt_3 (96 μL , 0.688 mmol, 2.0 equiv.) and acetic anhydride (66 μL , 0.688 mmol, 2.0 equiv.) at room temperature. The resulting solution was stirred for 1.5 h before it was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3:1) to give compound **343c** (101 mg, 86%) as a colorless oil.

$R_f = 0.43$ (heptane/EtOAc = 2:1).

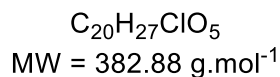
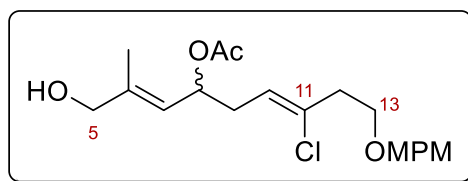
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.79 (ddd, $J = 17.3, 10.6, 6.2$ Hz, 1H, H_7), 5.54 (tt, $J = 6.8, 1.0$ Hz, 1H, H_{10}), 5.32 (tdt, $J = 6.3, 6.2, 1.3$ Hz, 1H, H_8), 5.25 (ddd, $J = 17.3, 1.4, 1.3$ Hz, 1H, H_{6a}), 5.18 (ddd, $J = 10.6, 1.4, 1.3$ Hz, 1H, H_{6b}), 4.45 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_{13}), 2.61 (td, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 2H, H_{12}), 2.54 (dd, $J = 6.8, 6.3$ Hz, 2H, H_9), 2.05 (s, 3H, OC(O)CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.3, 159.3, 135.8, 134.1, 129.4, 121.9, 117.2, 113.9, 73.4, 72.8, 67.3, 55.4, 40.1, 33.7, 21.3.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2925, 2858, 1737, 1613, 1513, 1370, 1234, 1092, 1025, 817.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4^{35}\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 361.1183, found 361.1173.

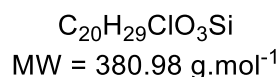
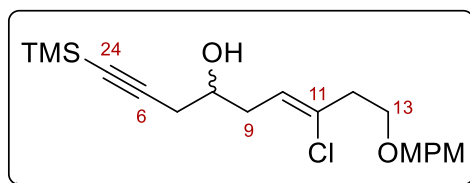
(2*E*,6*Z*)-7-chloro-1-hydroxy-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-methylnona-2,6-dien-4-yl acetate (345c)



2-methylprop-2-en-1-ol (38 μ L, 0.452 mmol, 5 equiv), allylic alcohol **343c** (30.6 mg, 90.3 μ mol, 1 equiv.) and Hoveyda-Grubbs II catalyst (2.1 mg, 3.3 μ mol, 3.7 mol%) were dissolved in CH_2Cl_2 (3.1 mL) and refluxed under argon for 16 h. The crude was filtered through a thin silica pad (EtOAc), concentrated under reduced pressure and purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:1) to afford alcohol **345c** (15.4 mg, 45%) as mixture of separable diastereomers (6*Z*/6*E* = 1.0/3.3). Data for characterization of the major diastereomer is provided below.

R_f = 0.10 (heptane/EtOAc = 2:1).

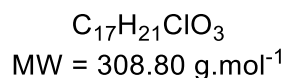
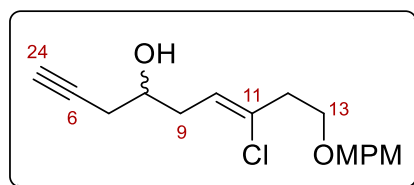
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.32 (ddd, J = 8.9, 6.7, 6.5 Hz, 1H, H_8), 5.54 (tt, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H, H_{10}), 5.42 (dq, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H, H_7), 4.45 (s, 2H, CH_2-PMB), 3.98 (br d, J = 2.4 Hz, 2H, H_5), 3.80 (s, 3H, CH_3-PMB), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_{13}), 2.59 (td, J = 6.4, 1.0 Hz, 2H, H_{12}), 2.57 (ddd, J = 14.5, 7.0, 6.7 Hz, 2H, H_{9a}), 2.48 (ddd, J = 14.5, 7.0, 6.5 Hz, 2H, H_{9b}), 2.02 (s, 3H, $OC(O)CH_3$), 1.72 (d, J = 1.4 Hz, 3H, H_{24}).

(Z)-7-chloro-9-((4-methoxybenzyl)oxy)-1-(trimethylsilyl)non-6-en-1-yn-4-ol (349)

In a flame-dried flask, *n*-HxLi (2.3 M in hexanes, 0.62 mL, 1.44 mmol, 1.4 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of trimethylsilylacetylene (0.20 mL, 1.44 mmol, 1.4 equiv.) in THF (2 mL) cooled to -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 15 min before the addition of a solution of epoxide **333** (290 mg, 1.03 mmol, 1.0 equiv.) in THF (3 mL) followed by BF₃·OEt₂ (0.15 mL, 1.23 mmol, 1.2 equiv.). Stirring continued for an additional 40 min at which time the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic fractions were dried over anhydrous Na₂SO₄. The residue was filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum* to give crude alcohol **349** (559 mg, colorless gel) which was used in the next step without further purification.

R_f = 0.26 (heptane/EtOAc = 3:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.65 (tt, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.45 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 3.87-3.79 (m, 1H, *H*₈), 3.80 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.62 (td, *J* = 6.5, 0.8 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.54-2.35 (m, 4H, *H*₉ and *H*₇), 0.20 and 0.16 (s, 9H, Si(*CH*₃)₃).

(Z)-7-chloro-9-((4-methoxybenzyl)oxy)non-6-en-1-yn-4-ol (350)

To a solution of crude trimethylsilylalkyne **349** (3.40 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (17 mL) was added K_2CO_3 (1.41 g, 10.2 mmol, 3.0 equiv.). The suspension was allowed to stir at room temperature for 1 h before it was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:1) to afford homopropargylic alcohol **350** (894 mg, 85%) as a pale yellow oil.

R_f = 0.27 (heptane/EtOAc = 2:1).

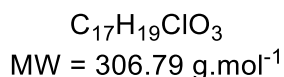
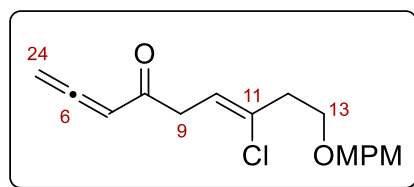
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.64 (tt, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H, H_{10}), 4.45 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.85 (dddd, $J = 6.9, 6.8, 5.5, 5.2$ Hz, 1H, H_8), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.63 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_{13}), 2.62 (td, $J = 6.5, 0.8$ Hz, 2H, H_{12}), 2.48 (ddd, $J = 7.1, 5.5, 0.3$ Hz, 1H, H_{9a}), 2.47 (ddd, $J = 7.1, 6.9, 0.3$ Hz, 1H, H_{9b}), 2.43 (ddd, $J = 16.6, 5.2, 2.7$ Hz, 1H, H_{7a}), 2.35 (ddd, $J = 16.6, 6.8, 2.7$ Hz, 1H, H_{7b}), 2.15-2.07 (br s, 1H, OH), 2.07 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, H_{24}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3, 134.2, 130.4, 129.4, 122.8, 113.9, 80.7, 72.8, 71.2, 69.2, 67.0, 55.4, 40.1, 35.6, 27.0.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3422, 3295, 2909, 1612, 1512, 1245, 1174, 1079, 1032, 817.

HRMS (ESI) m/z , calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3^{35}\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 331.1077, found 331.1069.

(Z)-7-chloro-9-((4-methoxybenzyl)oxy)nona-1,2,6-trien-4-one (351)



To a solution of crude homopropargylic alcohol **350** (564 mg, 1.825 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (18 mL), was added Dess-Martin periodinane (1.24 g, 2.92 mmol, 1.6 equiv.) at 0 °C. The white suspension was allowed to warm to room temperature and was stirred for 50 min before it was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃ and stirring continued for an additional 2 h. The aqueous phase was extracted with EtOAc, the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to give crude homopropargylic alcohol **350** (417 mg) as a yellow oil which was used in the next step without further purification.

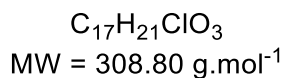
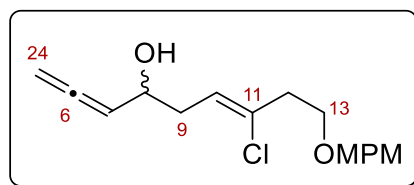
R_f = 0.43 (heptane/EtOAc = 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.84 (tt, *J* = 6.5, 0.9 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, *H*₇), 5.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, *H*₂₄), 4.45 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 3.80 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, *H*₁₃), 3.55 (dt, *J* = 6.5, 1.0 Hz, 2H, *H*₉), 2.62 (tt, *J* = 6.6, 1.0, 0.9 Hz, 2H, *H*₁₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 216.8, 197.0, 159.2, 134.2, 130.3, 129.4, 119.6, 133.8, 96.4, 80.1, 72.7, 67.1, 55.3, 40.0, 39.4.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2862, 1932, 1682, 1612, 1512, 1244, 1159, 1090, 1032, 816.

HRMS (ESI) *m/z*, calcd for C₁₇H₁₉O₃³⁵ClNa [M+Na]⁺: 329.0920, found 329.0913.

(Z)-7-chloro-9-((4-methoxybenzyl)oxy)nona-1,2,6-trien-4-ol (352)

To a flask open to air containing a solution of crude allenic ketone **351** (417 mg, 1.0 equiv.) and cerium chloride heptahydrate (824 mg, 2.19 mmol, 1.2 equiv.) in MeOH (18 mL) was slowly added NaBH₄ (176 mg, 4.56 mmol, 2.5 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min before it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc, the combined organic fractions were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3:2) to afford homopropargylic alcohol **352** (385 mg, 68% over two steps) as a pale yellow oil.

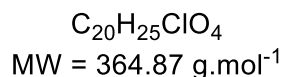
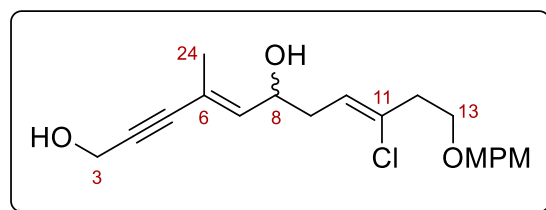
R_f = 0.27 (heptane/EtOAc = 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-*PMB*}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-*PMB*}), 5.65 (tt, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.28 (td, *J* = 6.6, 6.0 Hz, 1H, *H*₇), 4.88 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 2H, *H*₂₄), 4.46 (s, 2H, *CH*_{2-*PMB*}), 4.32-4.22 (m, 1H, *H*₈), 3.80 (s, 3H, *CH*_{3-*PMB*}), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.63 (tt, *J* = 6.5, 1.0, 0.9 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.54-2.46 (m, 2H, *H*₉), 1.87 (br s, 1H, *OH*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 207.0, 159.3, 133.9, 130.4, 129.4, 122.8, 113.9, 94.4, 78.1, 72.8, 68.6, 67.1, 55.4, 40.1, 36.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3401, 2862, 1955, 1612, 1512, 1245, 1173, 1084, 1032, 819.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₂₁O₃³⁵ClNa [M+Na]⁺: 331.1077, found 331.1069.

(4*E*,8*Z*)-9-chloro-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylundeca-4,8-dien-2-yne-1,6-diol (353)

In a round bottom flame-dried flask, a solution of catalyst was first prepared by dissolving Pd(OAc)₂ (3.7 mg, 16.0 μmol, 5 mol%), (MeOPh)₃P (11.3 mg, 32.0 μmol, 10 mol%) and CuCl (1.6 mg, 16.0 μmol, 5 mol%) in THF (1.0 mL). The resulting dark brown mixture was stirred at room temperature for 30 min. The catalyst solution prepared above was then added to a Schlenk flask under argon atmosphere containing a solution of allenic alcohol **352** (99 mg, 0.320 mmol, 1.0 equiv.) and homopropargyl alcohol (56 μL, 0.960 mmol, 3.0 equiv.). The system was closed and the reaction was stirred at 40 °C for 29 h before it was filtrated on a short silica pad (EtOAc). The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:3) to afford the expected (*E*)-enyne **353** (73 mg, 62%) as a pale yellow oil.

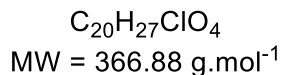
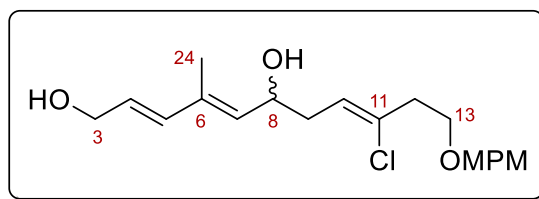
R_f = 0.21 (heptane/EtOAc = 1:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.85 (dq, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 1H, *H*₇), 5.62 (tt, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.50 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 5.7 Hz, 1H, *H*₈), 4.46 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 4.36 (br s, 2H, *H*₃), 3.80 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.62 (td, *J* = 6.4, 0.9 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.48 (ddd, *J* = 14.4, 7.2, 7.1 Hz, 1H, *H*_{9a}), 2.40 (ddd, *J* = 14.4, 7.1, 5.7 Hz, 1H, *H*_{9b}), 1.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, *H*₂₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.3, 139.1, 134.1, 130.3, 129.5, 122.5, 120.0, 113.9, 87.7, 85.9, 72.8, 67.4, 67.0, 55.4, 51.5, 40.1, 36.4, 17.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3352, 2932, 1613, 1513, 1364, 1246, 1080, 1032, 1008, 821.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₅O₄³⁵ClNa [M+Na]⁺: 287.1339, found 387.1349.

(2E,4E,8Z)-9-chloro-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylundeca-2,4,8-triene-1,6-diol (354)

To a solution of propargylic alcohol **353** (18.2 mg, 49.9 μmol , 1.0 equiv.) in THF (0.5 mL) was added a solution of Red-Al (60% in toluene, 32 μL , 99.8 μmol , 2.0 equiv.) dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2 h at 0 °C before the addition of Red-Al (2.0 equiv) to complete the reduction. The reaction was stirred for 40 min at 0 °C, then it was quenched with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:3) furnishing (*E*)-allylic alcohol **354** (10.3 mg, 56%, colorless oil) as the sole isomer.

R_f = 0.26 (heptane/EtOAc = 1:2).

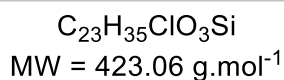
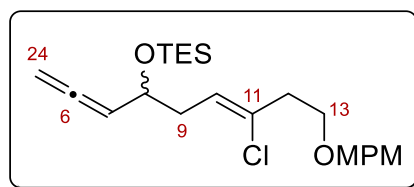
¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.24 (dtd, J = 15.7, 1.3, 0.7 Hz, 1H, H_5), 5.83 (dt, J = 15.7, 5.8 Hz, 1H, H_4), 5.61 (tt, J = 7.1, 0.8 Hz, 1H, H_{10}), 5.49 (dq, J = 8.6, 1.1, 0.7 Hz, 1H, H_7), 4.57 (ddd, J = 8.6, 7.2, 5.7 Hz, 1H, H_8), 4.45 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.21 (br dd, J = 5.8, 1.3 Hz, 2H, H_3), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_{13}), 2.62 (td, J = 6.4, 0.8 Hz, 2H, H_{12}), 2.50 (ddd, J = 14.5, 7.2, 7.1 Hz, 1H, H_{9a}), 2.40 (ddd, J = 14.5, 7.1, 5.7 Hz, 1H, H_{9b}), 1.80 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H_{24}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3, 135.5, 135.1, 133.9, 130.4, 129.4, 128.2, 113.9, 72.8, 67.7, 67.1, 63.7, 55.4, 40.1, 36.9, 13.1.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3356, 2915, 2861, 1612, 1512, 1245, 1174, 1080, 1030, 966, 817.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4^{35}\text{ClNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 389.1496, found 389.1505.

(Z)-((7-chloro-9-((4-methoxybenzyl)oxy)nona-1,2,6-trien-4-yl)oxy)triethylsilane (356)



To a solution of crude allenic alcohol **352** (301 mg, 1.0 equiv.), imidazole (170 mg, 2.49 mmol, 2.4 equiv.) and DMAP (30 mg, 0.246 mmol, 0.24 equiv.) in CH₂Cl₂ (2.6 mL) was added TESCl (0.26 mL, 1.53 mmol, 1.5 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred 1.5 h before the addition of aqueous HCl (1 M). The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 12:1) affording the title compound **356** (240 mg, 60% yield over five steps) as a colorless oil.

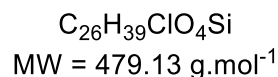
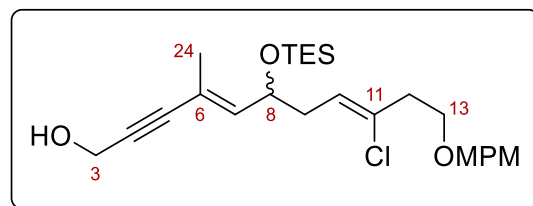
R_f = 0.38 (heptane/EtOAc = 10:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.62 (tt, *J* = 6.9, 0.9 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.14 (ddd, *J* = 7.1, 6.8, 6.5 Hz, 1H, *H*₇), 4.77 (ddd, *J* = 10.7, 6.8, 1.7 Hz, 1H, *H*_{24a}), 4.72 (ddd, *J* = 10.7, 6.5, 1.7 Hz, 1H, *H*_{24b}), 4.45 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 4.24 (dt, *J* = 7.1, 6.5, 1.7 Hz, 1H, *H*₈), 3.80 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.62 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.62 (td, *J* = 6.6, 0.9 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.54-2.38 (m, *J* = 6.9, 6.5 Hz, 2H, *H*₉), 0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.60 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 207.5, 159.3, 132.8, 130.5, 129.4, 123.5, 113.9, 94.5, 76.4, 72.8, 70.3, 67.5, 55.4, 40.2, 38.0, 6.9, 5.0.

IR (neat) *v* (cm⁻¹) 2954, 2875, 1957, 1613, 1513, 1245, 1077, 1037, 1004, 819, 725.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₃H₃₅O₃³⁵ClSiNa [M+Na]⁺: 445.1942, found 445.1962.

(4*E*,8*Z*)-9-chloro-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyl-6-((triethylsilyl)oxy)undeca-4,8-dien-2-yn-1-ol (357)

In a round bottom flame-dried flask, a solution of catalyst was first prepared by dissolving Pd(OAc)₂ (6.3 mg, 28.3 μmol, 5 mol%), (MeOPh)₃P (19.9 mg, 56.6 μmol, 10 mol%) and CuCl (2.8 mg, 28.3 μmol, 5 mol%) in THF (1.9 mL). The resulting dark brown mixture was stirred at room temperature for 30 min. The catalyst solution prepared above was then added to a Schlenk flask under argon atmosphere containing a solution of allenic alcohol **356** (240 mg, 0.566 mmol, 1.0 equiv.) and homopropargyl alcohol (66 μL, 1.13 mmol, 2.0 equiv.). The system was closed and the reaction was stirred at 40 °C for 18 h before it was filtrated on a short silica pad (EtOAc). The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to afford the expected (*E*)-enyne **357** (212 mg, 78%) as a pale yellow oil.

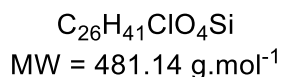
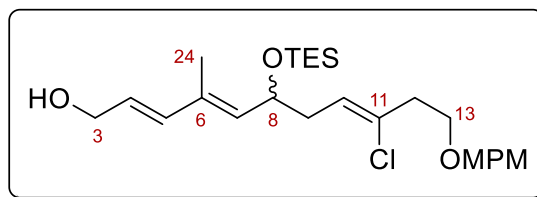
R_f = 0.21 (heptane/EtOAc = 3:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 5.79 (dq, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H, *H*₇), 5.56 (tt, *J* = 7.1, 0.9 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.45 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 4.43 (ddd, *J* = 8.6, 6.6, 6.5 Hz, 1H, *H*₈), 4.36 (br d, *J* = 5.8 Hz, 2H, *CH*₃), 3.81 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.61 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.60 (td, *J* = 6.7, 0.9 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.44 (ddd, *J* = 14.4, 7.1, 6.6 Hz, 1H, *H*_{9a}), 2.31 (ddd, *J* = 14.4, 7.1, 6.5 Hz, 1H, *H*_{9b}), 1.78 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 0.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.57 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.3, 140.9, 133.2, 130.5, 129.4, 123.0, 117.3, 113.9, 88.1, 85.0, 72.8, 68.2, 67.3, 55.4, 51.7, 40.1, 37.3, 17.8, 6.9, 5.0.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3412, 2954, 2875, 1613, 1513, 1244, 1174, 1244, 1069, 1004, 817, 729.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₆H₃₉O₄³⁵ClSiNa [M+Na]⁺: 501.2204, found 501.2213.

(2E,4E,8Z)-9-chloro-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyl-6-((triethylsilyl)oxy)undeca-2,4,8-trien-1-ol (358)

To a solution of propargylic alcohol **357** (79.5 mg, 0.166 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.6 mL) was added a solution of Red-Al (60% in toluene, 160 μL , 0.498 mmol, 3.0 equiv.) dropwise at 0 $^{\circ}\text{C}$. The resulting mixture was stirred for 45 min at 0 $^{\circ}\text{C}$ before it was quenched with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3:2) furnishing (*E*)-allylic alcohol **358** (78.5 mg, 98%) as a colorless oil.

R_f = 0.18 (heptane/EtOAc = 3:1).

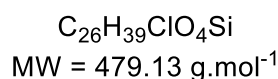
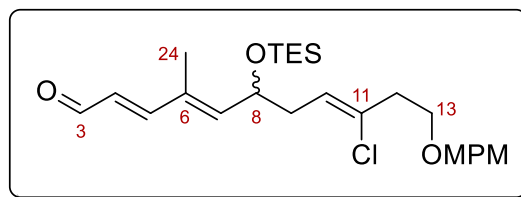
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, $H_{\text{Ar-PMB}}$), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, $H_{\text{Ar-PMB}}$), 6.22 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H_5), 5.78 (dt, J = 15.7, 6.0 Hz, 1H, H_4), 5.56 (tt, J = 7.1, 0.8 Hz, 1H, H_{10}), 5.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_7), 4.53 (ddd, J = 8.7, 6.9, 6.3 Hz, 1H, H_8), 4.45 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.21 (br dd, J = 6.0, 5.6 Hz, 2H, H_3), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.61 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H_{13}), 2.60 (td, J = 6.7, 0.8 Hz, 2H, H_{12}), 2.45 (ddd, J = 14.2, 7.1, 6.9 Hz, 1H, H_{9a}), 2.33 (ddd, J = 14.2, 7.1, 6.3 Hz, 1H, H_{9b}), 1.74 (s, 3H, H_{24}), 1.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H, OH), 0.93 (t, J = 8.0 Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 0.56 (q, J = 8.0 Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 159.3, 140.9, 133.2, 130.5, 129.4, 123.0, 117.3, 113.9, 88.1, 85.0, 72.8, 68.2, 67.3, 55.4, 51.7, 40.1, 37.3, 17.8, 6.9, 5.0.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3384, 2953, 2875, 1513, 1246, 1069, 1001, 966, 816, 729.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_4^{35}\text{ClSiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 503.2360, found 503.2351.

(2E,4E,8Z)-9-chloro-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyl-6-((triethylsilyl)oxy)undeca-2,4,8-trienal (359)



To a solution of allylic alcohol **358** used as a diastereomeric mixture (223 mg, 0.464 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (2.3 mL) was added MnO_2 (1.00 g, 13.9 mmol, 30 equiv.) at room temperature. The resulting suspension was stirred 1.5 h before it was filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum* to afford crude conjugated aldehyde **359** (212 mg, yellow oil) as a mixture of two separable diastereomers. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.23 (heptane/EtOAc = 5:1).

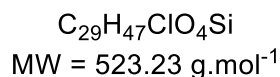
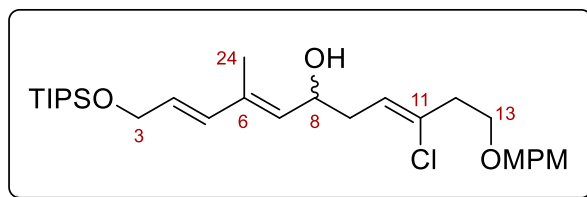
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_3), 7.24 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.06 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_5), 6.87 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.13 (dd, $J = 15.7, 7.8$ Hz, 1H, H_4), 5.94 (dq, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H, H_7), 5.58 (ddt, $J = 7.1, 6.9, 0.8$ Hz, 1H, H_{10}), 4.58 (ddd, $J = 8.5, 6.7, 6.3$ Hz, 1H, H_8), 4.44 (s, 2H, CH_{2-PMB}), 3.80 (s, 3H, CH_{3-PMB}), 3.61 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{13}), 2.60 (td, $J = 6.6, 0.8$ Hz, 2H, H_{12}), 2.49 (ddd, $J = 14.4, 7.1, 6.7$ Hz, 1H, H_{9a}), 2.39 (ddd, $J = 14.4, 6.9, 6.3$ Hz, 1H, H_{9b}), 1.80 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, H_{24}), 0.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0.57 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H, $Si(CH_2CH_3)_3$).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 194.1, 159.4, 156.9, 145.7, 133.7, 132.2, 130.4, 129.4, 128.4, 122.5, 113.9, 72.8, 68.5, 67.2, 55.4, 40.1, 37.2, 12.9, 6.9, 5.0.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2954, 2875, 1679, 1608, 1513, 1459, 1245, 1069, 1004, 969, 810, 726.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{26}H_{39}O_4^{35}ClSiNa$ $[M+Na]^+$: 501.2204, found 501.2132.

(2E,4E,8Z)-9-chloro-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methyl-1-((triisopropylsilyl)oxy)undeca-2,4,8-trien-6-ol (363)



To a solution of primary alcohol **354** (35.1 mg, 95.7 μ mol, 1.0 equiv.) and imidazole (7.8 mg, 114.8 μ mol, 1.2 equiv.) in DMF (0.5 mL) was added a solution of TIPSCl (22.5 μ L, 105.2 μ mol, 1.1 equiv.) at 0 °C. After 6 h of stirring, aqueous HCl (1 M) was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3:1) affording the title compound **363** (31.3 mg, 63% yield) as a colorless oil.

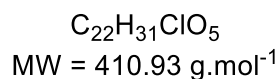
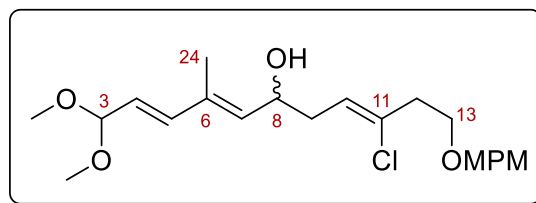
R_f = 0.23 (heptane/EtOAc = 3:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.28 (dt, J = 15.7, 1.7 Hz, 1H, H_5), 5.78 (dt, J = 15.6, 4.9 Hz, 1H, H_4), 5.61 (tt, J = 7.1, 0.8 Hz, 1H, H_{10}), 5.46 (dq, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H, H_7), 4.57 (ddd, J = 8.7, 7.1, 5.6 Hz, 1H, H_8), 4.45 (s, 2H, CH_2-PMB), 4.33 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H, H_3), 3.80 (s, 3H, CH_3-PMB), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H_{13}), 2.62 (td, J = 6.6, 0.8 Hz, 2H, H_{12}), 2.50 (dt, J = 14.8, 7.1 Hz, 1H, H_{9a}), 2.40 (ddd, J = 14.5, 6.8, 5.6 Hz, 1H, H_{9b}), 1.80 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H_{24}), 1.08 and 1.07 (s, 18H, Si(CH(CH₃)₂)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.2, 135.4, 133.7, 133.2, 132.7, 130.3, 129.3, 129.0, 122.9, 113.8, 72.7, 67.7, 67.1, 63.8, 55.3, 40.0, 36.8, 18.0, 13.0, 12.1.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3383, 2942, 2865, 1613, 1513, 1463, 1247, 1085, 1036, 965, 882, 820, 681.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₉H₄₇O₄³⁵ClSiNa [M+Na]⁺: 545.2930, found 545.2828.

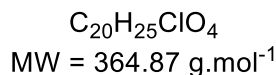
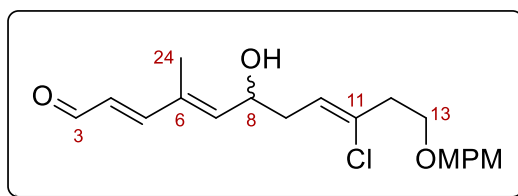
(2E,4E,8Z)-9-chloro-1,1-dimethoxy-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylundeca-2,4,8-trien-6-ol (367)

To a flask open to air containing a solution of protected alcohol **359** (149 mg, 0.322 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (2.1 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (29 mg, 0.113 mmol, 0.35 equiv.) at room temperature (15 °C). The reaction mixture was stirred for 25 min before it was quenched with aqueous K_2CO_3 (1 M) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to give crude acetal **367** (134 mg, yellow oil) which was used in the next step without further purification.

$R_f = 0.29$ (heptane/EtOAc = 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.35 (dt, $J = 16.0, 0.9$ Hz, 1H, H_5), 5.63 (dd, $J = 16.0, 5.1$ Hz, 1H, H_4), 5.61 (tt, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H, H_{10}), 5.55 (dq, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H, H_7), 4.84 (dd, $J = 5.1, 0.9$ Hz, 1H, H_3), 4.58 (ddd, $J = 8.5, 7.4, 6.0$ Hz, 1H, H_8), 4.45 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{13}), 3.333 (s, 3H, $\text{CH}(\text{O}(\text{CH}_3))_2$), 3.330 (s, 3H, $\text{CH}(\text{O}(\text{CH}_3))_2$), 2.62 (td, $J = 6.6, 0.8$ Hz, 2H, H_{12}), 2.50 (ddd, $J = 14.4, 7.4, 7.1$ Hz, 1H, H_{9a}), 2.40 (ddd, $J = 14.4, 7.1, 6.0$ Hz, 1H, H_{9b}), 1.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, H_{24}).

(2*E*,4*E*,8*Z*)-9-chloro-6-hydroxy-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylundeca-2,4,8-trienal (368)



To a solution of acetal **367** (134 mg, 1.0 equiv.) in THF (1.6 mL) was added an aqueous solution of HCl (1M, 1.6 mL) at room temperature. The biphasic solution was stirred for 20 minutes before it was quenched with an aqueous solution of K₂CO₃ (1M). The aqueous phase was extracted with EtOAc, the combined organic fractions were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to give crude aldehyde **368** (120 mg, quantitative yield) as a light yellow oil.

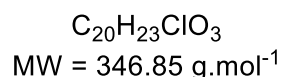
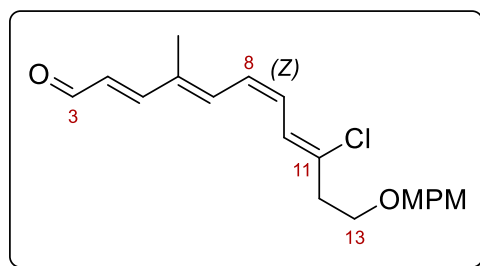
R_f = 0.35 (heptane/EtOAc = 1:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, *H*₃), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 7.07 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, *H*₅), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.17 (dd, *J* = 15.7, 7.7 Hz, 1H, *H*₄), 5.96 (dq, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, *H*₇), 5.62 (tt, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.63 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 5.9 Hz, 1H, *H*₈), 4.45 (s, 2H, CH_{2-PMB}), 3.80 (s, 3H, CH_{3-PMB}), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.63 (td, *J* = 6.4, 0.8 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.52 (ddd, *J* = 14.6, 7.3, 7.2 Hz, 1H, *H*_{9a}), 2.46 (ddd, *J* = 14.6, 7.2, 5.9 Hz, 1H, *H*_{9b}), 1.86 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, *H*₂₄).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194.0, 159.4, 156.5, 143.6, 134.9, 134.3, 130.3, 129.4, 128.8, 122.0, 113.9, 72.8, 67.8, 66.9, 55.4, 40.2, 36.4, 13.0.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3415, 2921, 1672, 1607, 1512, 1245, 1174, 1085, 1030, 970, 817.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₂₅O₄³⁵ClNa [M+Na]⁺: 387.1339, found 387.1321.

(2E,4E,6Z,8Z)-9-chloro-11-((4-methoxybenzyl)oxy)-4-methylundeca-2,4,6,8-tetraenal (369)

To a solution of alcohol **368** (30.5 mg, 83.6 μmol , 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) was added diisopropylethylamine (44 μL , 0.251 mmol, 3.0 equiv.) followed by methanesulfonic anhydride (22.5 mg, 0.125 mmol, 1.5 equiv.) at -30°C . The resulting light yellow solution was stirred at this temperature for 1 h and was then allowed to warm to room temperature before additional methanesulfonic anhydride (23.3 mg, 1.6 equiv.) was added in CH_2Cl_2 (0.3 mL) to complete the elimination. The mixture was stirred for 19 h at which time it was quenched with H_2O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to give a mixture of alkene isomers. The residue was treated with a solution of iodine (5 mol%) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h for isomerization. The reaction was quenched with 10% aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 5:2) to give aldehyde **369** (14.8 mg, 51%, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers (C_8 , E/Z , 1:5 approximatively). Data for characterization of the major diastereomer were provided as follow.

$R_f = 0.26$ (heptane/EtOAc = 3:1).

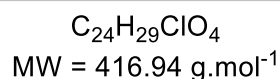
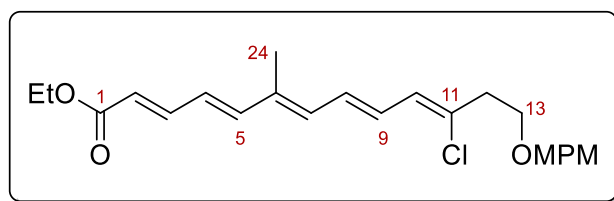
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_3), 7.25 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.16 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, H_5), 6.88 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.80 (ddd, $J = 12.4, 10.6, 1.5$ Hz, 1H, H_9), 6.62 (dd, $J = 12.4, 11.3$ Hz, 1H, H_8), 6.57 (ddq, $J = 11.3, 1.5, 0.9$ Hz, 1H, H_7), 6.30 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, H_{10}), 6.21 (d, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 1H, H_4), 4.47 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.67 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_{13}), 2.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_{12}), 1.95 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H_{24}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 193.9, 159.4, 156.5, 140.3, 136.1, 134.9, 133.4, 130.3, 129.5, 129.4, 128.0, 126.8, 113.9, 72.9, 67.0, 55.4, 40.6, 12.9.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2923, 2860, 1670, 1580, 1513, 1247, 1124, 1098, 973, 822.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3^{35}\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 369.1233, found 369.1221.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*)-11-chloro-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (370)



To a solution of alcohol **371b** (40.9 mg, 94.0 μ mol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.94 mL) was added diisopropylethylamine (25 μ L, 0.141 mmol, 1.5 equiv.) followed by methanesulfonic anhydride (33.8 mg, 0.235 mmol, 2.5 equiv.) at room temperature. The resulting yellow solution was stirred for 1 h before it was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was treated with a solution of iodine (0.24 mg, 0.94 μ mol, 1 mol%) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. The reaction was quenched with 10% aqueous $Na_2S_2O_3$, extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 4:1) to give pentaene **370** (24.8 mg, 63%, bright yellow oil) as a mixture of separable diastereomers. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.36 (heptane/EtOAc = 3:1).

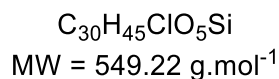
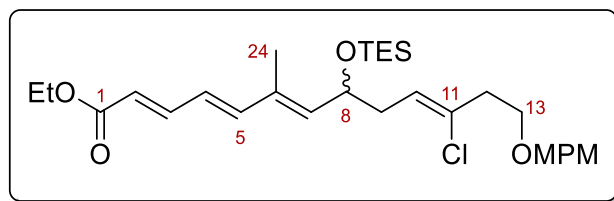
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.36 (dd, J = 15.3, 11.2 Hz, 1H, H_3), 7.25 (m, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.88 (m, J = 8.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.67 (dd, J = 14.6, 9.7 Hz, 1H, H_9), 6.62 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H_5), 5.60 (dd, J = 14.6, 10.7 Hz, 1H, H_8), 6.38 (dd, J = 15.2, 11.2 Hz, 1H, H_4), 6.33 (dq, J = 10.7, 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.27 (dt, J = 9.7, 0.8 Hz, 1H, H_{10}), 5.90 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H_2), 4.46 (s, 2H, CH_2-PMB), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.80 (s, 3H, CH_3-PMB), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_{13}), 2.69 (td, J = 6.4, 0.9 Hz, 2H, H_{12}), 1.92 (d, J = 0.9 Hz, 3H, H_{24}), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 166.2, 158.2, 143.9, 143.8, 135.0, 134.5, 132.9, 129.3, 129.2, 129.0, 128.3, 125.9, 125.0, 119.5, 112.8, 71.7, 66.0, 59.2, 54.3, 39.4, 13.3, 11.6.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2925, 2857, 1703, 1617, 1512, 1365, 1303, 1238, 1128, 1095, 1035, 995, 967, 821.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{24}H_{29}O_4^{35}ClNa$ $[M+Na]^+$: 439.1652, found 439.1671.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*,10*Z*)-11-chloro-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methyl-8-((triethylsilyl)oxy)trideca-2,4,6,10-tetraenoate (371a)



Triethylphosphonoacetate (0.14 mL, 0.696 mmol, 1.6 equiv.) was added dropwise to a suspension of NaH (60% in mineral oil, 27.8 mg, 0.696 mmol, 1.6 equiv.) in THF (0.8 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and a solution of the crude aldehyde **359** (209 mg, 0.436 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.5 mL) was slowly added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 35 min before it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 6:1) to give (*E*)- α,β -unsaturated ester **371a** (218 mg, 91% yield over two steps, >95% (*E*)) as a colorless oil and a mixture of two separable diastereomers which were gathered for the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

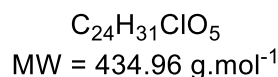
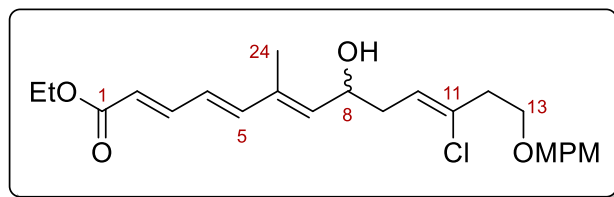
R_f = 0.34 (heptane/EtOAc = 5:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33 (dd, *J* = 15.2, 11.0 Hz, 1H, *H*₃), 7.24 (m, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.87 (m, *J* = 8.6 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.52 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₅), 6.27 (dd, *J* = 15.3, 11.0 Hz, 1H, *H*₄), 5.88 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, *H*₂), 5.64 (dq, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H, *H*₇), 5.57 (ddt, *J* = 7.2, 7.0, 1.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.55 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 6.5 Hz, 1H, *H*₈), 4.44 (s, 2H, CH₂-PMB), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.80 (s, 3H, CH₃-PMB), 3.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, *H*₁₃), 2.60 (td, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 2H, *H*₁₂), 2.47 (ddd, *J* = 14.2, 7.2, 6.7 Hz, 1H, *H*_{9a}), 2.35 (ddd, *J* = 14.2, 7.0, 6.5 Hz, 1H, *H*_{9b}), 1.78 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.56 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.2, 159.3, 145.0, 145.0, 140.2, 133.2, 132.8, 130.4, 129.4, 125.6, 123.0, 120.8, 113.9, 72.8, 68.5, 67.4, 60.4, 55.4, 40.1, 37.5, 14.4, 12.9, 6.9, 5.0.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2954, 2875, 1709, 1615, 1513, 1366, 1235, 1138, 1065, 998, 810, 723.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₄₅O₅³⁵ClSiNa [M+Na]⁺: 571.2622, found 571.2615.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*,10*Z*)-11-chloro-8-hydroxy-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methyltrideca-2,4,6,10-tetraenoate (371b)

To a flask open to air containing a solution of protected alcohol **371a** used as a mixture of two diastereomers (211 mg, 0.384 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (3.8 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (34.5 mg, 0.134 mmol, 0.35 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 25 min before it was quenched with aqueous K_2CO_3 (1 M) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:1) to give alcohol **371b** (157 mg, 94% yield, colorless oil) as a mixture of two separable diastereomers. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

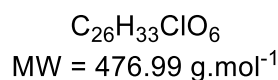
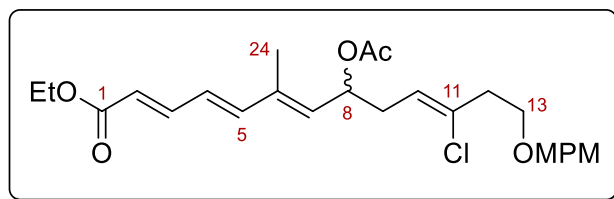
$R_f = 0.19$ (heptane/EtOAc = 2:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.33 (dd, $J = 15.3, 11.1$ Hz, 1H, H_3), 7.24 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.87 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.53 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_5), 6.32 (dd, $J = 15.3, 11.1$ Hz, 1H, H_4), 5.90 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_2), 5.67 (dq, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H, H_7), 5.61 (tt, $J = 7.2, 0.9$ Hz, 1H, H_{10}), 4.59 (dddd, $J = 8.5, 7.3, 5.1, 3.7$ Hz, 1H, H_8), 4.44 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_{13}), 2.62 (td, $J = 6.5, 0.9$ Hz, 2H, H_{12}), 2.51 (ddd, $J = 14.7, 7.3, 7.2$ Hz, 1H, H_{9a}), 2.42 (ddd, $J = 14.7, 7.2, 5.1$ Hz, 1H, H_{9b}), 1.83 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H_{24}), 1.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, OH), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.2, 159.4, 144.8, 144.6, 138.1, 135.3, 134.3, 130.3, 129.4, 126.2, 122.5, 121.2, 113.9, 67.8, 67.1, 60.4, 55.4, 40.2, 36.7, 14.4, 12.9.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3422, 2932, 2866, 1701, 1613, 1513, 1367, 1239, 1139, 1091, 1033, 997, 819, 731.

HRMS (ESI) m/z , calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_5^{35}\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457.1768, found 457.1790.

Ethyl (2E,4E,6E,10Z)-8-acetoxy-11-chloro-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methyltrideca-2,4,6,10-tetraenoate (371c)

To a stirred solution of alcohol **371b** used as a mixture of two diastereomers (50 mg, 0.115 mmol, 1.0 equiv.) and DMAP (1.4 mg, 11.5 μmol , 10 mol%) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) was added NEt_3 (32 μL , 0.230 mmol, 2.0 equiv.) and acetic anhydride (22 μL , 0.230 mmol, 2.0 equiv.) at room temperature. The resulting solution was stirred for 35 min before it was quenched with water and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3:1) to give compound **371c** (16.5 mg, 30%, pale yellow oil) as a mixture of two separable diastereomers which were used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

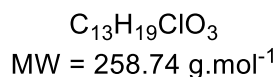
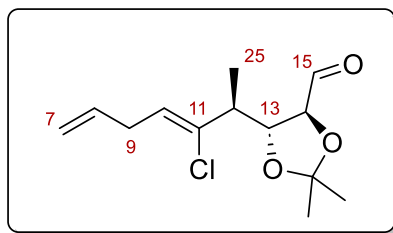
$R_f = 0.25$ (heptane/EtOAc = 3:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.31 (dd, $J = 15.3, 11.0$ Hz, 1H, H_3), 7.24 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.87 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.51 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_5), 6.34 (dd, $J = 15.3, 11.0$ Hz, 1H, H_4), 5.91 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_2), 5.66 (ddd, $J = 9.1, 6.5, 6.3$ Hz, 1H, H_8), 5.56 (dq, $J = 9.1, 1.0$ Hz, 1H, H_9), 5.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{10}), 4.44 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.60 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H_{13}), 2.60 (td, $J = 6.4, 1.0$ Hz, 2H, H_{12}), 2.60 (ddd, $J = 14.2, 7.0, 6.3$ Hz, 1H, H_{9a}), 2.50 (ddd, $J = 14.6, 7.0, 6.5$ Hz, 1H, H_{9b}), 2.02 (s, 3H, OC(O)CH_3), 1.87 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, H_{24}), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.3, 167.1, 159.3, 144.6, 144.1, 137.0, 134.6, 133.4, 130.4, 129.4, 126.8, 121.5, 121.5, 113.9, 72.8, 70.0, 67.2, 60.4, 55.4, 40.1, 34.0, 21.3, 14.4, 13.1.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2861, 1735, 1707, 1616, 1513, 1367, 1231, 1176, 1141, 1097, 998, 821.

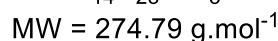
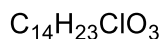
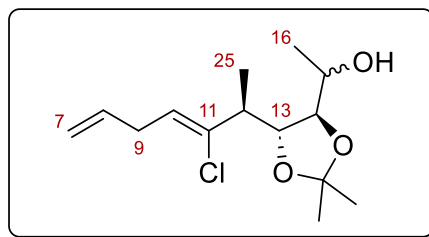
HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_6^{35}\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 499.1863, found 499.1849.

(4*S*,5*R*)-5-((*S*,*Z*)-3-chlorohepta-3,6-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde (373)

To a flask open to air containing a solution of primary alcohol **306** (1.76 g, 6.76 mmol, 1.0 equiv.) and NaHCO_3 (3.40 g, 40.6 mmol, 6.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (68 mL), was added Dess-Martin periodinane (4.30 g, 10.1 mmol, 1.5 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 2 h before it was quenched with aqueous solutions of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%) and saturated NaHCO_3 . The layers were separated, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was then filtered through a thin silica pad eluting with 50% ethyl acetate in heptane. After concentration under *vacuum*, crude aldehyde **373** (1.84 g) was obtained as a yellow oil and was used in the next step without further purification.

R_f = 0.36 (heptane/EtOAc = 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{15}), 5.81 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 6.1$ Hz, 1H, H_8), 5.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{10}), 5.09 (ddt, $J = 17.2, 1.8, 1.7$ Hz, 1H, H_{7a}), 5.02 (ddt, $J = 10.1, 1.7, 1.5$ Hz, 1H, H_{7b}), 4.26 (dd, $J = 7.8, 6.5$ Hz, 1H, H_{13}), 4.13 (dd, $J = 6.5, 2.1$ Hz, 1H, H_{14}), 2.97 (dddd, $J = 7.0, 6.1, 1.8, 1.5$ Hz, 2H, H_9), 2.74 (qd, $J = 7.8, 6.9$ Hz, 1H, H_{12}), 1.48 (s, 3H, H_{isop}), 1.40 (s, 3H, H_{isop}), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_{25}).

1-((4*R*,5*R*)-5-((*S*,*Z*)-3-chlorohepta-3,6-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethan-1-ol (374)

To a solution of crude aldehyde **373** (1.84 g, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (68 mL) was added trimethylaluminium (8.45 mL, 2.0 M in hexanes, 16.9 mmol, 2.5 equiv.) at 0 °C. After 1 h of stirring at this temperature, the reaction was carefully quenched with saturated aqueous NH_4Cl and the mixture was allowed to warm to room temperature. The resulting slurry was diluted with Et_2O and brine, the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic fractions were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/ EtOAc , 3:1) affording secondary alcohol **374** (1.30 g, 70% combined yield over two steps) as a colorless oil and a 3:1 mixture of two inseparable diastereomers.

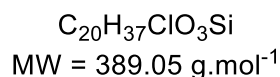
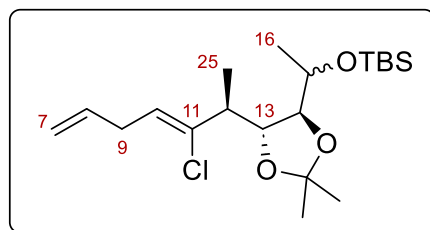
$R_f = 0.29$ (heptane/ $\text{EtOAc} = 2:1$).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.81 and 5.81 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 6.1$ Hz, 1H, H_8), 5.61 and 5.60 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{10}), 5.09 (dtd, $J = 17.2, 1.8, 1.5$ Hz, 1H, H_{7a}), 5.02 (ddt, $J = 10.1, 1.5, 1.5$ Hz, 1H, H_{7b}), 4.08 and 4.06 (dd, $J = 7.3, 5.6$ Hz, 1H, H_{13}), 3.90-3.81 and 3.76-3.67 (m, 2H, H_{14} and H_{15}), 3.00-2.94 (m, 2H, H_9), 2.71 and 2.69 (dq, $J = 7.3, 7.0$ Hz, 1H, H_{12}), 2.20 and 1.74 (d, $J = 6.1$ and 5.2 Hz, 1H, OH), 1.43 and 1.39 (s, 3H, H_{isop}), 1.40 (s, 3H, H_{isop}), 1.26 and 1.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_{16}), 1.17 and 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_{25}).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 136.9, 136.8, 135.3, 135.2, 124.8, 124.6, 115.6, 109.7, 109.5, 83.3, 82.9, 79.6, 79.1, 68.5, 67.7, 46.8, 46.6, 32.72, 32.69, 28.01, 27.98, 27.8, 20.4, 18.8, 16.3, 15.7.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3451, 2983, 2935, 1723, 1639, 1456, 1370, 1238, 1155, 1066, 1007, 914, 874, 665.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_3^{35}\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 297.1233, found 297.1231.

***Tert*-butyl(1-((4*S*,5*R*)-5-((*S*,*Z*)-3-chlorohepta-3,6-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethoxy)dimethylsilane (**375**)**

To a solution of secondary alcohol **374** (1.46 g, 5.30 mmol, 1.0 equiv., 3:1 diastereomeric mixture) and imidazole (2.16 g, 31.8 mmol, 6.0 equiv.) in DMF (12 mL) was added a solution of TBSCl (2.40 g, 15.9 mmol, 3.0 equiv.) in DMF (15 mL) at room temperature. After 3.5 h of stirring, MeOH (0.75 mL) was added and the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The mixture was diluted with Et_2O and H_2O , the layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/ EtOAc , 30:1) affording the title compound **375** (1.91 g, 93% yield) as a colorless oil and a 3:1 mixture of two inseparable diastereomers.

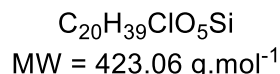
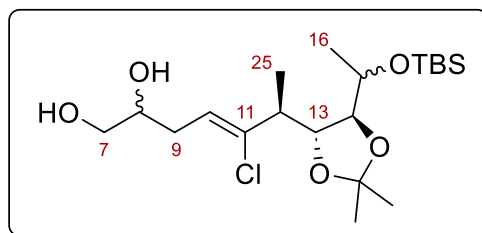
$R_f = 0.13$ (heptane/ $\text{EtOAc} = 50:1$).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.82 and 5.81 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 6.1$ Hz, 1H, H_8), 5.59 and 5.57 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{10}), 5.09 (ddt, $J = 17.1, 1.7, 1.5$ Hz, 1H, H_{7a}), 5.01 (ddt, $J = 10.1, 1.7, 1.3$ Hz, 1H, H_{7b}), 4.14-4.06 (m, $J = 8.5, 3.8$ Hz 1H, H_{13}), 3.87-3.65 (m, $J = 7.9, 5.9, 3.8$ Hz, 2H, H_{15} and H_{14}), 3.04-2.90 (m, 2H, H_9), 2.68 and 2.67 (dq, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H, H_{12}), 1.41 and 1.37 (s, 3H, H_{isop}), 1.38 (s, 3H, H_{isop}), 1.23 and 1.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, H_{16}), 1.15 and 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_{25}), 0.90 and 0.90 (s, 9H, $\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$), 0.09 and 0.08 (s, 3H, $\text{Si}^i\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 137.6, 137.4, 135.4, 124.7, 124.3, 115.49, 115.45, 110.1, 109.3, 84.2, 83.6, 81.4, 78.2, 70.3, 68.6, 47.1, 47.1, 32.7, 28.9, 28.7, 28.1, 27.5, 26.0, 20.8, 20.1, 18.3, 18.1, 16.7, 16.0, -4.1, -4.2, -4.3, -4.5.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2932, 2858, 1639, 1462, 1369, 1252, 1159, 1083, 831, 774.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{O}_3^{35}\text{ClSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 411.2098, found 411.2091.

(6*S,Z*)-6-((4*R,5S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-5-chlorohept-4-ene-1,2-diol (376)

A stirred solution of terminal alkene **375** (1.91 g, 4.91 mmol, 1.0 equiv., 3:1 diastereomeric mixture) in acetone/H₂O (6:1, 25 mL) was treated with *N*-methylmorpholine *N*-oxide (1.99 g, 14.73 mmol, 3.0 equiv.), followed by the addition of OsO₄ (0.098 M solution in H₂O, 0.25 mL, 24.5 μmol, 0.5 mol%). The mixture was stirred at room temperature for 7.5 h before it was quenched with 10% aqueous Na₂S₂O₃. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic fractions were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:6) to afford diol **376** (2.11 g, >99% quantitative yield, colorless oil) as a mixture of four inseparable diastereomers.

R_f = 0.21 (heptane/EtOAc = 1:2).

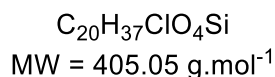
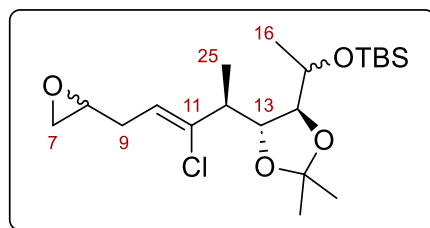
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.71-5.61 (m, *J* = 7.1, 6.6, 6.2 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.14-4.05 (m, 1H, *H*₁₃), 3.89-3.49 (m, 5H, *H*₁₅, *H*₁₄, *H*₈, *H*_{7a} and *H*_{7b}), 2.71-2.61 (m, 1H, *H*₁₂), 2.63-1.90 (m, 4H, *H*_{9a}, *H*_{9b}, C₇-OH and C₈-OH), 1.42-1.34 (m, 6H, *H*_{isop}), 1.26-1.20 (m, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.16-1.10 (m, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.90 and 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.11-0.08 (m, 6H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 139.6, 139.5, 139.4, 123.0, 122.8, 122.5, 122.2, 110.3, 110.2, 109.3, 84.5, 84.4, 84.3, 81.4, 81.2, 71.34, 71.28, 71.1, 71.0, 70.3, 68.5, 66.4, 66.1, 66.0, 53.6, 48.0, 47.8, 47.5, 33.2, 33.0, 32.7, 28.8, 28.7, 28.01, 27.98, 27.43, 27.36, 26.0, 20.79, 20.76, 20.1, 18.3, 18.1, 16.4, 16.0, 15.3, -4.1, -4.17, -4.25, -4.5.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3382, 2932, 2858, 1659, 1462, 1370, 1238, 1157, 1082, 981, 831, 774, 737.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₃₉O₅³⁵ClSiNa [M+Na]⁺: 445.2153, found 445.2138.

***Tert*-butyl(1-((4*S*,5*R*)-5-((2*S*,*Z*)-3-chloro-5-(oxiran-2-yl)pent-3-en-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethoxy)dimethylsilane (**377**)**



To diol **376** used as a diastereomeric mixture (2.11 g, 4.91 mmol, 1.0 equiv.) and triphenylphosphine (2.60 g, 9.82 mmol, 2.0 equiv.) in dry toluene (33 mL) was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate (1.93 mL, 9.82 mmol, 2.0 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was refluxed for 24 h before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was filtered through a thin silica pad (EtOAc), concentrated under *vacuum* and purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 8:1) to afford epoxide **377** (1.66 g, 84%, colorless oil) as a mixture of four inseparable diastereomers. Data for characterization of the two major diastereomers were provided as follows.

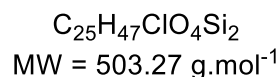
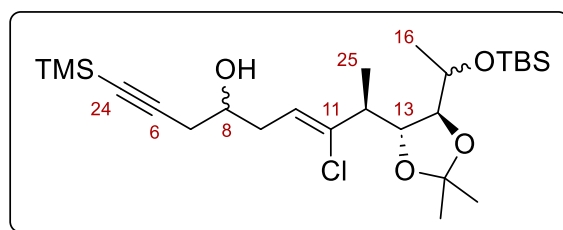
R_f = 0.35 (heptane/EtOAc = 5:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.61 and 5.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.08 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.74 (dq, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.67 (dd, *J* = 7.9, 3.7 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.02 (m, *J* = 6.3, 4.9, 3.9, 2.5 Hz, 1H, *H*₈), 2.74 and 2.73 (dd, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H, *H*_{7a}), 2.67 (dq, *J* = 8.7, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.62-2.45 (m, *J* = 8.7, 7.0, 5.7, 4.9, 2.7 Hz, 3H, *H*_{7b}, *H*_{9a} and *H*_{9b}), 1.38 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.37 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.15 and 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si^{*i*}Bu(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si^{*i*}Bu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 139.4, 139.3, 121.5, 121.2, 110.2, 110.1, 84.3, 84.2, 81.4, 81.3, 70.3, 50.9, 50.8, 47.3, 47.2, 46.6, 46.3, 31.4, 30.9, 28.90, 28.85, 28.7, 26.0, 20.8, 18.1, 16.8, 16.6, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2932, 2858, 1660, 1462, 1370, 1238, 1158, 1083, 981, 831, 774.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₃₇O₄³⁵ClSiNa [M+Na]⁺: 427.2047, found 427.2036.

(8*S*,*Z*)-8-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-7-chloro-1-(trimethylsilyl)non-6-en-1-yn-4-ol (378)

In a flame-dried flask, *n*-HxLi (2.3 M in hexanes, 2.50 mL, 5.74 mmol, 1.4 equiv.) was added dropwise to a stirred solution of trimethylsilylacetylene (0.80 mL, 5.74 mmol, 1.4 equiv.) in THF (12 mL) cooled to -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 15 min before it was warmed to 0 °C and stirred for an additional 15 min. A solution of epoxide **377** (1.66 g, 4.10 mmol, 1.0 equiv.) in THF (15 mL) was then added to the reaction at -78 °C followed by BF₃·OEt₂ (0.61 mL, 4.92 mmol, 1.2 equiv.). The resulting reaction was stirred at -78 °C for 2 h at which time it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic fractions were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to provide crude trimethylsilylalkyne **378** (2.44 g, orange oil) as a mixture of four separable diastereomers. The four diastereomers were gathered and readily used in the next step without further purification. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

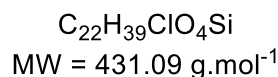
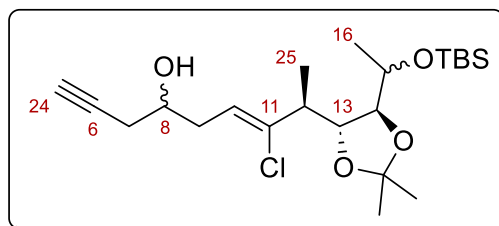
R_f = 0.25 (heptane/EtOAc = 5:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.08 (dd, *J* = 8.9, 3.6 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.82 (dtd, *J* = 6.3, 6.2, 5.8 Hz, 1H, *H*₈), 3.74 (dq, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.67 (dd, *J* = 7.9, 3.6 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.67 (dq, *J* = 8.9, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.51 (m, *J* = 7.3, 6.2 Hz, 2H, *H*_{9a} and *H*_{9b}), 2.48-2.45 (m, *J* = 6.3, 5.8 Hz, 2H, *H*_{7a} and *H*_{7b}), 2.24 (br s, 1H, OH), 1.39 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.36 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.16 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 139.6, 123.0, 110.2, 103.1, 87.8, 84.4, 81.3, 70.3, 69.3, 47.6, 35.3, 28.9, 28.8, 28.3, 26.0, 20.8, 18.1, 16.3, 0.2, -4.1, -4.3.

IR (neat) *v* (cm⁻¹) 3452, 2958, 2932, 2858, 2176, 1462, 1371, 1249, 1158, 1083, 981, 833, 775, 737, 701.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₅H₄₈O₄³⁵ClSi₂ [M+H]⁺: 503.2780, found 503.2778.

(8*S*,*Z*)-8-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-7-chloronon-6-en-1-yn-4-ol (379)

To a solution of crude trimethylsilylalkyne **378** (2.44 g, 1.0 equiv.) in MeOH (27 mL) was added K_2CO_3 (1.70 g, 12.3 mmol, 3.0 equiv.). The suspension was allowed to stir at room temperature for 2 h before it was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3:1) affording homopropargylic alcohol **379** (1.68 g, 95% yield over two 2 steps) as a mixture of four separable diastereomers which were gathered for the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

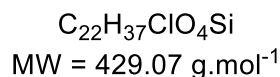
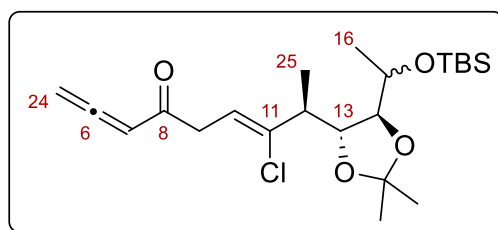
$R_f = 0.27$ (heptane/EtOAc = 3:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.63 (dd, $J = 7.9, 6.8$ Hz, 1H, H_{10}), 4.08 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 1H, H_{13}), 3.86 (m, $J = 6.0$ Hz, 1H, H_8), 3.74 (dq, $J = 8.0, 6.0$ Hz, 1H, H_{15}), 3.67 (dd, $J = 8.0, 3.5$ Hz, 1H, H_{14}), 2.67 (dq, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 1H, H_{12}), 2.60-2.46 (m, $J = 7.9, 6.8$ Hz, 2H, H_{9a} and H_{9b}), 2.44 (dd, $J = 6.0, 2.6$ Hz, 2H, H_{7a} and H_{7b}), 2.23 (br d, $J = 3.0$ Hz, 1H, OH), 2.06 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H, H_{24}), 1.39 (s, 3H, H_{isop}), 1.36 (s, 3H, H_{isop}), 1.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, H_{16}), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_{25}), 0.90 (s, 9H, $\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 3H, $\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}^i\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 139.8, 122.9, 110.2, 84.5, 81.3, 80.8, 71.0, 70.3, 69.3, 47.6, 35.3, 28.9, 28.8, 26.7, 26.0, 20.8, 18.1, 16.2, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3454, 3312, 2933, 2858, 1740, 1659, 1462, 1371, 1238, 1158, 1084, 982, 834, 776.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{O}_4^{35}\text{ClSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 453.2204, found 453.2190.

(8*S*,*Z*)-8-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-7-chloronona-1,2,6-trien-4-one (380)

To a flask open to air containing a solution of homopropargylic alcohol **379** (164 mg, 0.380 mmol, 1.0 equiv.) and NaHCO_3 (192 mg, 2.28 mmol, 6.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (3.8 mL), was added Dess-Martin periodinane (242 mg, 0.571 mmol, 1.5 equiv.) at 0 °C. The white suspension was allowed to warm to room temperature and was stirred for 2.5 h before it was quenched with aqueous solutions of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%) and saturated NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to give the homopropargylic ketone. The residue was diluted in EtOAc (3.8 mL), NaHCO_3 (320 mg, 3.80 mmol, 10 equiv.) was added and the resulting suspension was stirred for 17.5 h at room temperature until the isomerization was completed. The reaction mixture was filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum* to provide crude allenic ketone **380** (178 mg, yellow oil) as a 3:1 mixture of separable diastereomers which were gathered for the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

$R_f = 0.37$ (heptane/EtOAc = 6:1).

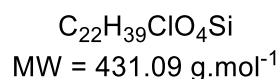
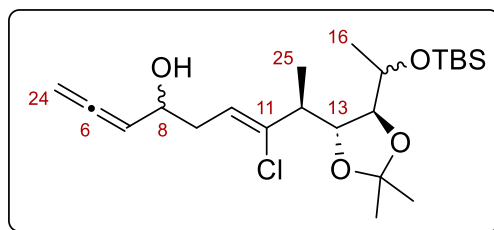
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.84 (dd, $J = 6.5, 6.3$ Hz, 1H, H_{10}), 5.81 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_7), 5.31 (dd, $J = 14.9, 6.5$ Hz, 1H, H_{24a}), 5.27 (dd, $J = 14.9, 6.5$ Hz, 1H, H_{24b}), 4.08 (dd, $J = 8.6, 3.7$ Hz, 1H, H_{13}), 3.74 (dq, $J = 7.9, 5.9$ Hz, 1H, H_{15}), 3.68 (dd, $J = 7.9, 3.7$ Hz, 1H, H_{14}), 3.61 (dd, $J = 18.7, 6.3$ Hz, 1H, H_{9a}), 3.56 (dd, $J = 18.7, 6.5$ Hz, 1H, H_{9b}), 2.73 (dq, $J = 8.6, 6.8$ Hz, 1H, H_{12}), 1.39 (s, 3H, H_{isop}), 1.36 (s, 3H, H_{isop}), 1.23 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, H_{16}), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_{25}), 0.90 (s, 9H, $\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.094 (s, 3H, $\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$), 0.090 (s, 3H, $\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 216.8, 197.2, 139.2, 119.7, 110.2, 96.4, 84.2, 81.4, 80.1, 70.3, 47.1, 39.4, 28.8, 28.6, 26.0, 20.8, 18.1, 16.6, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2932, 2858, 1933, 1687, 1462, 1370, 1238, 1155, 1083, 983, 831, 774, 733, 670.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{O}_4^{35}\text{ClSiH}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.2228, found 429.2224.

(8*S,Z*)-8-((4*R,5S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-7-chloronona-1,2,6-trien-4-ol (381)



To a flask open to air containing a solution of crude allenic ketone **380** (178 mg, 1.0 equiv.) and cerium chloride heptahydrate (172 mg, 0.456 mmol, 1.2 equiv.) in MeOH (3.8 mL) was slowly added NaBH₄ (37 mg, 0.951 mmol, 2.5 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 min before it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic fractions were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered through a thin silica pad (EtOAc). The mixture was concentrated under reduced pressure to give crude allenic alcohol **381** (172 mg, yellow oil) as a mixture of four inseparable diastereomers which were readily used in the next step without further purification. Data for characterization of the two major diastereomers were provided as follows.

R_f = 0.29 (heptane/EtOAc = 3:1).

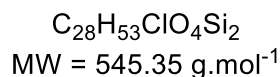
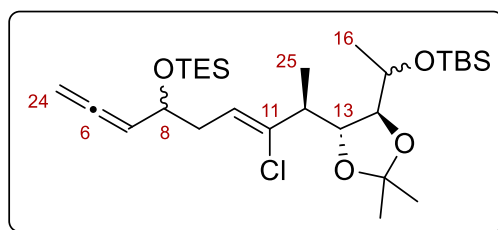
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.65 and 5.63 (t, *J* = 6.3 and 6.5 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.33-5.26 (m, *J* = 6.6, 3.8, 3.5 Hz, 1H, *H*₇), 4.92-4.83 (m, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 2H, *H*_{24a} and *H*_{24b}), 4.36-4.23 (m, 1H, *H*₈), 4.08 (dd, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.74 (dq, *J* = 8.0, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.67 and 3.67 (dd, *J* = 8.0, 3.7 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.68 and 2.68 (dq, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.65-2.55 (m, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H, *H*_{9a}), 2.52-2.43 (m, *J* = 14.7, 6.5 Hz, 1H, *H*_{9b}), 1.97 and 1.85 (br s, 1H, OH), 1.39 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.36 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 207.2, 207.1, 139.4, 139.3, 122.9, 122.6, 110.2, 110.1, 94.5, 94.3, 84.4, 84.3, 81.4, 78.0, 77.9, 70.3, 68.8, 68.6, 47.5, 47.4, 36.6, 36.3, 28.8, 28.71, 28.68, 26.0, 20.8, 18.1, 16.5, 16.4, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3431, 2932, 2858, 1957, 1462, 1371, 1238, 1158, 1083, 981, 831, 775, 733.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₂H₃₉O₄³⁵ClSiH [M+H]⁺: 431.2384, found 431.2379.

***tert*-butyl(1-((4*S*,5*R*)-5-((2*S*,*Z*)-3-chloro-6-((triethylsilyl)oxy)nona-3,7,8-trien-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethoxy)dimethylsilane (**382**)**



To a solution of crude allenic alcohol **381** (172 mg, 1.0 equiv.), imidazole (78 mg, 1.14 mmol, 3.0 equiv.) and DMAP (9.5 mg, 76.1 μ mol, 0.2 equiv.) in CH_2Cl_2 (1.9 mL) was added TESCl (96 μ L, 0.571 mmol, 1.5 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred 2 h before the addition of MeOH (0.1 mL) and saturated NH_4Cl . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 50:1) affording the title compound **382** (159 mg, 75% yield over three steps) as a colorless oil and a mixture of four inseparable diastereomers. Data for characterization of the two major diastereomers were provided as follows.

R_f = 0.29 (heptane/EtOAc = 30:1).

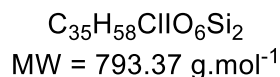
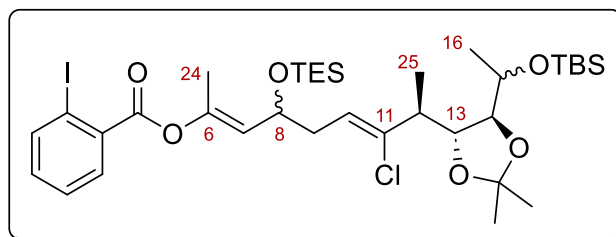
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 5.64 and 5.61 (t, J = 6.9 and 6.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.16 and 5.15 (dt, J = 7.3, 6.8, 1H, H_7), 4.80-4.70 (m, J = 6.8, 6.6 Hz, 2H, H_{24a} and H_{24b}), 4.30-4.23 (m, J = 7.3 Hz, 1H, H_8), 4.08 and 4.07 (dd, J = 8.4, 3.9 Hz, 1H, H_{13}), 3.74 (dq, J = 7.9, 5.9 Hz, 1H, H_{15}), 3.67 and 3.67 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H, H_{14}), 2.67 and 2.67 (dq, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H, H_{12}), 2.57-2.44 (m, J = 6.9, 6.7 Hz, 2H, H_{9a} and H_{9b}), 1.38 (s, 3H, H_{isop}), 1.36 (s, 3H, H_{isop}), 1.23 (d, J = 5.9 Hz, 3H, H_{16}), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{25}), 0.96 (t, J = 8.0 Hz, 9H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $SiMe_2C(CH_3)_3$), 0.61 (q, J = 8.0 Hz, 6H, $Si(CH_2CH_3)_3$), 0.09 (s, 3H, $Si^iBu(CH_3)_2$), 0.09 (s, 3H, $Si^iBu(CH_3)_2$).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 207.6, 138.0, 137.9, 123.4, 123.3, 110.1, 110.0, 94.5, 94.4, 84.2, 84.1, 81.6, 81.5, 76.3, 70.4, 70.3, 47.1, 37.8, 37.7, 28.9, 28.8, 28.64, 28.59, 26.0, 20.8, 18.1, 16.8, 16.7, 7.0, 5.01, 4.99, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2955, 2877, 1957, 1659, 1461, 1369, 1239, 1159, 1081, 1006, 832, 775, 743.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{53}O_4^{35}ClSi_2Na$ $[M+Na]^+$: 567.3069, found 567.3061.

(2E,6Z,8S)-8-((4R,5S)-5-(1-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-7-chloro-4-((triethylsilyl)oxy)nona-2,6-dien-2-yl 2-iodobenzoate (385)



Homopropargyl alcohol **379** (1.683 g, 3.90 mmol) was submitted to the previous steps of oxidation/isomerization, Luche reduction and secondary alcohol protection to yield by-product **385** (377 mg, 13%) as a yellow oil.

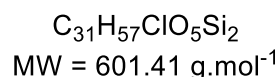
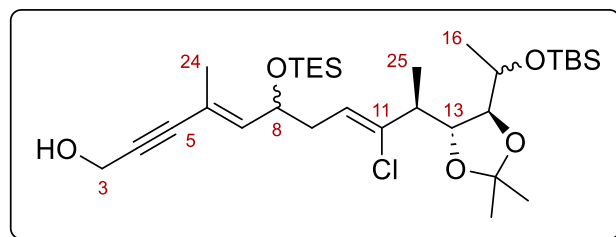
R_f = 0.46 (heptane/EtOAc = 6:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.00 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.82 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.42 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 7.17 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, *H_{Ar}*), 5.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, *H₁₀*), 5.35 (dq, *J* = 9.2, 0.8 Hz, 1H, *H₇*), 4.43 (dt, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 1H, *H₈*), 4.10 (dd, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H, *H₁₃*), 3.75 (dq, *J* = 7.7, 5.9 Hz, 1H, *H₁₅*), 3.69 (dd, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H, *H₁₄*), 2.71 (dq, *J* = 8.6, 6.6 Hz, 1H, *H₁₂*), 2.63 (ddd, *J* = 14.3, 7.0, 6.7 Hz, 1H, *H_{9a}*), 2.63 (ddd, *J* = 14.3, 7.0, 6.7 Hz, 1H, *H_{9b}*), 2.04 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, *H₂₄*), 1.39 (s, 3H, *H_{isop}*), 1.37 (s, 3H, *H_{isop}*), 1.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H₁₆*), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, *H₂₅*), 0.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.64 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.8, 146.3, 141.5, 138.5, 135.1, 132.9, 131.2, 128.0, 122.9, 121.8, 110.1, 94.2, 84.1, 81.3, 70.3, 67.9, 47.2, 37.8, 28.8, 28.6, 26.0, 20.7, 18.1, 16.8, 16.2, 7.0, 5.1, 5.0, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2955, 2877, 1741, 1462, 1370, 1242, 1080, 1015, 832, 775, 737.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₅H₅₈O₆³⁵ClISi₂Na [M+Na]⁺: 815.2403, found 815.2393.

(4*E*,8*Z*,10*S*)-10-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-9-chloro-4-methyl-6-((triethylsilyl)oxy)undeca-4,8-dien-2-yn-1-ol (386b)

In a round bottom flame-dried flask, a solution of catalyst was first prepared by dissolving Pd(OAc)₂ (10.7 mg, 47.9 μmol, 7 mol%), (MeOPh)₃P (33.7 mg, 95.8 μmol, 14 mol%) and CuCl (4.7 mg, 47.9 μmol, 7 mol%) in THF (0.5 mL). The resulting dark brown mixture was stirred at room temperature for 15 min. The catalyst solution prepared above was then added to a Schlenk flask under argon atmosphere containing a solution of allenic alcohol **382** (373 mg, 0.684 mmol, 1.0 equiv.), homopropargyl alcohol (80 μL, 1.37 mmol, 2.0 equiv.) and NEt₃ (95 μL, 0.684 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.9 mL). The system was closed and the reaction was stirred at 40 °C for 7 h. After removal of the solvent under reduced pressure, the crude residue was filtrated on a short silica pad (heptane/EtOAc, 2:1). Preparative HPLC purification (heptane/EtOAc, 4:1) afforded the expected (*E*)-enyne **386b** (376 mg, 91%, >95:5 : *E/Z*) as a colorless oil and a mixture of inseparable diastereomers. Data for characterization of the two major diastereomers were provided as follows.

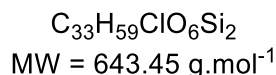
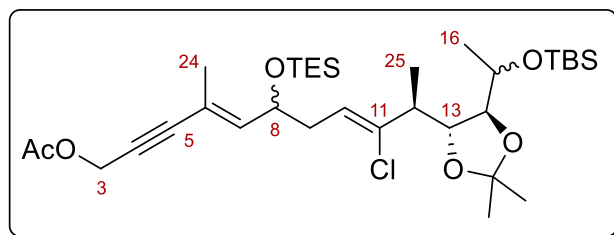
R_f = 0.36 (heptane/EtOAc = 3:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.80 (dq, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 1H, *H*₇), 5.60 and 5.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.47 and 4.46 (ddd, *J* = 8.7, 6.8, 6.5 Hz, 1H, *H*₈), 4.37 and 4.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, *H*₃), 4.06 and 4.06 (dd, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.74 (dq, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.68 and 3.67 (dd, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.67 and 2.66 (dq, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.56-2.32 (m, *J* = 14.4, 7.0, 6.8, 6.5 Hz, 2H, *H*_{9a} and *H*_{9b}), 1.81 and 1.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.66 and 1.64 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, *OH*), 1.38 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.36 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.23 and 1.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.14 and 1.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.58 and 0.57 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 141.0, 140.9, 138.5, 138.3, 123.0, 122.7, 117.4, 117.3, 110.0, 88.23, 88.18, 85.1, 84.9, 83.9, 81.5, 70.42, 70.38, 68.2, 67.9, 51.7, 46.98, 46.96, 37.2, 37.0, 28.7, 28.5, 26.0, 20.9, 20.8, 18.1, 17.9, 17.8, 16.9, 16.7, 6.9, 5.03, 5.00, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3439, 2955, 2877, 1636, 1460, 1370, 1238, 1158, 1078, 1006, 980, 831, 775.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₁H₅₇O₅³⁵ClSi₂Na [M+Na]⁺: 623.3331, found 623.3323.

(4*E*,8*Z*,10*S*)-10-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-9-chloro-4-methyl-6-((triethylsilyl)oxy)undeca-4,8-dien-2-yn-1-yl acetate (386a)

In a round bottom flame-dried flask, a solution of catalyst was first prepared by dissolving Pd(OAc)₂ (2.9 mg, 12.9 μmol, 7 mol%), (MeOPh)₃P (9.1 mg, 25.8 μmol, 14 mol%) and CuCl (1.3 mg, 12.9 μmol, 7 mol%) in THF (0.4 mL). The resulting dark brown mixture was stirred at room temperature for 30 min. The catalyst solution prepared above was then added to a Schlenk flask under argon atmosphere containing a solution of allenic alcohol **382** (101 mg, 0.185 mmol, 1.0 equiv.), propargyl acetate (37 μL, 0.369 mmol, 2.0 equiv.) and NEt₃ (26 μL, 0.185 mmol, 1.0 equiv.) in THF (0.5 mL). The system was closed and the reaction was allowed to stir at 40 °C for 17 h. After removal of the solvent under reduced pressure, the crude residue was filtrated on a short silica pad (heptane/EtOAc, 3:1). Preparative HPLC purification (heptane/EtOAc, 7:1) afforded the expected (*E*)-enyne **386a** (90.2 mg, 76%, >95/5 : *E/Z*) as a colorless oil and a mixture of inseparable diastereomers. Data for characterization of the two major diastereomers were provided as follows.

R_f = 0.36 (heptane/EtOAc = 3:1).

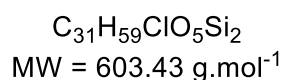
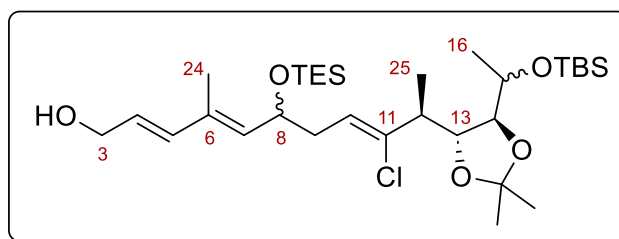
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.80 (dq, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 1H, *H*₇), 5.58 and 5.54 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.78 (s, 2H, *H*₃), 4.46 and 4.45 (dt, *J* = 8.8, 6.5 Hz, 1H, *H*₈), 4.07 and 4.07 (dd, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.74 (dq, *J* = 7.8, 6.0 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.67 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.66 (dq, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.57-2.29 (m, *J* = 14.5, 7.0, 6.5 Hz, 2H, *H*_{9a} and *H*_{9b}), 2.10 and 2.10 (s, 3H, OC(O)CH₃), 1.82 and 1.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, *H*₂₄), 1.37 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.36 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.23 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.13 and 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.58 and 0.57 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.095 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.090 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.4, 141.6, 138.5, 138.4, 122.8, 122.6, 117.0, 117.0, 110.1, 89.0, 88.9, 84.1, 81.4, 81.4, 80.6, 80.5, 70.4, 70.3, 68.2, 67.9, 53.0, 47.1, 47.1, 37.1, 37.0, 28.8, 28.6, 26.0, 20.9, 20.8, 20.8, 18.1, 17.8, 17.7, 16.8, 16.7, 6.9, 5.0, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2955, 2877, 1750, 1460, 1375, 1222, 1159, 1082, 1015, 833, 776, 744.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₃H₅₉O₆³⁵ClSi₂Na [M+Na]⁺: 665.3436, found 665.3432.

(2E,4E,8Z,10S)-10-((4R,5S)-5-(1-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-9-chloro-4-methyl-6-((triethylsilyl)oxy)undeca-2,4,8-trien-1-ol (387)



To a solution of propargylic alcohol **386b** (110 mg, 0.184 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.8 mL) was added a solution of Red-Al (60% in toluene, 120 μ L, 0.367 mmol, 2.0 equiv.) dropwise at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 15 min at 0 °C before it was quenched with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 4:1) furnishing (*E*)-allylic alcohol **387** (105 mg, 95% yield, >95/5 : *E/Z*) as a colorless oil and a mixture of four inseparable diastereomers. Data for characterization of the two major diastereomers were provided as follows.

R_f = 0.28 (heptane/EtOAc = 3:1).

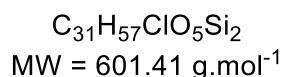
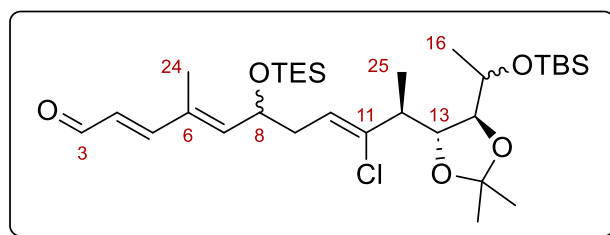
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.23 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, *H*₅), 5.79 (dt, *J* = 15.7, 6.0 Hz, 1H, *H*₄), 5.60 and 5.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.47 and 5.46 (dq, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1H, *H*₇), 4.56 (ddd, *J* = 8.7, 6.6, 6.4 Hz, 1H, *H*₈), 4.21 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H, *H*₃), 4.06 (dd, *J* = 8.3, 4.1 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.74 (dq, *J* = 7.6, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.66 or 3.65 (dd, *J* = 7.6, 4.1 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.65 and 2.65 (dq, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.57-2.33 (m, *J* = 14.4, 6.9, 6.6, 6.4 Hz, 2H, *H*_{9a} and *H*_{9b}), 1.78 and 1.77 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.48-1.38 (m, 1H, *OH*), 1.36 (s, 6H, *H*_{isop}), 1.23 and 1.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.13 and 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.57 and 0.56 (q, *J* = 8.0 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 138.1, 138.0, 136.13, 136.08, 136.0, 135.9, 132.4, 132.3, 127.35, 127.26, 123.4, 123.2, 110.0, 84.01, 83.97, 81.52, 81.48, 70.4, 70.3, 68.5, 68.2, 63.9, 47.1, 47.0, 37.6, 37.5, 28.8, 28.7, 28.5, 26.0, 20.8, 18.1, 16.8, 16.7, 13.2, 13.1, 6.9, 5.0, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3393, 2932, 1685, 1461, 1370, 1252, 1158, 1083, 1005, 834, 776.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₁H₅₉O₅³⁵ClSi₂Na [M+Na]⁺: 625.3487, found 625.3470.

(2E,4E,8Z,10S)-10-((4R,5S)-5-(1-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-9-chloro-4-methyl-6-((triethylsilyl)oxy)undeca-2,4,8-trienal (388)



To a solution of allylic alcohol **387** (657 mg, 1.09 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (11 mL) was added MnO₂ (2.84 g, 32.7 mmol, 30 equiv.) at room temperature. The resulting suspension was stirred 2.5 h before it was filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum* to afford crude conjugated aldehyde **388** (659 mg, pale yellow oil) as a mixture of four inseparable diastereomers. Data for characterization of the two major were provided as follows.

R_f = 0.29 (heptane/EtOAc = 8:1).

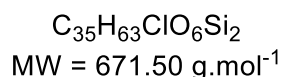
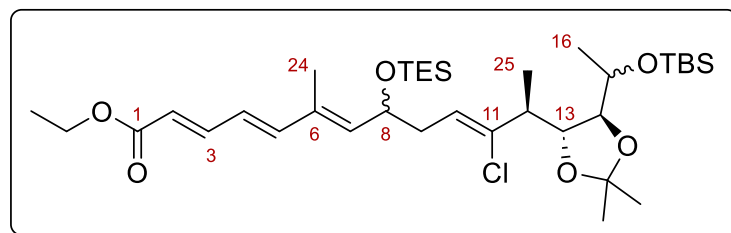
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.59 and 9.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, *H*₃), 7.09 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, *H*₅), 6.16 (dd, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H, *H*₄), 5.97 and 5.95 (dq, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H, *H*₇), 5.61 and 5.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.61 (m, *J* = 8.5, 6.5, 6.1 Hz, 1H, *H*₈), 4.06 (dd, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.73 (dq, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.66 and 3.65 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.65 (dq, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.62-2.38 (m, *J* = 14.4, 7.0, 6.1 Hz, 2H, *H*_{9a} and *H*_{9b}), 1.85 and 1.84 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.36 and 1.35 (s, 6H, *H*_{isop}), 1.22 and 1.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.13 and 1.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.58 and 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194.10, 194.07, 157.1, 156.9, 145.8, 145.7, 139.0, 138.9, 132.2, 132.1, 128.5, 128.4, 122.4, 122.2, 110.04, 109.99, 84.1, 84.0, 81.5, 70.4, 68.5, 68.3, 47.2, 47.1, 37.1, 36.9, 28.8, 28.7, 28.6, 28.5, 26.0, 20.8, 18.1, 16.9; 16.6, 13.05, 12.97, 6.9, 5.0, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2955, 2877, 1683, 1461, 1370, 1241, 1079, 1005, 970, 832, 808, 775, 743.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₁H₅₇O₅³⁵ClSi₂Na [M+Na]⁺: 623.3331, found 623.3306.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*,10*Z*,12*S*)-12-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyl-8-((triethylsilyl)oxy)trideca-2,4,6,10-tetraenoate (389a)



Triethylphosphonoacetate (0.23 mL, 1.14 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a suspension of NaH (60% in mineral oil, 46 mg, 1.14 mmol, 1.5 equiv.) in THF (2.0 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and a solution of the crude aldehyde **388** (458 mg, 1.0 equiv.) in THF (5.6 mL) was slowly added. The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred for 20 min before it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 12:1) to give (*E*)- α,β -unsaturated ester **389a** (457 mg, 89% yield over two steps) as a colorless oil and a mixture of four inseparable diastereomers. Data for characterization of the two major diastereomers were provided as follows.

R_f = 0.26 (heptane/EtOAc = 12:1).

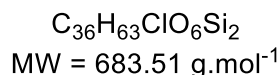
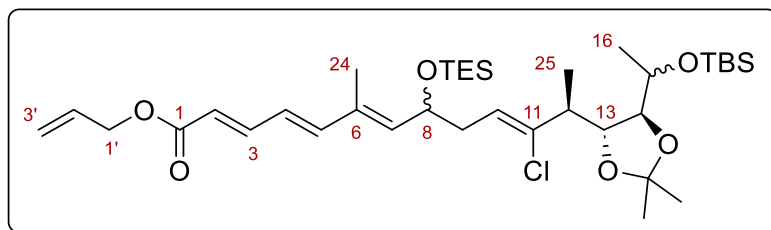
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33 (dd, *J* = 15.3, 11.0 Hz, 1H, *H*₃), 6.54 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₅), 6.29 (dd, *J* = 15.3, 11.0 Hz, 1H, *H*₄), 5.89 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₂), 5.66 and 5.65 (dq, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H, *H*₇), 5.60 and 5.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.58 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 6.6 Hz, 1H, *H*₈), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.06 and 4.06 (dd, *J* = 8.3, 3.8 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.73 (dq, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.66 (dd, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.65 (dq, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.60-2.34 (m, *J* = 14.5, 7.0, 6.8, 6.6 Hz, 2H, *H*_{9a} and *H*_{9b}), 1.82 and 1.80 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.35 (s, 6H, *H*_{isop}), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.12 and 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.57 and 0.56 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.3, 145.2, 145.1, 145.00, 144.97, 140.22, 140.19, 138.5, 138.4, 132.83, 132.80, 125.7, 125.6, 123.0, 122.8, 120.8, 120.7, 110.03, 110.02, 84.1, 81.5, 81.4, 70.38, 70.35, 68.5, 68.3, 60.4, 47.14, 47.09, 37.4, 37.3, 28.8, 28.7, 28.57, 28.55, 26.0, 20.81, 20.79, 18.1, 16.8, 16.7, 14.5, 13.0, 12.9, 6.9, 5.0, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2955, 2877, 1713, 1618, 1461, 1369, 1235, 1138, 1080, 1000, 832, 774, 744.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₅H₆₃O₆³⁵ClSi₂Na [M+Na]⁺: 693.3748, found 693.3743.

Allyl (2*E*,4*E*,6*E*,10*Z*,12*S*)-12-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyl-8-((triethylsilyl)oxy)trideca-2,4,6,10-tetraenoate (389b)



Triethylphosphonoacetate (0.36 mL, 1.63 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a suspension of NaH (60% in mineral oil, 65 mg, 1.63 mmol, 1.5 equiv.) in THF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and a solution of the crude aldehyde **388** (659 mg, 1.0 equiv.) in THF (6 mL) was slowly added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 25 min before it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Crude (*E*)- α,β -unsaturated ester **389b** (828 mg, pale yellow oil) was obtained as a mixture of four inseparable diastereomers which were used in the next step without further purification. Data for characterization of the two major diastereomers were provided as follows.

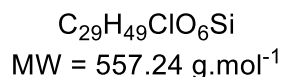
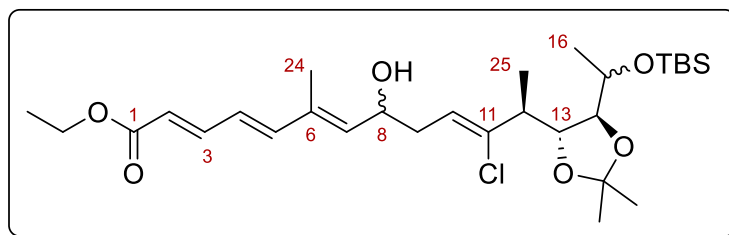
R_f = 0.32 (heptane/EtOAc = 12:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (dd, *J* = 15.3, 11.1 Hz, 1H, *H*₃), 6.55 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₅), 6.30 (dd, *J* = 15.3, 11.1 Hz, 1H, *H*₄), 5.96 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, *H*₂), 5.92 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₂), 5.67 and 5.65 (dq, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H, *H*₇), 5.59 and 5.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.34 (dtd, *J* = 17.2, 1.6, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3a'}), 5.25 (dtd, *J* = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3b'}), 4.66 (ddd, *J* = 5.7, 1.6, 1.4 Hz, 2H, *H*_{1'}), 4.58 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 6.5 Hz, 1H, *H*₈), 4.06 and 4.06 (dd, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.73 (dq, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.65 and 3.65 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.65 and 2.65 (dq, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.59-2.34 (m, *J* = 14.3, 7.0, 6.7, 6.5 Hz, 2H, *H*_{9a} and *H*_{9b}), 1.82 and 1.81 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.35 (s, 6H, *H*_{isop}), 1.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.57 and 0.56 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.9, 145.5, 145.4, 140.44, 140.40, 138.5, 138.4, 132.82, 132.79, 132.6, 125.6, 125.5, 122.9, 122.7, 120.31, 120.26, 118.2, 110.04, 110.02, 84.1, 81.5, 81.4, 70.39, 70.35, 68.5, 68.3, 65.1, 47.14, 47.09, 37.4, 37.3, 28.8, 28.7, 28.57, 28.55, 26.0, 20.82, 20.80, 18.1, 16.8, 16.7, 13.0, 12.9, 6.9, 5.0, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2955, 2878, 1713, 1617, 1460, 1370, 1234, 1137, 1076, 998, 832, 774, 731.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₆H₆₃O₆³⁵ClSi₂Na [M+Na]⁺: 705.3749, found 705.3742.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*,10*Z*,12*S*)-12-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-8-hydroxy-6-methyltrideca-2,4,6,10-tetraenoate (390a)

To a flask open to air containing a solution of protected alcohol **389a** (456 mg, 0.679 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (6.8 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (52 mg, 0.204 mmol, 0.3 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 25 min before it was quenched with aqueous K₂CO₃ (1 M) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to give alcohol **390a** (377 mg, >99% quantitative yield, colorless oil) as a mixture of four inseparable diastereomers. Data for characterization of the two major diastereomers were provided as follows.

R_f = 0.24 (heptane/EtOAc = 3:1).

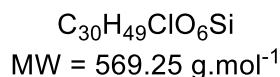
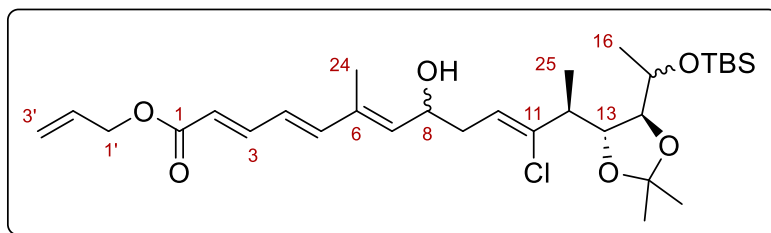
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33 (dd, *J* = 15.3, 11.1 Hz, 1H, *H*₃), 6.56 and 6.55 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₅), 6.33 (dd, *J* = 15.3, 11.1 Hz, 1H, *H*₄), 5.90 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₂), 5.71 and 5.68 (dq, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H, *H*₇), 5.60 and 5.59 (dd, *J* = 7.2, 7.1 and 8.1, 6.6 Hz, 1H, *H*₁₀), 4.66 and 4.58 (ddd, *J* = 8.6, 7.6, 5.3 Hz, 1H, *H*₈), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.08 and 4.07 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.74 and 3.74 (dq, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.66 (dd, *J* = 8.0, 3.6 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.67 and 2.66 (dq, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.66-2.34 (m, *J* = 14.3, 8.1, 7.1, 6.6, 5.3 Hz, 2H, *H*_{9a} and *H*_{9b}), 2.01 and 1.81 (br s, 1H, OH), 1.86 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.38 and 1.37 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.36 and 1.35 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.14 and 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.2, 144.80, 144.75, 144.73, 144.66, 140.0, 139.6, 138.2, 138.1, 135.30, 135.27, 126.2, 126.1, 122.4, 122.3, 121.2, 121.1, 110.2, 110.1, 84.4, 84.3, 81.4, 81.3, 70.3, 67.8, 67.7, 60.4, 47.7, 47.4, 36.5, 36.3, 28.8, 28.71, 28.65, 26.0, 20.8, 18.1, 16.5, 16.3, 14.5, 13.0, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3441, 2932, 1711, 1616, 1369, 1236, 1138, 1084, 997, 831, 775.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₄₉O₆³⁵ClSiNa [M+Na]⁺: 579.2855, found 579.2873.

Allyl (2*E*,4*E*,6*E*,10*Z*,12*S*)-12-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-8-hydroxy-6-methyltrideca-2,4,6,10-tetraenoate (390b)



To a flask open to air containing a solution of crude protected alcohol **389b** (827 mg, 1.0 equiv.) in MeOH (11 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (84 mg, 3.27 mmol, 0.3 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 35 min before it was quenched with aqueous K₂CO₃ (1 M) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to give alcohol **390b** (591 mg, 95%, 3 steps) as a colorless oil and a mixture of four inseparable diastereomers. Data for characterization of the two major diastereomers were provided as follows.

R_f = 0.22 (heptane/EtOAc = 3:1).

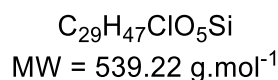
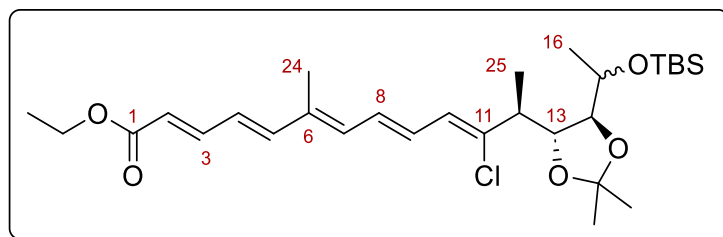
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (dd, *J* = 15.3, 11.1 Hz, 1H, *H*₃), 6.57 and 6.56 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₅), 6.34 (dd, *J* = 15.3, 11.1 Hz, 1H, *H*₄), 5.98 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, *H*₂'), 5.93 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₂), 5.72 and 5.69 (dq, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, *H*₇), 5.60 and 5.59 (dd, *J* = 7.2, 7.0 and 8.2, 6.3 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.34 (dtd, *J* = 17.2, 1.6, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3a}'), 5.25 (dtd, *J* = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3b}'), 4.66 (ddd, *J* = 5.7, 1.6, 1.4 Hz, 2H, *H*₁'), 4.58 (ddd, *J* = 8.2, 7.9, 5.1 Hz, 1H, *H*₈), 4.08 and 4.07 (dd, *J* = 8.9, 3.5 and 8.6, 3.6 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.74 and 3.74 (dq, *J* = 7.9, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.66 (dd, *J* = 7.9, 3.6 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.67 and 2.66 (dq, *J* = 8.6, 6.9 and 8.9, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.65-2.34 (m, *J* = 14.2, 8.2, 7.0, 6.3, 5.1 Hz, 2H, *H*_{9a} and *H*_{9b}), 1.86 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.38 and 1.37 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.35 and 1.35 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.23 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.14 and 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.8, 145.3, 145.2, 145.0, 144.9, 140.0, 139.6, 138.4, 138.3, 135.3, 135.2, 132.5, 126.15, 126.07, 122.4, 122.2, 120.71, 120.67, 118.2, 110.2, 110.1, 84.4, 84.3, 81.4, 81.3, 70.3, 67.8, 67.7, 65.1, 47.7, 47.4, 36.5, 36.3, 28.8, 28.72, 28.65, 26.0, 20.8, 18.1, 16.5, 16.2, 13.0, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3402, 2931, 1711, 1616, 1459, 1369, 1235, 1137, 996, 832, 775.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₀H₄₉O₆³⁵ClSiNa [M+Na]⁺: 591.2885, found 591.2874.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*,12*S*)-12-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (391a)



To a solution of alcohol **390a** (211 mg, 0.379 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (3.8 mL) was added diisopropylethylamine (99 μL, 0.568 mmol, 1.5 equiv.) followed by methanesulfonic anhydride (204 mg, 1.14 mmol, 3.0 equiv.) at 0 °C. The resulting yellow solution was stirred at 0 °C for 30 min before being quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to give a mixture of alkene isomers (C₈, *circa* 60:40, *E/Z*). The residue was treated with a solution of iodine (4.8 mg, 18.9 μmol, 5 mol%) in CH₂Cl₂ (4 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h for isomerization. The reaction was quenched with 10% aqueous Na₂S₂O₃, extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 10:1) to give pentaenoic ester **391a** (146 mg, 71%, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers (C₈, 88:12, *E/Z*). The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer is provided below.

R_f = 0.27 (heptane/EtOAc = 10:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (dd, *J* = 15.2, 11.3 Hz, 1H, *H*₃), 6.73 (dd, *J* = 14.7, 10.4 Hz, 1H, *H*₉), 6.63 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, *H*₅), 6.61 (dd, *J* = 14.7, 11.5 Hz, 1H, *H*₈), 6.38 (dd, *J* = 15.1, 11.3 Hz, 1H, *H*₄), 6.34 (dq, *J* = 11.5, 0.8 Hz, 1H, *H*₇), 6.29 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.90 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, *H*₂), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.11 (dd, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.75 (dq, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.68 (dd, *J* = 7.8, 4.1 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.74 (dq, *J* = 8.0, 6.8 Hz, 1H, *H*₁₂), 1.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.39 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.36 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.24 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.10 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.3, 145.1, 145.0, 139.2, 136.0, 135.7, 130.6, 130.1, 127.1, 126.0, 120.6, 110.1, 84.1, 81.7, 70.4, 60.4, 47.5, 28.7, 28.6, 26.0, 20.9, 18.1, 16.9, 14.5, 12.8, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2931, 2857, 1710, 1621, 1572, 1463, 1368, 1306, 1238, 1128, 1086, 995, 834, 776.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₄₇O₅³⁵ClSiH [M+H]⁺: 539.2959, found 539.2953.

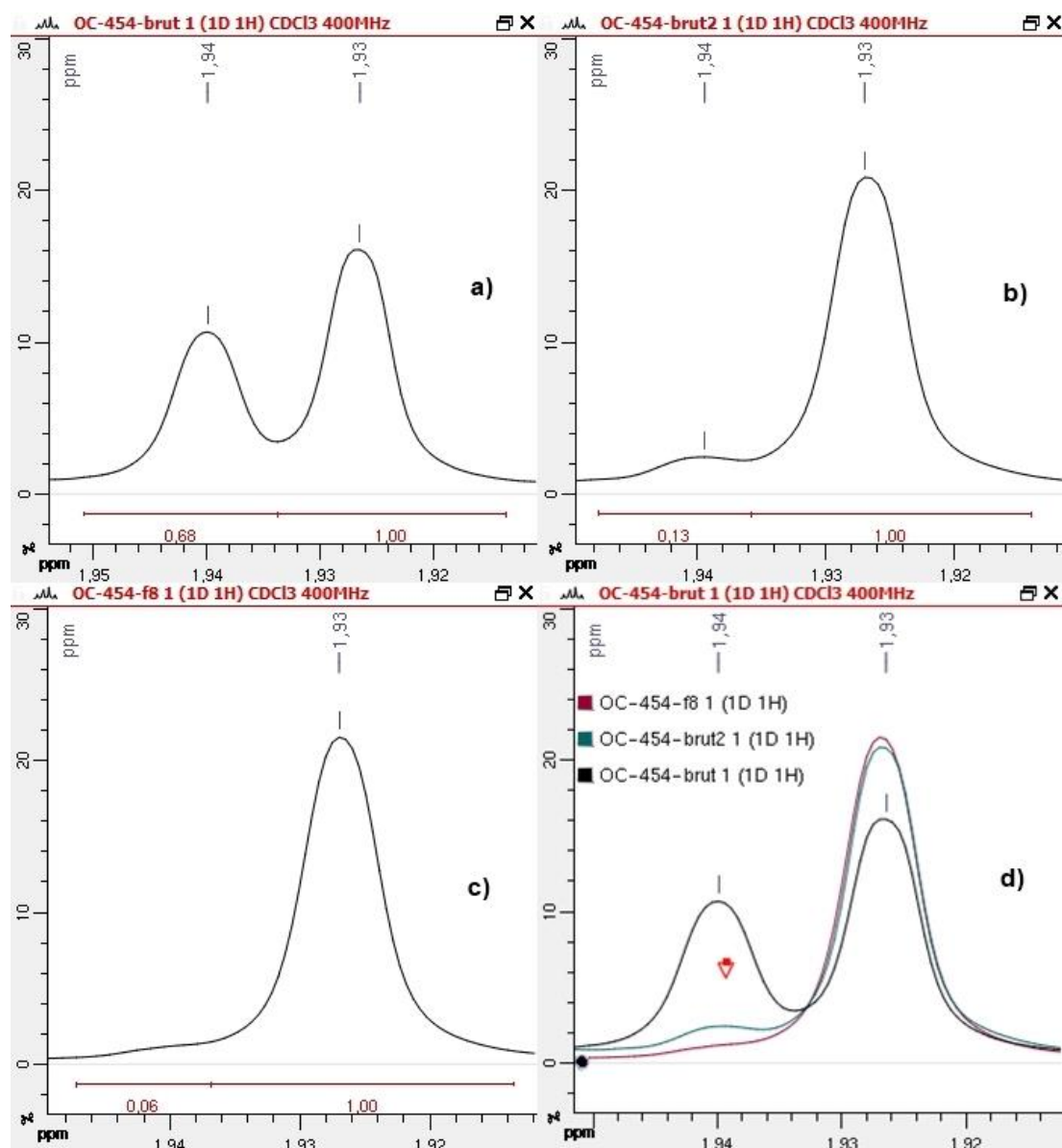
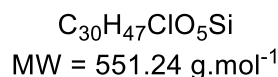
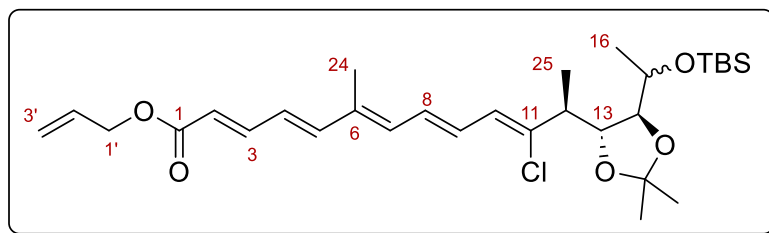


Figure 16 : Ratio of C₈-alkene isomers (*E*)-41a (1.93 ppm) and (*Z*)-41a (1.94 ppm) based on ¹H NMR integration values of methyl C₂₄ : **a)** prior to I₂ treatment (60:40, *E/Z*); **b)** after I₂ treatment (88:12, *E/Z*); **c)** after isolation of (*E*)-41a by preparative HPLC (94:6, *E/Z*); **d)** comparison of **a)**, **b)** and **c)**

Allyl (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*,12*S*)-12-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (391b)



To a solution of alcohol **390b** (240 mg, 0.420 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (1.2 mL) was added diisopropylethylamine (147 μL, 0.839 mmol, 2.0 equiv.) followed by a solution of methanesulfonic anhydride (379 mg, 2.10 mmol, 5.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (3.0 mL) at 0 °C. The resulting yellow solution was stirred at 0 °C for 1 h before it was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to give a mixture of alkene isomers (C₈, 63:37, *E/Z*). The residue was treated with a solution of iodine (5.3 mg, 21.0 μmol, 5 mol%) in CH₂Cl₂ (4 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 h for isomerization. The reaction was quenched with 10% aqueous Na₂S₂O₃ and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 15:1) to give pentaenoic ester **391b** (174 mg, 75%, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers (C₈, 85:15, *E/Z*). The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.48 (heptane/EtOAc = 4:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39 (dd, *J* = 15.2, 11.2 Hz, 1H, *H*₃), 6.73 (dd, *J* = 14.7, 10.3 Hz, 1H, *H*₉), 6.64 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, *H*₅), 6.61 (dd, *J* = 14.7, 11.3 Hz, 1H, *H*₈), 6.38 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1H, *H*₄), 6.35 (dq, *J* = 11.3, 0.9 Hz, 1H, *H*₇), 6.29 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, *H*_{2'}), 5.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, *H*₂), 5.34 (dtd, *J* = 17.2, 1.6, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3a'}), 5.25 (dtd, *J* = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3b'}), 4.66 (ddd, *J* = 5.7, 1.6, 1.4 Hz, 2H, *H*_{1'}), 4.11 (dd, *J* = 8.1, 4.0 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.75 (dq, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.68 (dd, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.74 (dq, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 1.93 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.39 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.36 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.24 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, *H*₁₆), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.10 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.9, 145.5, 145.4, 139.3, 135.9, 132.6, 130.7, 130.1, 127.1, 126.0, 120.1, 118.2, 110.1, 84.1, 81.7, 70.4, 65.1, 47.5, 28.7, 28.6, 26.0, 20.9, 18.1, 16.9, 12.8, -4.1, -4.3.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2931, 2858, 1713, 1620, 1460, 1370, 1239, 1128, 1086, 995, 834, 776.

HRMS (ESI) *m/z*, calcd for C₃₀H₄₇O₅³⁵ClSiH [M+H]⁺: 551.2959, found 551.2950.

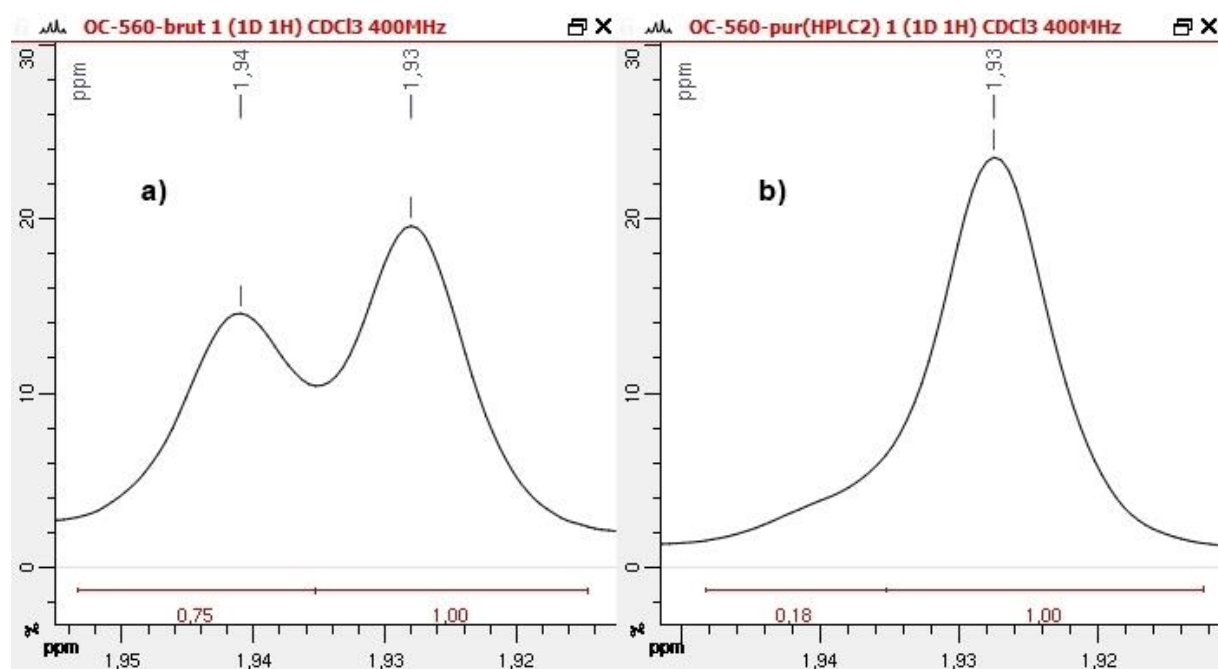
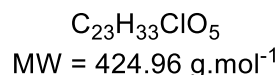
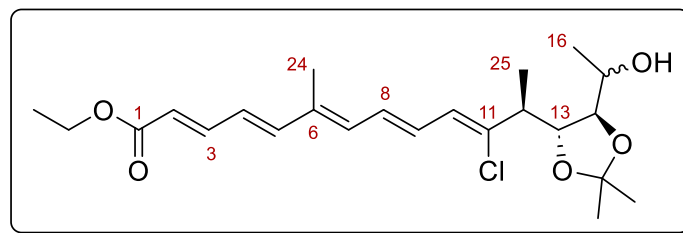


Figure 17 : Ratio of C₈-alkene isomers (*E*)-41b (1.93 ppm) and (*Z*)-41b (1.94 ppm) based on ¹H NMR integration values of methyl C24 : **a)** prior to I₂ treatment (57:43, *E/Z*); **b)** after I₂ treatment (85:15, *E/Z*).

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*,12*S*)-11-chloro-12-((4*R*,5*R*)-5-(1-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (392a)



To a solution of **391a** (18.0 mg, 33.4 μ mol, 1.0 equiv.) in THF (0.67 mL) were added acetic acid (2.9 μ L, 50.1 μ mol, 1.5 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 117 μ L, 0.117 mmol, 3.5 equiv.) at room temperature. The resulting brown solution was stirred for 3 h before it was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3:2) to give alcohol **392a** (12.1 mg, 85%, bright yellow oil) as a mixture of separable diastereomers. The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.26 (heptane/EtOAc = 2:1).

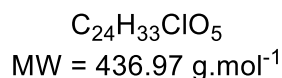
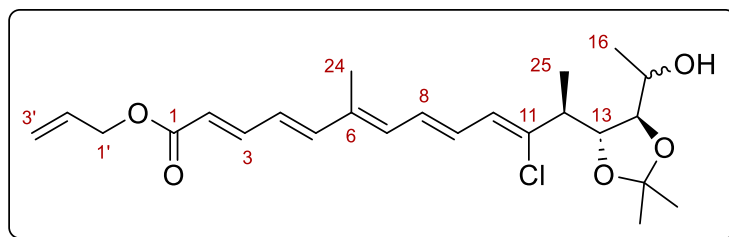
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (dd, J = 15.2, 11.1 Hz, 1H, H_3), 6.71 (dd, J = 14.8, 10.0 Hz, 1H, H_9), 6.63 (dd, J = 14.8, 10.9 Hz, 1H, H_8), 6.63 (d, J = 15.1 Hz, 1H, H_5), 6.38 (dd, J = 15.1, 11.1 Hz, 1H, H_4), 6.34 (dq, J = 10.9, 0.8 Hz, 1H, H_7), 6.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H_{10}), 5.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H_2), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.08 (dd, J = 7.0, 5.9 Hz, 1H, H_{13}), 3.90-3.81 (m, 2H, H_{14} and H_{15}), 2.76 (dq, J = 7.0, 6.9 Hz, 1H, H_{12}), 1.93 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H_{24}), 1.82 (br d, J = 3.2 Hz, 1H, OH), 1.39 (s, 6H, H_{isop}), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 3H, H_{16}), 1.22 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{25}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.3, 145.04, 144.98, 138.3, 136.2, 135.6, 130.4, 127.2, 126.2, 120.7, 109.5, 82.8, 80.0, 68.5, 60.4, 47.3, 27.82, 27.80, 18.9, 16.5, 14.5, 12.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3471, 2984, 2934, 1707, 1620, 1571, 1454, 1369, 1240, 1130, 1080, 1043, 999, 969, 870.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₃H₃₃O₅³⁵ClNa [M+Na]⁺: 447.1914, found 447.1903.

Allyl (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*,12*S*)-11-chloro-12-((4*R*,5*R*)-5-(1-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (392b)



To a solution of **391b** (174 mg, 0.315 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.2 mL) were added acetic acid (18 μ L, 0.315 mmol, 1.0 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 117 μ L, 1.26 mmol, 4.0 equiv.) at room temperature. The resulting brown solution was stirred for 5 h before it was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to give alcohol **392b** (132 mg, 96%, bright yellow oil) as a mixture of separable diastereomers. The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.28 (heptane/EtOAc = 2:1).

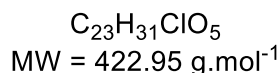
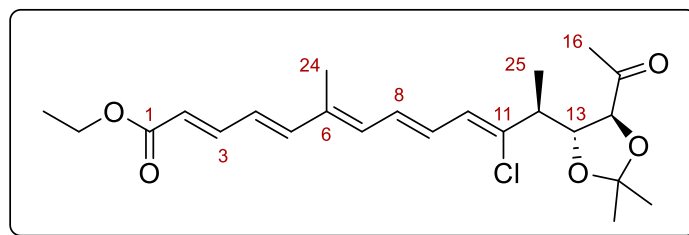
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.39 (dd, $J = 15.1, 11.2$ Hz, 1H, H_3), 6.72 (dd, $J = 14.8, 10.1$ Hz, 1H, H_9), 6.64 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H_5), 6.63 (dd, $J = 14.8, 10.9$ Hz, 1H, H_8), 6.39 (dd, $J = 15.1, 11.2$ Hz, 1H, H_4), 6.34 (dq, $J = 10.9, 0.8$ Hz, 1H, H_7), 6.32 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H_{10}), 5.97 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.7$ Hz, 1H, H_2), 5.93 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H_2), 5.35 (dtd, $J = 17.2, 1.6, 1.4$ Hz, 1H, $H_{3a'}$), 5.25 (ddt, $J = 10.4, 1.4, 1.3$ Hz, 1H, $H_{3b'}$), 4.67 (ddd, $J = 5.7, 1.6, 1.3$ Hz, 2H, $H_{1'}$), 4.08 (dd, $J = 7.2, 5.7$ Hz, 1H, H_{13}), 3.90-3.83 (m, $J = 5.9, 5.7$ Hz, 2H, H_{14} and H_{15}), 2.76 (dq, $J = 7.2, 7.0$ Hz, 1H, H_{12}), 1.93 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, H_{24}), 1.84 (br s, 1H, OH), 1.39 (s, 6H, H_{isop}), 1.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, H_{16}), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_{25}).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 166.9, 145.4, 145.3, 138.4, 136.1, 135.8, 132.6, 130.5, 130.4, 127.2, 126.1, 120.2, 118.2, 109.5, 82.8, 80.0, 68.5, 65.1, 47.3, 27.81, 27.79, 18.9, 16.5, 12.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3475, 2984, 2934, 1708, 1619, 1571, 1454, 1239, 1132, 1081, 997, 871.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{24}H_{33}O_5^{35}ClNa$ $[M+Na]^+$: 459.1914, found 459.1908.

Ethyl (*S,2E,4E,6E,8E,10Z*)-12-((*4R,5S*)-5-acetyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (393a**)**



A solution of alcohol **392a** (87 mg, 0.191 mmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (4.1 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (147 mg, 0.344 mmol, 1.8 equiv.) at 0 °C and the resulting suspension was stirred at this temperature for 2 h. The reaction was then allowed to warm to room temperature and stirring continued for an additional 1.5 h. Saturated aqueous solutions of Na₂S₂O₃ and NaHCO₃ were added and the resulting mixture was vigorously stirred for 15 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 4:1) to afford methyl ketone **393a** (65.5 mg, 81%, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers. The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.24 (heptane/EtOAc = 4:1).

[α]_D²⁰ = -4.04 (*c* 0.57, CH₂Cl₂).

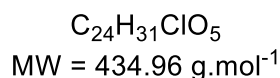
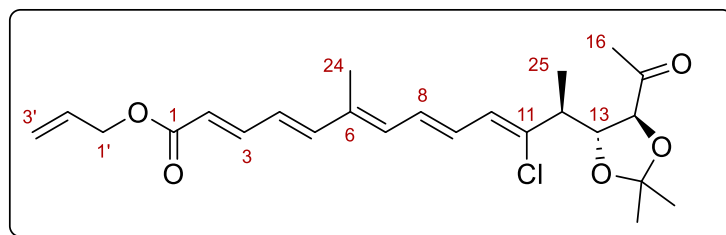
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (dd, *J* = 15.2, 11.4 Hz, 1H, *H*₃), 6.71 (dd, *J* = 15.0, 9.7 Hz, 1H, *H*₉), 6.64 (dd, *J* = 15.0, 10.8 Hz, 1H, *H*₈), 6.63 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, *H*₅), 6.38 (dd, *J* = 15.1, 11.4 Hz, 1H, *H*₄), 6.34 (dq, *J* = 10.8, 0.8 Hz, 1H, *H*₇), 6.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.90 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, *H*₂), 4.22 (dd, *J* = 6.9, 6.6 Hz, 1H, *H*₁₃), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.76 (dq, *J* = 7.1, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.29 (s, 3H, *H*₁₆), 1.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.44 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.39 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208.6, 167.3, 145.0, 144.9, 137.8, 136.3, 135.6, 130.6, 130.3, 127.2, 126.2, 120.7, 111.0, 83.7, 79.5, 60.4, 47.2, 27.2, 26.5, 26.4, 15.8, 14.5, 12.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2926, 2854, 1711, 1620, 1572, 1458, 1369, 1239, 1129, 1087, 1048, 998, 968, 868.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₃H₃₁O₅³⁵ClNa [M+Na]⁺: 445.1758, found 445.1746.

Allyl (*S*,*2E*,*4E*,*6E*,*8E*,*10Z*)-12-((*4R*,*5S*)-5-acetyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (393b**)**



A solution of alcohol **392b** (35 mg, 80.1 μ mol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) was treated with Dess-Martin periodinane (51 mg, 0.120 mmol, 1.5 equiv.) at 0 °C. The resulting suspension was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1.5 h. The reaction was quenched with saturated aqueous solutions of $Na_2S_2O_3$ and $NaHCO_3$ and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 4:1) to afford methyl ketone **393b** (30 mg, 86%, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers. The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.24 (heptane/EtOAc = 4:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +7.03 (c 1.19, CH_2Cl_2).

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.39 (dd, J = 15.3, 11.2 Hz, 1H, H_3), 6.71 (dd, J = 14.8, 9.7 Hz, 1H, H_9), 6.64 (dd, J = 14.8, 10.4 Hz, 1H, H_8), 6.63 (d, J = 15.1 Hz, 1H, H_5), 6.39 (dd, J = 15.1, 11.2 Hz, 1H, H_4), 6.34 (dq, J = 10.4, 0.8 Hz, 1H, H_7), 6.33 (d, J = 9.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.97 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, H_2), 5.93 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H_2), 5.35 (dtd, J = 17.2, 1.6, 1.4 Hz, 1H, $H_{3a'}$), 5.25 (ddt, J = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, 1H, $H_{3b'}$), 4.67 (ddd, J = 5.7, 1.6, 1.3 Hz, 2H, $H_{1'}$), 4.24 (dd, J = 7.2, 6.6 Hz, 1H, H_{13}), 4.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H_{14}), 2.76 (dq, J = 7.2, 6.9 Hz, 1H, H_{12}), 2.29 (s, 3H, H_{16}), 1.93 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H_{24}), 1.44 (s, 3H, H_{isop}), 1.39 (s, 3H, H_{isop}), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{25}).

¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 208.6, 166.9, 145.4, 145.3, 137.9, 136.2, 135.7, 132.6, 130.6, 130.4, 127.2, 126.1, 120.2, 118.1, 111.0, 83.7, 79.5, 65.1, 47.2, 27.2, 26.6, 26.4, 15.8, 12.7.

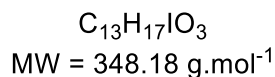
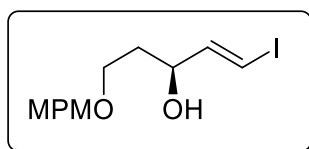
IR (neat) ν (cm⁻¹) 2987, 2935, 1712, 1620, 1571, 1359, 1236, 1146, 1127, 996, 867.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{24}H_{31}O_5^{35}ClNa$ $[M+Na]^+$: 457.1758, found 457.1763.

Experimental Section

**Synthesis of fragment C (C17-C23)
and fragment A (C1'-C6')**

(*S,E*)-1-iodo-5-((4-methoxybenzyl)oxy)pent-1-en-3-ol (398)



Allylic alcohol **397** (738 g, 3.319 mmol) prepared as described by Furstner *et al.*,²¹¹ trimethoxyvinylsilane (1.01 mL, 6.640 mmol) and Grubbs II catalyst (84 mg, 0.099 mmol) were dissolved into CH₂Cl₂ (17 mL) and refluxed under argon for 18h. The solvent was then removed under vacuum and the crude was taken by MeOH (15 mL) and KHF₂ (2.592 g, 33.19 mmol) was introduced forming a precipitate slowly. After 4 hours of stirring I₂ (2.106 g, 8.30 mmol) was added and 30 min latter the reaction mixture was poured in water, Na₂S₂O₃ was added until the brown color disappeared. After extraction by EtOAc, drying over anhydrous Na₂SO₄, the solution was passed through a pad of silica-gel using EtOAc as eluent. HPLC purification (Heptane / EtOAc : 2/1) led to isolate pure vinyl iodide **398** (842.7 mg, 73% over three steps) as a colorless oil and a sole detectable *E* isomer.

$[\alpha]_D^{20} = -11.4$ (c 1.4, CH₂Cl₂).

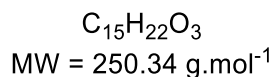
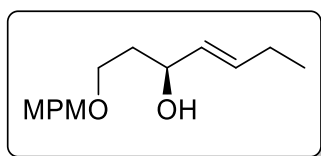
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.54 (dd, *J* = 14.4, 5.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 14.4, 1.5 Hz), 4.44 (s, 2H), 4.31 (ddtd, *J* = 7.6, 5.3, 3.8, 1.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (ddd, *J* = 9.4, 6.6, 4.2 Hz, 1H), 3.6 (ddd, *J* = 9.5, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 4.03 Hz, 1H), 1.82 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.5, 147.9, 129.8, 129.6, 73.9, 73.2, 67.8, 55.4, 35.7.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3415, 2926, 2860, 2836, 1611, 1512, 1246.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₁₇O₃INa [M+Na]⁺: 371.0120, found 371.0114.

(*S,E*)-1-((4-methoxybenzyl)oxy)hept-4-en-3-ol (399)



A EtMgBr solution in THF (c= 1M, 2.51 ml, 2.50 mmol) was mixed with a solution of ZnCl₂ in THF (c = 1.3 M, 2.32 ml, 3.00 mmol) under argon resulting in an exothermic evolution. After 40 of stirring, PdCl₂(dppf) (32.8 mg, 0.04 mmol) and a solution of vinyl iodide derivative **398** (349.7 mg mg, 1.004 mmol) in THF (2x2 mL) were both added. TLC indicated that 1h30 min later the coupling is finished so the reaction medium was poured in a saturated solution of NH₄Cl and AcOEt was used for extraction. After drying over Na₂SO₄ and passing through a pad of silica-gel using EtOAc as eluent, HPLC purification (Heptane / EtOAc : 2/1) led to isolate pure **399** (187.2 mg, 75 %) as a colorless oil and a sole detectable *E* isomer.

$[\alpha]_D^{20} = +7.65$ (c 1.19, CH₂Cl₂).

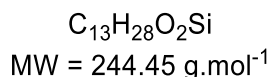
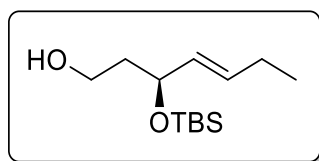
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H) 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.7 (dtd, *J* = 15.5, 6.3, 0.8 Hz, 1H), 5.46 (ddt, *J* = 15.4, 6.6, 1.6 Hz), 4.45 (s, 2H), 4.27 (ddd, *J* = 7.3, 6.4, 4.8 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.66 (ddd, *J* = 9.4, 6.1, 5.1 Hz, 1H), 3.59 (ddd, *J* = 9.3, 7.0, 5.2 Hz, 1H), 2.71 (brs, 1H), 2.04 (qdd, *J* = 7.3, 6.5, 1.7 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 159.4, 133.4, 131.4, 130.2, 129.5, 114.0, 73.0, 72.0, 68.2, 55.4, 36.9, 25.3, 13.6.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3416, 2960, 2935, 2868.13, 1613, 1513, 1247.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₂O₃Na [M+Na]⁺: 273.1467, found 273.1462.

(*S,E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hept-4-en-1-ol (400)



To a solution of **399** (981.7 mg, 3.921 mmol) in DMF (20 mL) under argon at rt was added imidazole (800 mg, 11.76 mmol) and after dissolution, TBSCl (887 mg, 5.88 mmol). After 18h of stirring MeOH was added (0.3 mL) and 30 min later the reaction medium was poured in 0.5M HCl solution and extracted with Et₂O. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄, evaporated under vacuum and then taken with CH₂Cl₂ (21 mL). Then pH 7.4 phosphate buffer (4.1 mL) and DDQ (1.157 g, 5.097 mmol) were added at 0 °C. After 1h 30min of stirring the reaction medium was poured into a solution of K₂CO₃ (1M, 50 mL) and Na₂S₂O₃ (10%, 50 mL) and extracted by CH₂Cl₂. After drying over Na₂SO₄ and passing through a pad of silica-gel using EtOAc as eluent, HPLC purification (Heptane / EtOAc : 3/1) led to isolate pure alcohol **400** (852.2 mg, 89 % over two steps) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{20} = -18.8$ (c 1.10, CH₂Cl₂).

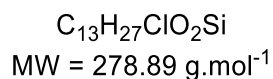
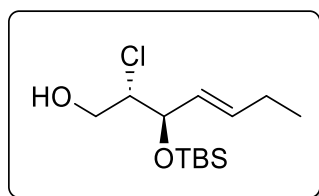
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.64 (dt, *J* = 14.8, 6.5 Hz, 1H), 5.44 (ddt, *J* = 15.5, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 4.37 (td, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 3.82 (ddd, *J* = 10.9, 7.5, 4.0 Hz, 1H), 3.71 (ddd, *J* = 11.1, 6.8, 4.1 Hz, 1H), 2.60 (brs, 1H), 2.04 (qdd, *J* = 7.6, 6.4, 1.4 Hz, 2H), 1.80 (dddd, *J* = 14.3, 7.8, 4.3, 4.0 Hz, 1H), 1.71 (dddd, *J* = 14.3, 6.7, 6.7, 4.0 Hz, 1H), 0.99 (t, *J* = 7.56 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 132.9, 131.6, 73.7, 60.6, 39.8, 26.0, 25.3, 18.2, 13.6, -3.9, -4.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3356.32, 2957.74, 2929.46, 2885.20, 2856.86, 1252.23.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₂₈O₂SiNa [M+Na]⁺: 267.1756, found: 267.1751.

(2*S*,3*R*,*E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-chlorohept-4-en-1-ol ((1*S*)-402**)**



To a solution of alcohol **401** (337.0 mg, 1.378 mmol) in CH₂Cl₂ (14 mL) and Et₃N (2.5 ml, 17.91 mmol) at 0 °C was added a solution of SO₃•pyridine (658 mg, 4.14 mmol) in DMSO (3.5 mL). After being stirred 4h at 0 °C, the reaction medium was poured into 0.5 M HCl and extracted with ether. The organic solution was dried over anhydrous Na₂SO₄ and passed through a silica-gel pad using ether as eluent and the solvent was gently removed under a controlled vacuum. This crude was taken in CH₂Cl₂ (1 mL) then prolinamide (16.1 mg, 0.138 mmol) and NCS (239.3 mg, 1.79 mmol) were added. 3 hours later, the flask was put in an ice bath, MeOH (7 mL) was added followed by NaBH₄ (106 mg, 2.75 mmol) in three portions every 20 min. After 1h 30 min of reaction, the reaction mixture was poured in sat. NH₄Cl, extracted with EtOAc, and this organic phase was passed through a silica-gel pad using EtOAc as solvent. HPLC purification (Heptane / EtOAc : 6/1) led to isolate pure chlorohydrine (1*S*)-**402** (203.3 mg, 53 % over three steps) as a colorless oil.

[α]_D²⁰ = -7.5 (c 1.11, CH₂Cl₂).

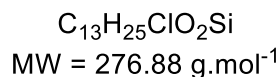
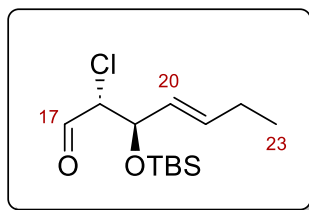
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.75 (dt, *J* = 15.5, 6.4 Hz, 1H), 5.44 (ddt, *J* = 15.5, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 7.2, 5.3 Hz, 1H), 3.90 (m, 3H), 2.39 (dd, *J* = 7.3, 5.3 Hz, 1H), 2.08 (qdd, *J* = 7.3, 6.6, 1.6 Hz, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 136.2, 128.6, 66.2, 64.1, 25.9, 25.3, 18.3, 13.4, -3.9, -4.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3403, 2959, 2930, 2858, 2887, 1463, 1254, 836.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₂₇ClO₂SiNa [M+Na]⁺: 301.1366, found: 301.1376.

(2*R*,3*R*,*E*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-chlorohept-4-enal (403**)**



To a flask open to air containing a solution of chlorohydrine (18*S*)-**402** (55 mg, 0.197 mmol, 1.0 equiv.) and NaHCO₃ (165 mg, 1.97 mmol, 10.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (2 mL), was added Dess-Martin periodinane (250 mg, 0.590 mmol, 3.0 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 40 min before it was quenched with aqueous solutions of Na₂S₂O₃ (10%) and saturated NaHCO₃. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered through a thin silica pad (Pentane/Et₂O, 4:1) and concentrated under vacuum to give crude aldehyde **403** (61 mg) as a colorless oil which was used in the next step without further purification.

R_f = 0.47 (heptane/EtOAc = 7:1).

[α]_D²⁰ = -39.35 (*c* 1.03, CH₂Cl₂).

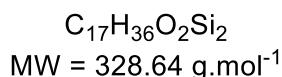
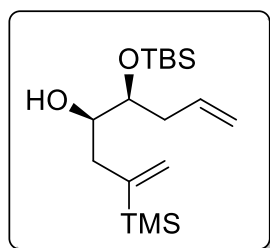
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, *H*₁₇), 5.79 (dtd, *J* = 15.4, 6.4, 0.7 Hz, 1H, *H*₂₁), 5.43 (ddt, *J* = 15.4, 7.4, 1.6 Hz, 1H, *H*₂₀), 4.46 (ddd, *J* = 7.4, 5.3, 0.7 Hz, 1H, *H*₁₉), 3.99 (dd, *J* = 5.3, 3.8 Hz, 1H, *H*₁₈), 2.08 (qdd, *J* = 7.5, 6.4, 1.6 Hz, 2H, *H*₂₂), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, *H*₂₃), 0.87 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194.5, 137.3, 127.2, 75.7, 66.1, 25.8, 25.3, 18.2, 13.3, -3.9, -4.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2928, 2857, 1733, 1463, 1253, 1081, 1052, 968, 835, 777.

HRMS (ESI) failed

(4*R*,5*S*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-(trimethylsilyl)octa-1,7-dien-4-ol (410)



CuI (58 mg, 5 mol%) was added to a THF solution of (1-(trimethylsilyl)vinyl)magnesium bromide (*c* 0.55 M / THF, 3.3 mL, 6.07 mmol) at -35 °C under argon. Then a THF (8.0 mL) solution of known epoxide **409**²¹³ (1.247 g, 5.46 mmol) was introduced and stirred 1 hour at -35 °C under argon. Temperature was warmed up to 20 °C over a 30 min period and the reaction medium was poured into a saturated solution of NH₄Cl (100 mL). After extraction by EtOAc, drying over anhydrous Na₂SO₄, filtration and removal of the solvents under vacuum, we obtained pure diene **410** (1.505 g, 84%) a colorless oil that necessitated no further purification.

$[\alpha]_D^{22} = +7.85$ (*c* 1.98, CH₂Cl₂).

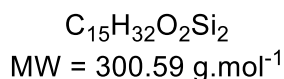
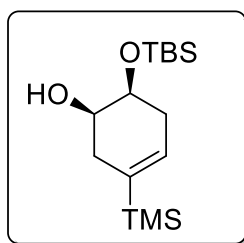
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.85 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.68 (dt, *J* = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.07 (m, 2H), 3.69 (dt, *J* = 6.5, 4.7 Hz, 1H), 3.64 (dq, *J* = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 14.0, 2.9, 1.6 Hz, 1H), 2.36 (dddt, *J* = 14.0, 7.6, 6.7, 1.1 Hz, 1H), 2.27 (dddd, *J* = 14.1, 7.1, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 13.8, 9.8 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 149.6, 135.3, 127.5, 117.1, 75.0, 72.2, 39.4, 37.3, 26.0, 25.8, 18.3, -1.2, -4.1, -4.3.

IR (neat) *v* (cm⁻¹) 3577, 2954, 2929, 2897, 2858, 1250, 836.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₇H₃₆NaO₂Si₂ ([M+Na]⁺): 351.2152, found 351.2155.

(1*R*,6*S*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(trimethylsilyl)cyclohex-3-en-1-ol (411)



A CH₂Cl₂ (25 mL) solution of diene **410** (1.505 g, 5.46 mmol) and Grubbs' catalyst of second generation (46 mg, 0.055 mmol) was refluxed during 1 hour under argon. The reaction mixture was evaporated to dryness, taken with EtOAc and quickly purified through a 2 cm silica gel pad in a funnel to remove a part of ruthenium salts. After evaporation, the crude was purified through HPLC (heptane/EtOAc : 15/1) giving cyclohexene derivative **411** (1.23 g, 75%) as a yellowish oil.

$[\alpha]_D^{22} = + 31.7$ (*c* 1.12, CH₂Cl₂).

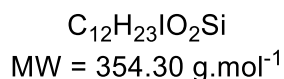
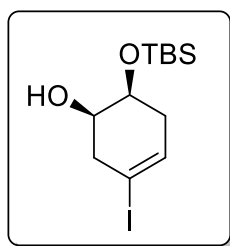
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5.85 (tt, *J* = 3.7, 1.9 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.33 (ddt, *J* = 4.9, 2.5, 1.8 Hz, 2H), 2.26 (ddt, *J* = 6.4, 4.0, 2.1 Hz, 2H), 2.16 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 6H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 135.7, 132.0, 69.9, 69.5, 32.9, 32.6, 26.0, 18.2, -2.1, -4.3, -4.6.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3585, 3009, 2954, 2928, 2896, 2857, 1248, 834.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₃₂NaO₂Si₂ ([M+Na]⁺): 323,1839, found 323.1831.

(1*R*,6*S*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-iodocyclohex-3-en-1-ol (412)



NIS (1.380 g, 6.120 mmol) is added to a solution of silane **411** (1.226 g, 4.079 mmol) in trifluoroethanol (16 mL) at 0 °C under argon. After 30 min of stirring, the reaction medium was poured into water (50 mL) and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2x50 mL). After drying over anhydrous Na₂SO₄, filtration and removal of the solvents under vacuum, the crude was quickly purified through a 2 cm silica gel pad in a funnel using EtOAc as eluent. After evaporation this cleaner crude was thoroughly purified through HPLC (heptane/EtOAc : 10/1) giving iodine derivative **412** (1.07 g, 74%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = +40.0$ (*c* 1.12, CH₂Cl₂).

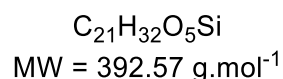
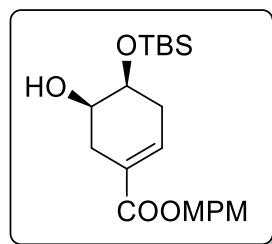
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.16 (ddt, *J* = 4.9, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 7.6, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 3.79 (dtd, *J* = 4.7, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.3 (ddq, *J* = 17.2, 7.5, 2.9 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 132.9, 91.0, 69.8, 67.2, 43.9, 32.9, 24.8, 17.0, -5.5, -5.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3578, 3462, 2952, 2927, 2855, 2901, 1253, 1090, 835, 777.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₂₂INaO₂Si ([M-H]⁻): 353.0434, found 353.0430.

4-methoxybenzyl (4*S*,5*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (413**)**



CO is a very toxic odorless gas, so this reaction must be carried out in an efficient fume hood. Iodine derivative **412** (409.8 mg, 1.157 mmol) was dissolved into (4-methoxyphenyl)methanol (2.15 mL), *i*Pr₂NEt (604 μL, 3.47 mmol) and PdCl₂(dppf) (16.9 mg, 0.023 mmol, 2 mol%) were added and the flask was first purged with argon before being purged with CO. The reaction medium was heated at 70 °C in an oil bath during 2 hours. Once back to RT, the flask was purged with argon twice and the crude was dissolved in a heptane/EtOAc (2/1) mixture and directly poured in the top of MPLC chromatography column. Elution was carried out with heptane/EtOAc (2/1) affording ester **413** (430.2 mg, 95%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = +31.9$ (*c* 0.99, CH₂Cl₂).

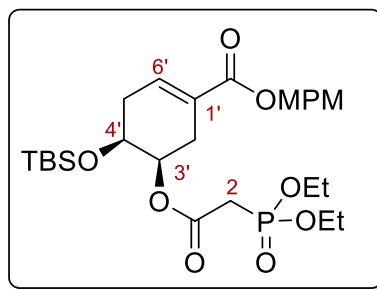
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (m, 1H), 5.132 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.63 (ddq, *J* = 18.2, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 3.5, 1.1 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.7, 159.7, 136.5, 130.1, 128.4, 127.3, 114.0, 69.2, 68.9, 66.2, 55.4, 31.2, 30.3, 25.9, 18.2, -4.4, -4.7.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3505, 29.53, 2929, 2898, 2856, 1708, 1515, 1241.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₃₂NaO₅Si ([M+Na]⁺): 415.1917, found 415.1912.

4-methoxybenzyl (4*S*,5*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(2-(diethoxyphosphoryl)acetoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (414)



$C_{27}H_{43}O_9PSi$
MW = 570.69 g.mol⁻¹

$[\alpha]_D^{22} = +10.14$ (*c* 1.05, CH₂Cl₂).

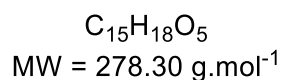
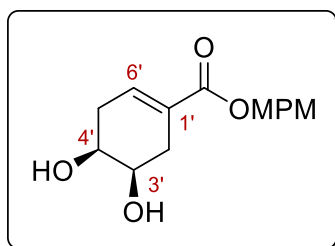
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H*_{Ar-PMB}), 6.92-6.84 (m, 3H, *H*_{Ar-PMB} and *H*_{6'}), 5.11 (s, 2H, *CH*_{2-PMB}), 5.06 (td, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H, *H*_{3'}), 4.14 (dq, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 4.04 (td, *J* = 5.3, 2.0 Hz, 1H, *H*_{4'}), 3.81 (s, 3H, *CH*_{3-PMB}), 3.05-2.88 (m, 2H, *H*₂), 2.60 (m, 2H, *H*₂), 2.50-2.33 (m, 2H, *H*₅), 1.31 (td, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 6H, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 0.86 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.3, 165.5, 165.4, 159.7, 136.6, 130.1, 128.3, 127.3, 114.1, 72.8, 66.8, 66.3, 62.9, 62.8, 62.7, 55.4, 35.2, 33.9, 33.1, 29.8, 27.2, 25.8, 18.2, 16.5, 16.43, 16.38, -4.6, -4.7.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2928, 2856, 1737, 1712, 1516, 1243, 1113, 1025, 837, 779.

HRMS (ESI) failed

4-methoxybenzyl (4*S*,5*R*)-4,5-dihydroxycyclohex-1-ene-1-carboxylate (419)



To a solution of compound **418** (100.2 mg, 0.255 mmol, 1 equiv.) in THF (5.1 mL) were added acetic acid (44 μ L, 0.766 mmol, 3 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 1.28 mL, 1.28 mmol, 5 equiv.) at room temperature. The resulting yellow solution was stirred for 45 min before it was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1/8 + 1% MeOH) to afford diol **419** (61.9 mg, 87%) as a white solid.

R_f = 0.25 (heptane/EtOAc = 1/8 + 1% MeOH).

[α]_D²² = +8.66 (*c* 0.94, CH₂Cl₂).

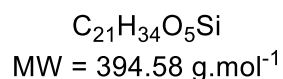
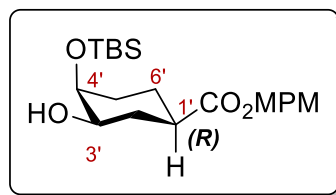
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.91-6.86 (m, 3H, *H*_{Ar} and *H*_{6'}), 5.11 (s, 2H, *CH*_{2-*PMB*}), 3.98 (m, 2H, *H*_{3'} and *H*_{4'}), 3.81 (s, 3H, *CH*_{3-*PMB*}), 2.68-2.38 (m, 4H, *H*_{2'} and *H*_{5'}), 2.01 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, OH), 1.96 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, OH),

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.6, 159.7, 136.5, 130.1, 128.3, 127.3, 114.0, 68.7, 68.0, 66.3, 55.4, 31.3, 29.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3405, 2917, 1705, 1515, 1244, 1059, 1032, 825.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₈NaO₅ ([*M*+Na]⁺): 301.1052, found 301.1059.

4-methoxybenzyl (1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxycyclohexane-1-carboxylate ((*R*)-421**)**



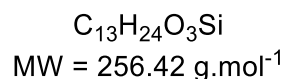
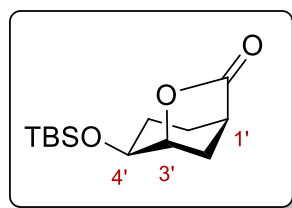
To a solution of acrylate **413** (245 mg, 0.624 mmol, 1 equiv.) in ethanol (8.6 mL) was added Raney nickel (50% suspension in water, a small spatula) at room temperature. The flask was first purged with argon before being purged with H₂. The black suspension was stirred for 6.5 h at which time the flask was purged with argon and the mixture was filtered on a 2 cm silica gel pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to give crude ester **421** as a mixture of two inseparable diastereomers (*R/S* = 1.00/0.07) which were used in the next step without further purification.

R_f = 0.18 (heptane/EtOAc = 4/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H, CH₂-PMB), 3.93 (ddd, *J* = 4.2, 3.0, 2.4 Hz, 1H, H_{4'}), 3.81 (s, 3H, CH₃-PMB), 3.49 (dddd, *J* = 10.8, 10.1, 4.2, 3.0 Hz, 1H, H_{3'}), 2.34 (ddt, *J* = 11.5, 11.4, 3.8 Hz, 1H, H_{1'}), 1.96 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, OH), 1.95 (ddd, *J* = 12.1, 4.2, 3.8 Hz, 1H, H_{2'(eq)}), 1.88 (dddd, *J* = 14.0, 8.1, 3.6, 0.6 Hz, 1H, H_{5'(eq)}), 1.79 (ddd, *J* = 12.1, 11.4, 10.8 Hz, 1H, H_{2'(ax)}), 1.74 (dddd, *J* = 13.1, 12.5, 11.4, 3.6 Hz, 1H, H_{6'(ax)}), 1.63 (dddd, *J* = 13.1, 8.1, 3.9, 1.4 Hz, 1H, H_{6'(eq)}), 1.42 (dddd, *J* = 14.0, 12.5, 4.2, 2.4 Hz, 1H, H_{5'(ax)}), 0.92 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.09 (s, 6H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.7, 159.7, 130.0, 128.4, 114.1, 71.1, 70.1, 66.1, 55.4, 41.1, 31.9, 30.7, 26.0, 22.1, 18.2, -4.3, -4.8.

(1*R*,4*S*,5*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-oxabicyclo[3.2.1]octan-7-one (426)



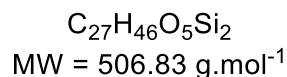
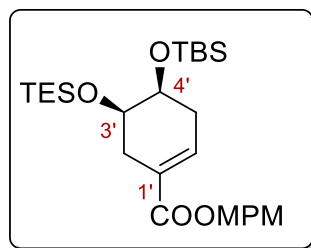
n-BuLi (c 1.25M / Et₂O, 189 μL, 0.236 mmol, 3 equiv.) was added to *i*-Pr₂NH (35 μL, 0.251 mmol, 3.2 equiv.) neat in a flask under argon at 0 °C and then the flask was removed from the cold bath and the reaction was stirred for 20 min. The resulting mixture was taken with THF (3.8 mL) and transfer dropwise to a solution of ester (*R*)-**421** in THF (1 mL) at – 80 °C and 30 min later the flask was removed from the cold bath and allowed to warm up to 0 °C in an ice/water bath. After 10 min of stirring, water was introduced in the reaction medium and the latter was then poured in a saturated solution of NH₄Cl. After extraction with EtOAc and passing through a 2 cm silica gel pad, HPLC purification (heptane/EtOAc : 3/1) allowed separating the lactone **426** (6.9 mg, 34%) from (*S*)-**421** (2.8 mg, 9%) and (*R*)-**425** (1.8 mg, 6%).

R_f = 0.34 (heptane/EtOAc = 2/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.59 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, *H*_{3'}), 3.77 (ddd, *J* = 10.0, 6.4, 0.9 Hz, 1H, *H*_{4'}), 2.59 (ddd, *J* = 5.2, 4.0, 2.2 Hz, 1H, *H*_{1'}), 2.43 (dddd, *J* = 12.0, 6.7, 5.2, 2.7 Hz, 1H, *H*_{2'(ax)}), 2.03 (ddd, *J* = 14.1, 6.4, 5.6 Hz, 1H, *H*_{5'(eq)}), 1.96-1.87 (m, 1H, *H*_{6'(eq)}), 1.70 (tdd, *J* = 13.5, 10.1, 6.6 Hz, 1H, *H*_{5'(ax)}), 1.67 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, *H*_{2'(eq)}), 1.53 (dddd, *J* = 13.5, 13.2, 5.6, 2.3 Hz, 1H, *H*_{6'(ax)}), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₃H₂₄NaO₃Si ([M+Na]⁺): 535.2887, found 535.2902.

4-methoxybenzyl (4*S*,5*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-((triethylsilyl)oxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate (427)



Alcohol **413** (121 mg, 0.308 mmol), imidazole (63 mg, 0.924 mmol), and DMAP (7.7 mg, 0.062 mol, 20 mol%) were dissolved into CH₂Cl₂ (3.1 mL) under argon. Then TESCl (78 μL, 0.462 mmol) was introduced at rt and the reaction medium was stirred during 1 h 30 min. The reaction was quenched by addition of MeOH (500 μL) and 30 min later the reaction medium was poured in a NH₄Cl saturated solution (20 mL), extracted with EtOAc (2x 20 mL). After drying over anhydrous Na₂SO₄, this solution was passed through a 2 cm silica gel pad, the solvent was evaporated and the crude was purified by HPLC (heptane/EtOAc : 15/1) affording compound **427** (149.2 mg, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = +6.3$ (*c* 0.50, CH₂Cl₂).

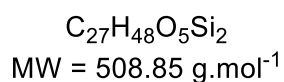
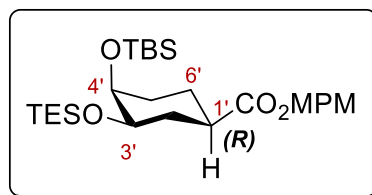
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, *H*_{Ar}), 6.83 (tt, *J* = 4.0, 1.8 Hz, 1H, *H*_{6'}), 5.13 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH_{2-*PMB*}), 5.09 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH_{2-*PMB*}), 3.83 (m, 2H, *H*_{3'} and *H*_{4'}), 3.81 (s, 3H, CH_{3-*PMB*}), 2.54-2.24 (m, 4H, *H*_{2'} and *H*_{5'}), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.0, 159.6, 137.1, 130.0, 128.6, 128.0, 144.0, 70.2, 69.9, 66.1, 55.4, 33.3, 31.2, 26.1, 18.4, 7.0, 5.1, -4.3, -4.7.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2954, 2932, 2879, 1712, 1516, 1240.

HRMS (ESI) *m/z*. calcd for C₂₇H₄₆NaO₅Si₂ ([M+Na]⁺): 529.2782, found 529.2773.

4-methoxybenzyl (1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-((triethylsilyl)oxy)cyclohexane-1-carboxylate ((*R*)-428**)**



To a solution of acrylate **427** (138 mg, 0.273 mmol) in ethanol (2.7 mL) was added Raney nickel (50% suspension in water, a small spatula) at room temperature. The flask was first purged with argon before being purged with H₂. The black suspension was stirred for 6 h at which time it was purged with argon and then filtered on a 2 cm silica gel pad (EtOAc). The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 15:1) to afford ester (*R*)-**428** (101 mg, 73%) as a colorless oil and the sole diastereomer.

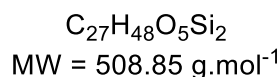
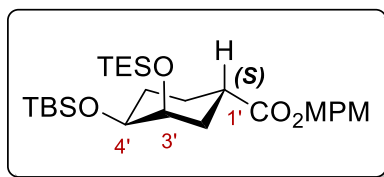
$[\alpha]_D^{22} = -4.6$ (*c* 0.6, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 5.05 (s, 2H, CH₂-PMB), 3.84 (m, 1H, *H*_{4'}), 3.81 (s, 3H, CH₃-PMB), 3.48 (ddd, *J* = 11.3, 4.2, 2.3 Hz, 1H, *H*_{3'}), 2.31 (tt, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H, *H*_{1'}), 1.97 (td, *J* = 12.4, 11.3 Hz, 1H, *H*_{2'(ax)}), 1.81 (dddd, *J* = 13.0, 12.6, 12.4, 3.6 Hz, 1H, *H*_{6'(ax)}), 1.74 (m, 1H, *H*_{5'(eq)}), 1.71 (ddd, *J* = 12.4, 4.2, 3.6 Hz, 1H, *H*_{2'(eq)}), 1.60 (m, 1H, *H*_{6'(eq)}), 1.35 (tdd, *J* = 13.4, 4.2, 1.9 Hz, 1H *H*_{5'(ax)}), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 3H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 3H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.0, 159.6, 129.8, 128.5, 114.0, 72.8, 70.5, 70.0, 55.4, 42.1, 31.8, 31.4, 26.0, 22.0, 18.4, 7.1, 5.1, -4.2, -4.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2954, 2935, 2877, 2855, 1734, 1614, 1516, 1247.

HRMS (ESI) *m/z*. calcd for C₂₇H₄₉O₅Si₂ ([M+H]⁺): 509.3119, found 509.3109.

4-methoxybenzyl (1S,3R,4S)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-((triethylsilyl)oxy)cyclohexane-1-carboxylate ((S)-428)

n-BuLi (c 1.25M / Et₂O, 215 μL, 0.268 mmol) was added to *i*-Pr₂NH (40 μL, 0.286 mmol) neat in a flask under argon at – 80 °C and then the flask was removed from the cold bath until it reaches rt and that a thick and transparent paste has formed. This paste was taken with THF (0.4 mL) and transfer dropwise to a solution of ester (*R*)-**428** in THF (0.5 mL) at – 80 °C and 20 min later the flask was removed from the cold bath and allowed to warm up to 0 °C in an ice/water bath. After 15 min of stirring, water (0.9 mL) was introduced in the reaction medium and the latter was then poured in a saturated solution of NH₄Cl. After extraction with EtOAc and passing through a 2 cm silica gel pad, HPLC purification (heptane/EtOAc : 20/1) allowed separating (*S*)-**428** (29.5 mg, 65%) from (*R*)-**428** (6.0 mg, 13%). A (*R*/*S* : 29/71) isomerization ratio was calculated based on the ¹H NMR of the crude mixture before purification.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 6.8$ (c 0.6, CH₂Cl₂).

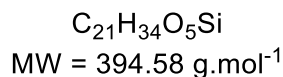
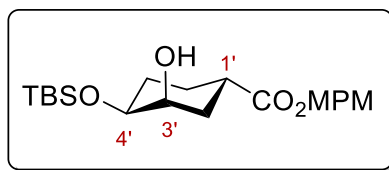
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 5.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH_{2-*PMB*}), 5.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH_{2-*PMB*}), 3.84 (m, 1H, *H*_{3'}), 3.81 (s, 3H, CH_{3-*PMB*}), 3.56 (dt, *J* = 8.7, 3.3 Hz, 1H, *H*_{4'}), 2.76 (ddt, *J* = 10.0, 9.8, 4.2 Hz, 1H, *H*_{1'}), 1.98-1.88 (m, 2H, *H*_{2'(eq)} and *H*_{6'(eq)}), 1.77 (m, 1H, *H*_{5'(ax)}), 1.62 (m, 1H, *H*_{2'(ax)}), 1.53-1.46 (m, 2H, *H*_{5'(eq)} and *H*_{6'(ax)}), 0.94 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.58 (q, *J* = 7.9 Hz, 3H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.57 (q, *J* = 7.9 Hz, 3H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.04 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.2, 159.7, 130.0, 128.5, 114.0, 72.9, 70.5, 66.0, 55.4, 37.4, 28.6, 26.0, 18.5, 7.01, 5.1, –4.3, –4.6.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2953, 2933, 2877, 2859, 1731, 1515, 1249.

HRMS (ESI) *m/z*. calcd for C₂₇H₄₈NaO₅Si₂ ([M+Na]⁺): 531.2937, found 531.2953.

4-methoxybenzyl (1S,3R,4S)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxycyclohexane-1-carboxylate (429)



To a flask open to air containing a solution of protected alcohol (*S*)-**428** (136 mg, 0.267 mmol) in MeOH (2.7 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (21 mg, 80.2 μmol, 0.3 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1.5 h before it was quenched with aqueous K₂CO₃ (1 M) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 4:1) to give alcohol **429** (101 mg, 95%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = +0.7$ (*c* 0.8, CH₂Cl₂).

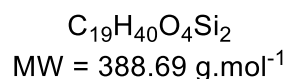
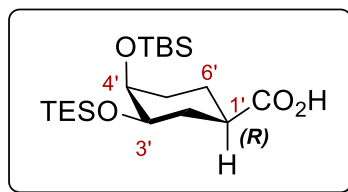
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *H*_{Ar}), 5.04 (s, 2H, CH_{2-PMB}), 3.85 (ddd, *J* = 4.6, 4.1, 3.1 Hz, 1H, *H*_{3'}), 3.81 (s, 3H, CH_{3-PMB}), 3.62 (ddd, *J* = 10.3, 5.0, 3.1 Hz, 1H, *H*_{4'}), 2.72 (tt, *J* = 11.7, 3.7 Hz, 1H, *H*_{1'}), 2.37 (s, 1H, OH), 2.18 (dddd, *J* = 14.0, 4.1, 3.7, 2.7, 2.6 Hz, 1H, *H*_{2'(eq)}), 1.94 (dddd, *J* = 13.4, 4.0, 3.8, 3.7, 2.6 Hz, 1H, *H*_{6'(eq)}), 1.68 (dddd, *J* = 13.0, 12.8, 10.3, 3.9 Hz, 1H, *H*_{5'(ax)}), 1.61-1.60 (m, 2H, *H*_{2'(ax)} and *H*_{5'(eq)}), 1.42 (dddd, *J* = 13.4, 12.7, 11.7, 3.8 Hz, 1H, *H*_{6'(ax)}), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.07 (s, 6H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.9, 159.7, 130.0, 128.4, 114.0, 72.0, 69.2, 66.1, 55.4, 36.6, 32.7, 28.3, 26.6, 25.9, 18.2, -4.4, -4.7.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3569, 2952, 2930, 2857, 1729, 1515, 1249.

HRMS (ESI) *m/z*. calcd for C₂₁H₃₄NaO₅Si ([M+Na]⁺): 417.2073, found 417.2085.

(1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-((triethylsilyl)oxy)cyclohexane-1-carboxylic acid
((*R*)-430**)**



To an AcOEt (5 mL) solution of acrylate **427** (127.6 mg, 0.251 mmol) was added 10 % Pd over charcoal (63 mg). The flask was first purged with argon before being purged with hydrogen. After 1 h of stirring at rt under 1 bar, the flask was purged with argon, the solution was passed thorough 2 cm silica gel pad eluting with EtOAc. The solvent was removed under vacuum delivering carboxylic acid (*R*)-**430** (99.9 mg, > 100%) contaminated with trace amount (5%) of 4-methoxytoluene. This product could be used in the next step with no further purification.

$[\alpha]_D^{22} = -0.62$ (*c* 0.97, CH₂Cl₂).

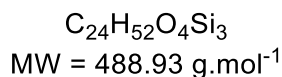
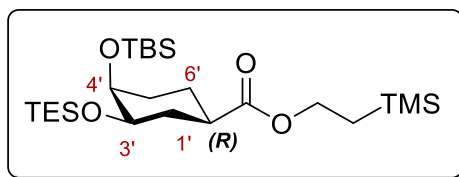
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.83 (ddd, *J* = 4.1, 3.4, 2.5 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 10.8, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 2.34 (tt, *J* = 3.8, 11.7 Hz, 1H), 2.34 (dddd, *J* = 11.7, 11.5, 4.1, 3.6 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 12.4, 11.7, 10.8 Hz, 1H), 1.85 (ddd, *J* = 13.1, 11.6, 3.8 Hz, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 12.4, 4.1, 3.6 Hz, 1H), 1.62 (dddd, *J* = 13.1, 5.8, 5.8, 2.6 Hz, 1H), 1.39 (t, *J* = 13.1, 2.8, 2.0 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.59 (q, *J* = 8.3 Hz, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 181.2; 72.7, 70.7, 41.5, 31.4, 26.2, 26.0, 21.9, 18.4, 7.0, 5.0, -4.2, -4.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2955, 1707, 1252, 830.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₉H₄₀NaO₄Si₂ ([M+Na]⁺): 411.2363, found 411.2367.

2-(trimethylsilyl)ethyl (1*R*,3*R*,4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-((triethylsilyl)oxy)cyclohexane-1-carboxylate ((*R*)-431**)**



To a solution of carboxylic acid (*R*)-**430** (97.0 mg, 0.250 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) at 0 °C under argon, was added 2-(trimethylsilyl)ethan-1-ol (107 μL, 0.750 mmol), DMAP (6.1 mg, 0.05 mmol, 20 mol%), and EDCI (143 mg, 0.750 mmol). After 2 h of stirring the reaction medium was poured into water (50 mL), extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and filtered. The solvent was removed under vacuum, and the crude was taken with EtOAc and passed through a 2 cm silica gel pad on a funnel and eluted with EtOAc. After evaporation of the solvent, pure ester (*R*)-**431** was obtained (117.1 mg, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = -0.50$ (*c* 1.17, CH₂Cl₂).

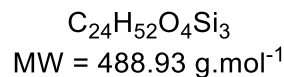
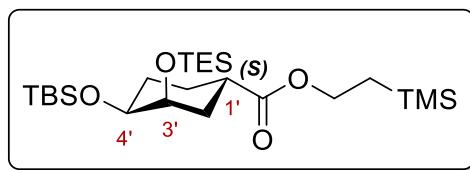
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.16 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.49 (ddd, *J* = 2.3, 4.2, 11.3 Hz, 1H), 2.25 (dddd, *J* = 12.2, 12.2, 3.8, 3.8 Hz, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 12.2, 12.2, 11.8 Hz, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.70 (dddd, 12.3, 5.6, 3.4, 1.1 Hz, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.37 (dddd, *J* = 14.1, 13.4, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.59 (q, *J* = 8.3 Hz, 3H), 0.05 (m, 15H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.3, 72.9, 70.6, 62.6, 42.3, 31.8, 31.5, 26.0, 22.0, 18.4, 17.3, 7.1, 5.1, -1.3, -4.2, -4.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2953, 2935, 2878, 2856, 1732, 1248, 1061, 831.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₅₂NaO₄Si₃ ([M+Na]⁺): 511.3071, found 511.3079.

2-(trimethylsilyl)ethyl (1*S*,3*R*,4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-((triethylsilyl)oxy)cyclohexane-1-carboxylate ((*S*)-431**)**



nBuLi (c 1.72 M / Et₂O, 417 μL, 0.718 mmol) was added to *i*Pr₂NH (100 μL, 0.718 mmol) neat in a flask under argon at – 80 °C and then the flask was removed from the cold bath until it reaches rt and that a thick and transparent paste has formed. This paste was taken with THF (2 mL) and transfer to a solution of ester *iso*-**19** in THF (1 mL) at – 80 °C and 20 min later the flask was removed from the cold bath and allowed to warm up to 0 °C in an ice/water bath. After 10 min of stirring, water (500 μL) was introduced in the reaction medium and the latter was then poured in a saturated solution of NH₄Cl. After extraction with EtOAc and passing through a 2 cm silica gel pad, HPLC purification (heptane/EtOAc : 30/1) allowed separating (*S*)-**431** (71.4 mg, 61%) from (*R*)-**431** (22.5 mg, 19%) which corresponds to a 76/24 ratio in favor of the desired isomer.

[α]_D²² = + 0.19 (c 1.02, CH₂Cl₂).

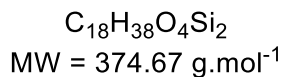
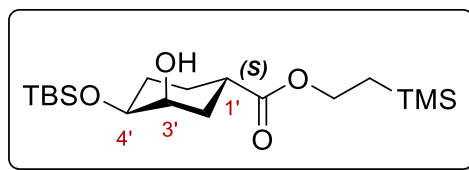
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.15 (m, 2H), 3.87 (dddd, *J* = 3.7, 3.3, 2.7, 2.2 Hz), 3.58 (ddd, *J* = 9.3, 4.0, 3.3 Hz), 2.70 (dddd, *J* = 9.8, 9.3, 4.2, 4.2 Hz, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.79 (dddd, *J* = 14.0, 13.5, 6.0, 3.8 Hz, 1H), 1.50 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.60 (q, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.60 (q, *J* = 8.3 Hz, 3H), 0.04 (m, 15H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.5, 73.0, 70.6, 62.6, 37.4, 28.6, 26.2, 18.5, 17.5, 7.1, 5.2, –1.3, –4.3, –4.6.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2953, 2936, 2878, 2858, 1730, 1220, 835.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₄H₅₂NaO₄Si₃ ([M+Na]⁺): 511.3071, found 511.3077.

2-(trimethylsilyl)ethyl (1*S*,3*R*,4*S*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3-hydroxycyclohexane-1-carboxylate (432**)**



PPTS (3.6 mg, 0.014 mmol, 10 mol%) was added to a MeOH (1.5 mL) solution of ester (*S*)-**431** (71 mg, 0.145 mmol) in a flask plunging in an ice/water bath at 0 °C. After 5 h of stirring, the solution was poured into a saturated solution of NaHCO₃ (50 mL), extracted with EtOAc (2 x 50 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered through a 2 cm pad of silica gel using EtOAc as eluent. The solution was evaporated delivering pure alcohol **432** (55.3 mg, 100%) as a colorless oil that could be used in the next step with no further purification.

$[\alpha]_D^{22} = +0.01$ (*c* 1.10, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.13 (m, 2H), 3.85 (ddd, *J* = 3.4, 3.4, 3.0 Hz, 1H), 3.63 (ddd, *J* = 10.4, 4.8, 3.0 Hz, 1H), 2.65 (dddd, *J* = 11.6, 11.6, 3.7, 3.7 Hz, 1H), 2.39 (brs, 1H), 2.15 (dddd, *J* = 13.9, 2.7, 6.4, 1.1 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 13.4, 5.8, 4.1, 3.6 Hz, 1H), 1.56-1.74 (m, 3H), 1.41 (dddd, *J* = 13.4, 12.3, 11.7, 3.5 Hz, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.03 (s, 9H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.2, 72.0, 69.3, 62.7, 36.6, 32.7, 28.3, 26.6, 25.9, 18.2, 17.4, -1.3, -4.4, -4.7.

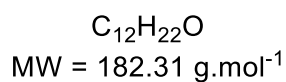
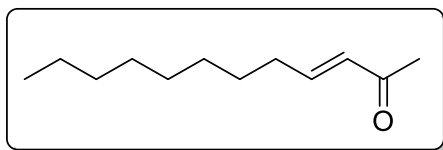
IR (neat) ν (cm⁻¹) 3573, 2952, 2930, 2895, 2858, 1728, 1250, 834.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₈H₃₈NaO₄Si₂ ([M+Na]⁺): 397.2206, found 397.2208.

Experimental Section

Assemblage of fragments A, B and C

(E)-dodec-3-en-2-one (445)



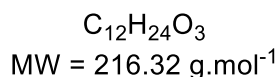
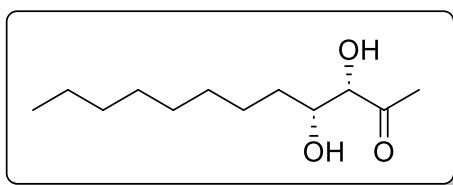
Dec-1-ene **443** (850 mg, 6.064 mmol), but-3-en-2-one (425 mg, 6.064 mmol), and Hoveyda-Grubbs II catalyst (113 mg, 0.182 mmol, 3 mol%) were refluxed in CH₂Cl₂ (25 mL) under argon for 1 h. Solvent was removed under vacuum, the residue was taken by 10 mL of and heptane/EtOAc 9/1 mixture and poured on the top of a silica gel chromatography column for purification. This afforded enone **445** (1.056 g, 96%) as a colorless oil. NMR spectrum proved identical with previously described ones.²⁶¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.8 (dt, *J* = 15.9, 7.0 Hz, 1H), 6.07 (dt, *J* = 15.9, 1.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.27 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 198.9, 148.8, 131.4, 32.6, 31.9, 29.5, 29.3, 28.2, 26.9, 22.8, 14.2.

²⁶¹ Abbas, M.; Leitgeb, A.; Slugovc C. *Synlett* **2013**, 24, 1193–1196.

(3*S*,4*R*)-3,4-dihydroxydodecan-2-one (446)



AD-mix β (8.70 g) was dissolved in a H₂O/*tert*BuOH (95 mL, 1/1), once homogeneous the flask was plunged in an ice/water bath. Enone **445** (496.9 mg, 2.726 mmol) dissolved in *tert*BuOH (5 mL) was introduced in the flask. After 6 h of stirring, Na₂S₂O₃ (100 mg) was added and 20 min the reaction mixture was extracted with EtOAc (2 x 100 mL), the solvent was dried over anhydrous NaSO₄, filtered, evaporated and quickly purified through a 2 cm silica gel pad in a funnel using EtOAc as eluent. HPLC purification (heptane/EtOAc : 1/1) gave diol **446** (474.7 mg, 81%) as a colorless solid.

$[\alpha]_D^{22} = +76.3$ (*c* 1.05, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.08 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.34 (m, 11H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

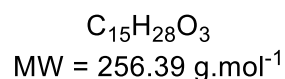
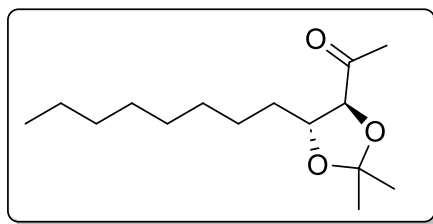
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208.5, 79.4, 72.0, 34.4, 32.0, 29.6, 29.3, 26.0, 25.4, 22.8, 14.2.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3289, 3221, 2955, 2916, 2848, 1702, 1102.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₂H₂₄NaO₃ ([M+Na]⁺): 239.1623, found 239.1629.

Fp : 55 °C.

1-((4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-octyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethan-1-one (447)



Diol **446** (474.7 mg, 2.194 mmol) was dissolved in 2,2-dimethoxypropane (4.5 mL) under argon and PTSA (13 mg, 0.06 mmol, 3 mol%) was added. After 16 h of stirring, NaHCO₃ (50 mg) was added, the mixture was stirred during 20 min before being filtered and the solvent evaporated. HPLC purification (heptane/EtOAc : 10/1) afforded ketone **447** (405.3 mg, 72%) as a colorless oil.

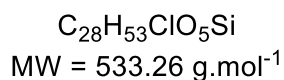
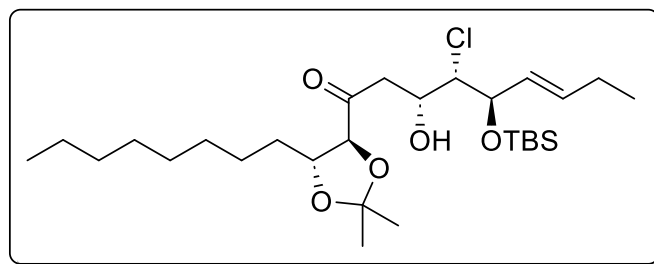
$[\alpha]_D^{22} = -14.5$ (*c* 1.1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.95 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.28 (m, 11 H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208.9, 110.3, 85.6, 78.3, 33.7, 32.0, 29.7, 29.6, 29.4, 27.4, 26.5, 26.4, 25.9, 22.8, 14.2.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2987, 2926, 2856, 1718, 1223, 1080.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₅H₂₈NaO₃ ([M+Na]⁺): 279.1936, found 279.1947

(3*R*,4*S*,5*R*,*E*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-chloro-1-((4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-octyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-hydroxynon-6-en-1-one (449)

Freshly prepared LDA (*c* 0.136 M/ THF, 2.27 mL, 0.309 mmol) are added to a solution of ketone **447** (76.8 mg, 0.2996 mmol) at -80°C in THF (3 mL) under argon. After 30 min of stirring, TMSCl (46 μL , 0.310 mmol) were added, the flask was removed from the cold bath to reach 0°C and then phosphate buffer (pH= 7.9, 5 mL) was added. After extraction with Et_2O , drying over anhydrous Na_2SO_4 , filtration and evaporation, the residue was taken with CH_2Cl_2 in which was dissolved freshly prepared aldehyde **403** (0.150 mmol). The flask under argon was plunged in a dry ice bath at -80°C and $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (37 μL , 0.400 mmol) was introduced. After 15 min at -80°C , the flask was removed from the cold bath and temperature was allowed to rise up to 0°C . Then the reaction was quenched by addition of 5 mL of an NaHCO_3 saturated solution and extraction was carried out with CH_2Cl_2 . After drying over anhydrous Na_2SO_4 , filtration, evaporation of the solvent and quick purification by passing through a 2 cm silica gel pad in a funnel using EtOAc as eluent, HPLC was carried out (heptane/EtOAc : 8/1) delivering aldol product **449** (48.9 mg, 61%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = -7.6$ (*c* 0.95, CH_2Cl_2).

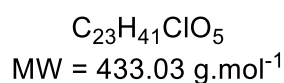
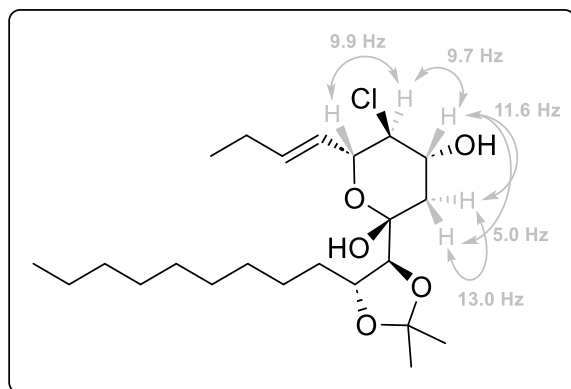
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5.79 (dtd, $J = 15.3, 6.5, 0.7$ Hz, 1H), 5.5 (ddt, $J = 15.4, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.74 (dddd, $J = 7.3, 5.2, 2.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 3.4$, Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.81 (dd, $J = 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 18.2, 7.4$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 18.1, 5.2$ Hz, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.27 (m, 13H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 209.0, 136.5, 128.3, 110.5, 85.4, 78.2, 77.7, 67.4, 65.6, 43.7, 33.6, 32.0, 29.7, 29.6, 29.4, 27.4, 26.4, 25.9, 25.4, 22.8, 18.2, 14.2, 13.4, $-4.1, -4.9$.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3493, 2957, 2929, 2857, 1715, 1463, 1380, 1253, 1079, 837.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{NaO}_5^{35}\text{ClSi}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 555.3249, found 555.3274.

(2*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-6-((*E*)-but-1-en-1-yl)-5-chloro-2-((4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-nonyl-1,3-dioxolan-4-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2,4-diol (450)



Aldol product **449** (48.9 mg, 0.0917 mmol) was dissolved in THF (1.8 mL), then AcOH (17 μ L, 0.303 mmol) and a THF solution of TBAF (c 1 M, 504 μ L, 0.504 mmol) were added at RT and the reaction medium was stirred during 1 h 30 min under argon. The reaction medium was then poured in a separating funnel containing saturated NaHCO₃ (50 mL) and extraction was carried out with EtOAc (2 x 50 mL). After drying over anhydrous Na₂SO₄, filtration, evaporation of the solvent and quick purification by passing through a 2 cm silica gel pad in a funnel using EtOAc as eluent, HPLC was carried out (heptane/EtOAc : 2/1) delivering aldol tetrahydropyran derivative **450** (30.5 mg, 80 %) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = + 18.1$ (c 1.0, MeOH).

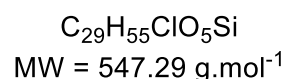
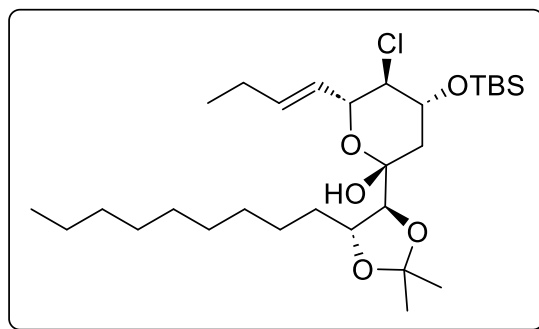
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 5.77 (dtd, $J = 15.4, 6.5, 0.7$ Hz, 1H), 5.44 (ddt, $J = 15.4, 6.8, 1.6$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 9.9, 7.0$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J = 8.2, 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.91 (ddd, $J = 11.6, 9.6, 5.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 7.81$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 9.9, 9.8$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 13.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.59 (dd, $J = 13.0, 11.6$ Hz, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.24 (m, 11 H), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 138.0, 127.4, 110.3, 98.1, 86.6, 78.4, 75.1, 70.9, 67.5, 41.2, 35.9, 33.2, 30.8, 30.7, 30.6, 28.1, 27.4, 26.5, 23.9, 14.6, 14.0.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3414, 2959, 2926, 2856, 1460, 1371, 1245, 1074.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₂H₃₉NaO₅³⁵Cl ([M+Na]⁺): 441.2384, found 441.2399.

(2*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-((*E*)-but-1-en-1-yl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-chloro-2-((4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-nonyl-1,3-dioxolan-4-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-ol (451)



TBSOTf (25 μ L, 0.109 mmol) was added to a solution of alcohol **450** (30.5 mg, 0.073 mmol) and 2,6-lutidine (43 μ L, 0.364 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) at -80 °C under argon. After 3h 40 min of stirring the reaction medium was poured into a saturated solution of NH₄Cl (50 mL) and extraction was carried out with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). After drying over anhydrous Na₂SO₄, filtration, evaporation of the solvent and quick purification by passing through a 2 cm silica gel pad in a funnel using EtOAc as eluent, HPLC was carried out (heptane/EtOAc : 10/1) delivering compound **451** (31.3 mg, 81 %) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = +19.9$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

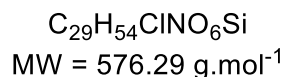
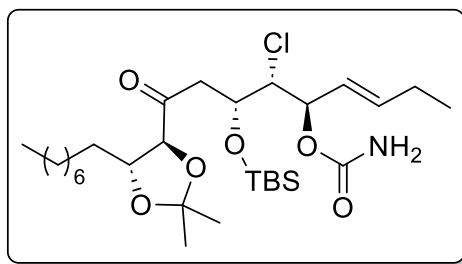
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 5.82 (dtd, *J* = 15.5, 6.5, 0.8 Hz, 1H), 5.51 (ddt, *J* = 15.4, 6.6, 1.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.6 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 10.3, 9.3 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 2.06 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.28 (m, 10 H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 136.9, 125.8, 109.9, 96.1, 85.3, 73.9, 70.7, 66.1, 42.1, 35.4, 32.0, 29.9, 29.8, 29.6, 29.4, 28.2, 27.0, 26.2, 25.9, 25.5, 22.8, 18.2, 14.3, 13.5, -4.3, -4.4.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3460, 2956, 2927, 2856, 1463; 1370, 1090.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₈H₅₃NaO₅³⁵ClSi ([M+Na]⁺): 555.3249, found 555.3250.

(5*R*,6*R*,7*R*,*E*)-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-chloro-9-((4*S*,5*R*)-2,2-dimethyl-5-octyl-1,3-dioxolan-4-yl)-9-oxonon-3-en-5-yl carbamate (453)



To a solution of hemiacetal **451** (15.0 mg, 0.028 mmol) and AcOH (40 μ L, 0.695 mmol) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) was added trichloroacetyl isocyanate (20 μ L, 0.168 mmol). After 24 h of stirring, MeOH (1 mL) and NH₃/H₂O (*c* 30%, 1 mL) were added, and 24 h later the reaction medium was poured in brine (20 mL) and extraction was carried out with EtOAc, this solution was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, the solvent was evaporated and a quick purification was carried out by passing through a 2 cm silica gel pad in a funnel using EtOAc as eluent. HPLC (heptane/EtOAc : 2/1) purification delivered compound **453** (12.4 mg, 77 %) as a colorless lacquer.

$[\alpha]_D^{22} = +19.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

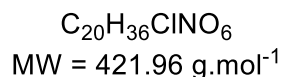
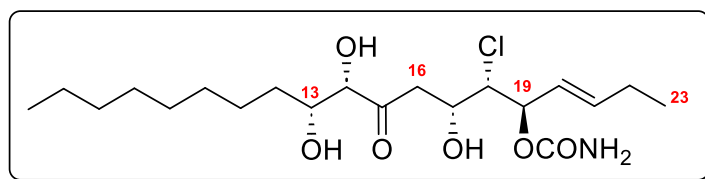
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 5.94 (dt, *J* = 15.4, 6.2 Hz, 1H), 5.55 (dddt, *J* = 15.4, 7.9, 1.9, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (ddd, *J* = 7.8, 6.4, 1.4 Hz, 1H), 4.66 (brs, 2H), 4.58 (tdd, *J* = 5.5, 3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.07 (ddd, *J* = 6.4, 3.4, 1.4 Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.07 (dd, *J* = 18.9, 5.3 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 18.7, 6.6, 1.7 Hz, 1H), 2.11 (dtd, *J* = 7.9, 7.2, 6.2 Hz, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.30 (m, 12 H), 1.02 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 208.2, 155.2, 139.5, 124.4, 110.4, 85.3, 78.2, 74.4, 67.1, 65.7, 43.3, 33.8, 32.0, 29.7, 29.6, 29.4, 27.4, 26.5, 26.0, 25.5, 22.8, 18.2, 14.3, 13.1, -4.2, -4.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3356, 2958, 2929, 2856, 1729, 1376, 1253, 1103, 838.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₉H₅₄NaO₆N³⁵ClSi ([M+Na]⁺): 598.3307, found 598.3380.

(5*R*,6*S*,7*R*,10*S*,11*R*,*E*)-6-chloro-7,10,11-trihydroxy-9-oxononadec-3-en-5-yl carbamate (455)



PTSA (0.5 mg) is added to a solution of carbamate **453** (12.0 mg, 0.021 mmol) in MeOH (0.5 mL) at 50 °C under argon. After 7 h of stirring, AcOEt (20 mL) was added and a quick purification was carried out by passing through a 2 cm silica gel pad in a funnel using EtOAc as eluent. This delivered pure carbamate **455** (10.9 mg, 100%) as a colorless lacquer.

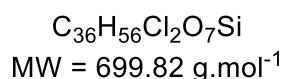
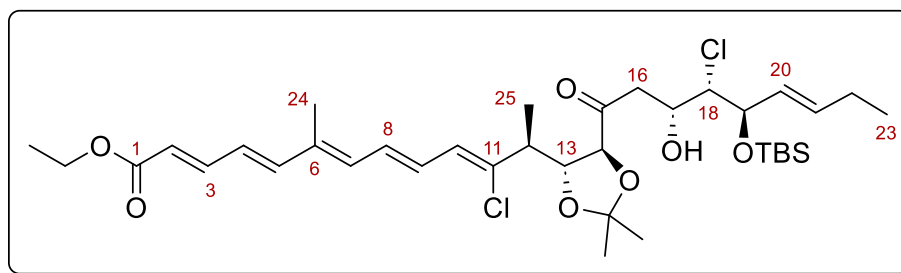
$[\alpha]_D^{22} = +11.8$ (*c* 0.4, MeOH).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 5.89 (dt, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 1H), 5.54 (ddt, *J* = 15.5, 7.5, 1.6 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.50 (ddd, *J* = 7.7, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 17.2, 7.8 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 17.2, 4.8 Hz, 1H), 2.09 (qdd, *J* = 7.6, 6.4, 1.7 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.32 (m, 11 H), 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.9 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CD₃OD/CDCl₃: 3/1) δ (ppm) 211.4, 158.3, 139.0, 125.7, 80.9, 75.3, 72.8, 67.5, 66.4, 44.5, 34.2, 32.8, 30.5, 30.4, 30.1, 26.7, 26.1, 23.5, 14.4, 13.5.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3372, 2956, 2920, 2850, 2576, 2423, 1692, 1401.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₀H₃₆NaO₆N³⁵ClSi ([M+Na]⁺): 444.2129, found 444.2112.

Ethyl (S,2E,4E,6E,8E,10Z)-12-((4R,5S)-5-((3R,4S,5R,E)-5-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-4-chloro-3-hydroxynon-6-enoyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (458a)

To a solution of methyl ketone **393a** used as a mixture of alkene isomers (55.9 mg, 0.132 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (1.3 mL) was added diisopropylethylamine (138 μL , 0.793 mmol, 6.0 equiv.) followed by TMSOTf (97 μL , 0.529 mmol, 4.0 equiv.) at 0 °C. The resulting solution was stirred for 1.5 h before it was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude silyl enol ether **456a** (134 mg, orange oil) was obtained as a mixture of diastereomers which were used together in the next step without further purification.

To a solution of crude silyl enol ether **456a** (134 mg, 1.0 equiv.) and crude aldehyde **403** (61 mg, 1.5 equiv.) in CH_2Cl_2 (1.3 mL) was added $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (33 μL , 0.264 mmol, 2.0 equiv.) dropwise at -78 °C. The resulting solution was stirred at this temperature for 1 h before it was warmed to 0 °C and quenched by the addition of aqueous saturated NaHCO_3 . The mixture was allowed to warm to room temperature and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 5:1) to afford pure *syn* aldol product **458a** (19.4 mg, 21% over two steps) as a mixture of alkene isomers, along with hemiacetal **463a** (12.7 mg, 16% over two steps). Unreacted methyl ketone **393a** (15%) and aldehyde **403** (25%) were recovered as well. Data for characterization of the major diastereomer of **458a** were provided as follows.

R_f = 0.30 (heptane/EtOAc = 4:1).

[α]_D²⁰ = -3.38 (c 0.68, CH₂Cl₂).

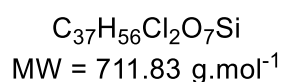
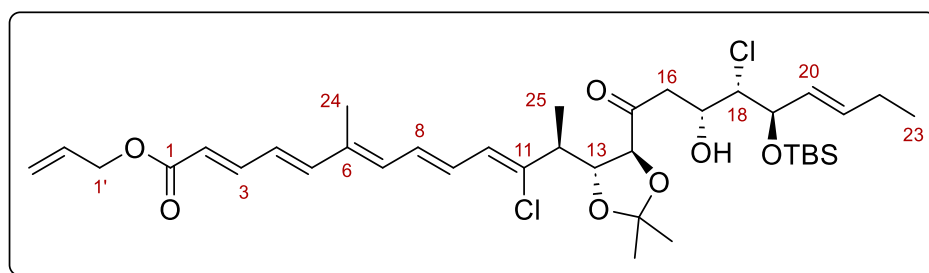
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (dd, *J* = 15.3, 11.2 Hz, 1H, *H*₃), 6.70 (dd, *J* = 14.7, 9.6 Hz, 1H, *H*₉), 6.64 (dd, *J* = 14.7, 10.0 Hz, 1H, *H*₈), 6.62 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₅), 6.38 (dd, *J* = 15.3, 11.2 Hz, 1H, *H*₄), 6.34 (dq, *J* = 10.0, 0.9 Hz, 1H, *H*₇), 6.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.90 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₂), 5.79 (dtd, *J* = 15.6, 6.2, 0.9 Hz, 1H, *H*₂₁), 5.50 (ddt, *J* = 15.6, 6.9, 1.6 Hz, 1H, *H*₂₀), 4.74 (br ddd, *J* = 7.6, 5.1, 1.4 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.47 (ddd, *J* = 6.9, 4.8, 0.9 Hz, 1H, *H*₁₉), 4.26 (dd, *J* = 6.9, 6.7 Hz, 1H, *H*₁₃), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.81 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1H, *H*₁₈), 3.55 (br d, *J* = 2.9 Hz, 1H, *OH*), 3.11 (dd, *J* = 18.0, 7.6 Hz, 1H, *H*_{16a}), 2.82 (dd, *J* = 18.0, 5.1 Hz, 1H, *H*_{16b}), 2.76 (qd, *J* = 7.0, 6.7 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.10 (qdd, *J* = 7.5, 6.2, 1.6 Hz, 2H, *H*₂₂), 1.93 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.43 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.41 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, *H*₂₅), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, *H*₂₃), 0.91 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208.7, 167.3, 145.04, 144.96, 137.8, 136.5, 136.2, 135.6, 130.6, 130.3, 128.3, 127.3, 126.2, 120.7, 111.2, 83.5, 79.5, 77.7, 67.4, 65.8, 60.4, 47.0, 43.9, 27.2, 26.5, 25.9, 25.4, 18.2, 15.9, 14.5, 13.4, 12.8, -4.1, -4.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3486, 2932, 2857, 1709, 1620, 1370, 1239, 1129, 1082, 968, 838, 779.

HRMS (ESI) *m/z*. calcd for C₃₆H₅₆O₇³⁵Cl₂SiNa [M+Na]⁺: 721.3070, found 721.3058.

Allyl (*S,2E,4E,6E,8E,10Z*)-12-((*4R,5S*)-5-((*3R,4S,5R,E*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-chloro-3-hydroxynon-6-enoyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (458b**)**



To a solution of methyl ketone **393b** used as a mixture of alkene isomers (45.0 mg, 0.104 mmol, 1.0 equiv.) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added diisopropylethylamine (108 μL , 0.621 mmol, 6.0 equiv.) followed by TBSOTf (97 μL , 0.414 mmol, 4.0 equiv.) at 0 °C. The resulting solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 6.5 h. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO_3 and the aqueous phase was extracted with pentane. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure to provide crude silyl enol ether **457b** (66.4 mg, orange oil) as a mixture of diastereomers. The diastereomers were used together in the next step without further purification.

To a Schlenk flask under argon atmosphere containing a solution of crude silyl enol ether **457b** (66.4 mg, 1.0 equiv.) and crude aldehyde **403** (90.8 mg, 1.1 equiv.) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) was added freshly distilled $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (25.4 μL , 0.207 mmol, 2.0 equiv.) at -78 °C. The resulting solution was stirred at this temperature for 23 h before it was quenched by the addition of aqueous saturated NaHCO_3 . The mixture was allowed to warm to room temperature and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 6:1) to afford pure *syn* aldol product **458b** (46.4 mg, 63% over two steps) as a mixture of separable alkene isomers. All unreacted started material was recovered. The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.34 (heptane/EtOAc = 4:1).

[α]_D²⁰ = -2.12 (c 1.08, CH₂Cl₂).

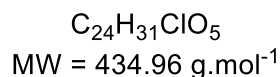
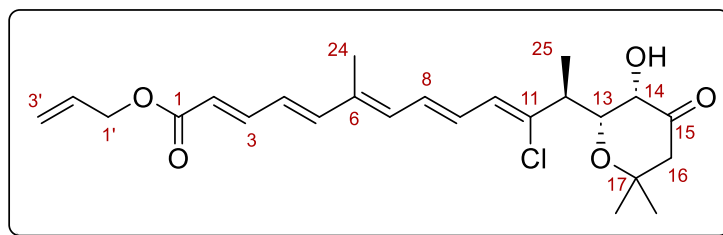
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39 (dd, *J* = 15.2, 11.2 Hz, 1H, *H*₃), 6.71 (dd, *J* = 14.7, 9.7 Hz, 1H, *H*₉), 6.64 (dd, *J* = 14.7, 10.6 Hz, 1H, *H*₈), 6.63 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, *H*₅), 6.39 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1H, *H*₄), 6.34 (dq, *J* = 10.4, 0.9 Hz, 1H, *H*₇), 6.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, *H*₂), 5.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, *H*₂), 5.79 (dtd, *J* = 15.5, 6.4, 0.9 Hz, 1H, *H*₂₁), 5.50 (ddt, *J* = 15.5, 7.0, 1.6 Hz, 1H, *H*₂₀), 5.34 (dtd, *J* = 17.2, 1.6, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3a}), 5.25 (dtd, *J* = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3b}), 4.74 (dddd, *J* = 7.5, 5.2, 2.9, 1.3 Hz, 1H, *H*₁₇), 4.66 (ddd, *J* = 5.7, 1.6, 1.4 Hz, 2H, *H*₁), 4.47 (br dd, *J* = 7.0, 4.6 Hz, 1H, *H*₁₉), 4.26 (dd, *J* = 6.9, 6.8 Hz, 1H, *H*₁₃), 4.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.81 (dd, *J* = 4.6, 1.3 Hz, 1H, *H*₁₈), 3.54 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, *OH*), 3.11 (dd, *J* = 18.0, 7.5 Hz, 1H, *H*_{16a}), 2.82 (dd, *J* = 18.0, 5.2 Hz, 1H, *H*_{16b}), 2.76 (qd, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.10 (qdd, *J* = 7.4, 6.4, 1.6 Hz, 2H, *H*₂₂), 1.93 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.43 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.41 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, *H*₂₃), 0.91 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208.7, 166.9, 145.4, 145.3, 137.9, 136.5, 136.2, 135.8, 132.6, 130.6, 130.4, 128.3, 127.3, 126.1, 120.2, 118.2, 111.2, 83.5, 79.5, 77.7, 67.4, 65.8, 65.1, 47.0, 43.9, 27.2, 26.5, 25.9, 25.4, 18.2, 15.9, 13.4, 12.8, -4.1, -4.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3489, 2958, 2932, 2857, 1712, 1620, 1571, 1382, 1235, 1127, 1083, 997, 969, 838, 779.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₇H₅₆O₇³⁵Cl₂SiNa [M+Na]⁺: 733.3070, found 733.3041.

Allyl (*S,2E,4E,6E,8E,10Z*)-11-chloro-12-((*2R,3S*)-3-hydroxy-6,6-dimethyl-4-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (461**)**



To a solution of methyl ketone **393b** used as a mixture of alkene isomers (28.0 mg, 64.4 μmol, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.64 mL) was added diisopropylethylamine (67 μL, 0.386 mmol, 6.0 equiv.) followed by TMSOTf (47 μL, 0.257 mmol, 4.0 equiv.) at 0 °C. After 1 h, the cooling bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature for an additional 2 h of stirring. The mixture was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with heptane. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to provide crude silyl enol ether **456b** (37.6 mg, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers. The diastereomers were used together in the next step without further purification.

To a mixture of crude silyl enol ether **456b** (37.6 mg, 1.0 equiv.) and crude aldehyde **403** (25.4 mg, 1.2 equiv.) was added a solution of Yb(OTf)₃ (4.0 mg, 6.4 μmol, 10 mol%) in THF/H₂O (4:1, 0.64 mL) at room temperature. After stirring for 23 h at this temperature, water was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to afford cyclized product **461** (21.0 mg, 75%, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.22 (heptane/EtOAc = 2:1).

[α]_D²⁰ = 0.00 (c 0.09, CH₂Cl₂).

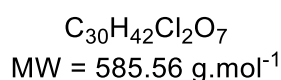
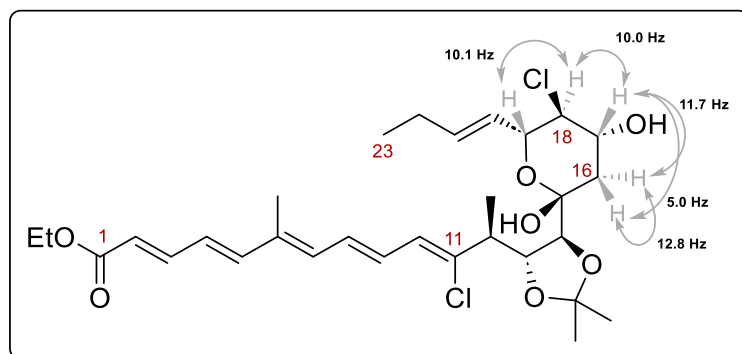
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39 (dd, *J* = 15.3, 11.2 Hz, 1H, *H*₃), 6.69 (dd, *J* = 14.7, 10.0 Hz, 1H, *H*₉), 6.63 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, *H*₅), 6.61 (dd, *J* = 14.7, 10.9 Hz, 1H, *H*₈), 6.39 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1H, *H*₄), 6.34 (dq, *J* = 10.9, 0.8 Hz, 1H, *H*₇), 6.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, *H*₂), 5.93 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₂), 5.34 (dtd, *J* = 17.2, 1.6, 1.4 Hz, 1H, *H*_{3a}), 5.25 (ddt, *J* = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3b}), 4.66 (ddd, *J* = 5.7, 1.6, 1.3 Hz, 2H, *H*₁), 4.08 (dd, *J* = 9.7, 2.5 Hz, 1H, *H*₁₃), 4.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.01 (dq, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, *H*_{16a}), 2.49 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, *H*_{16b}), 1.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.26 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.24 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*₂₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 208.8, 167.0, 145.5, 145.4, 139.4, 136.0, 135.9, 132.6, 130.6, 130.1, 126.8, 126.0, 120.1, 118.2, 76.4, 75.9, 74.5, 65.1, 48.5, 43.6, 30.0, 25.3, 15.4, 12.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3455, 2928, 2853, 1716, 1619, 1570, 1370, 1237, 1148, 1128, 996, 867.

HRMS (ESI) *m/z*, calcd for C₂₄H₃₁O₅³⁵ClNa [M+Na]⁺: 457.1757, found 457.1740.

Ethyl (*S,2E,4E,6E,8E,10Z*)-12-((*4R,5S*)-5-((*2R,4R,5S,6R*)-6-((*E*)-but-1-en-1-yl)-5-chloro-2,4-dihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (463a**)**



To a solution of hemiacetal **458a** (14.0 mg, 20.0 μ mol, 1.0 equiv.) in THF (0.40 mL) were added acetic acid (3.8 μ L, 66.0 μ mol, 3.3 equiv.) and TBAF (1.0 M in THF, 110 μ L, 0.110 mmol, 5.5 equiv.) at room temperature. The resulting brown solution was stirred for 30 min before it was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. Crude alcohol **463a** (17.7 mg, dark yellow oil) was obtained as a mixture of separable alkene isomers which were used together in the next step without further purification. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.24 (heptane/EtOAc = 2:1).

[α]_D²⁰ = -29.07 (c 0.43, CH₂Cl₂).

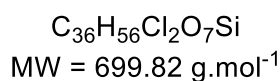
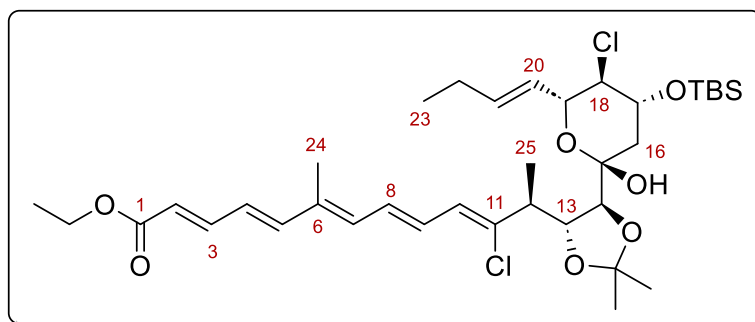
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (dd, J = 15.2, 11.2 Hz, 1H, H_3), 6.71 (dd, J = 14.8, 10.0 Hz, 1H, H_9), 6.63 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H_5), 6.62 (dd, J = 14.8, 10.9 Hz, 1H, H_8), 6.38 (dd, J = 15.3, 11.2 Hz, 1H, H_4), 6.34 (dq, J = 10.9, 1.0 Hz, 1H, H_7), 6.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H_{10}), 5.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H_2), 5.87 (dt, J = 15.3, 6.4 Hz, 1H, H_{21}), 5.48 (ddt, J = 15.3, 7.0, 1.4 Hz, 1H, H_{20}), 4.35 (dd, J = 10.1, 7.0 Hz, 1H, H_{19}), 4.29 (dd, J = 7.7, 4.5 Hz, 1H, H_{13}), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.20-4.12 (m, J = 11.7, 10.0, 5.0 Hz, 1H, H_{17}), 3.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H_{14}), 3.44 (dd, J = 10.1, 10.0 Hz, 1H, H_{18}), 3.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H, OH), 2.76 (dq, J = 7.7, 6.8 Hz, 1H, H_{12}), 2.57 (br s, J = 1.3 Hz, 1H, OH), 2.21 (dd, J = 12.8, 5.0 Hz, 1H, H_{16a}), 2.08 (qdd, J = 7.5, 6.4, 1.4 Hz, 2H, H_{22}), 1.93 (d, J = 1.0 Hz, 3H, H_{24}), 1.54 (dd, J = 12.8, 11.7 Hz, 1H, H_{16b}), 1.42 (s, 6H, H_{isop}), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H_{25}), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H_{23}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.3, 145.02, 144.96, 138.0, 137.8, 136.3, 135.6, 130.5, 130.3, 127.5, 126.2, 125.1, 120.7, 111.6, 96.4, 83.7, 79.4, 73.8, 70.1, 67.0, 60.4, 47.6, 39.3, 28.9, 27.5, 25.5, 16.8, 14.5, 13.5, 12.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3441, 2927, 2854, 1700, 1619, 1571, 1458, 1369, 1241, 1129, 1083, 968, 867, 790.

HRMS (ESI) m/z , calcd for C₃₀H₄₂O₇³⁵Cl₂Na [M+Na]⁺: 607.2206, found 607.2189.

Ethyl (*S,2E,4E,6E,8E,10Z*)-12-((*4R,5S*)-5-((*2R,4R,5R,6R*)-6-((*E*)-but-1-en-1-yl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-chloro-2-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (464a**)**



To a solution of crude alcohol **463a** (17.7 mg, 1.0 equiv.) in CH₂Cl₂ (0.4 mL) was added 2,6-lutidine (11.6 μL, 0.100 mmol, 5.0 equiv.) followed by TBSOTf (6.9 μL, 30.0 μmol, 1.5 equiv.) at -78 °C. The resulting brown solution was stirred at this temperature for 45 min. Additional TBSOTf (6.9 μL, 30.0 μmol, 1.5 equiv.) was added and stirring continued for 1.5 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 6:1) to afford **464a** (11.0 mg, 79% over two steps, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers. The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.36 (heptane/EtOAc = 4:1).

[α]_D²⁰ = +40.15 (c 0.69, CH₂Cl₂).

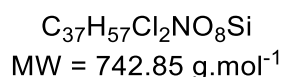
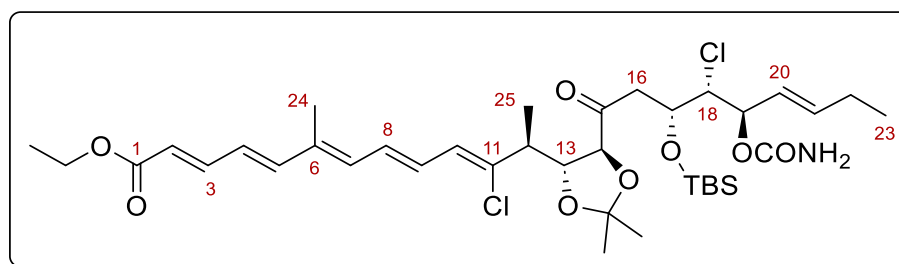
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (dd, *J* = 15.3, 11.2 Hz, 1H, *H*₃), 6.71 (dd, *J* = 14.8, 10.0 Hz, 1H, *H*₉), 6.62 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₅), 6.61 (dd, *J* = 14.8, 10.9 Hz, 1H, *H*₈), 6.39 (dd, *J* = 15.3, 11.2 Hz, 1H, *H*₄), 6.33 (dq, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1H, *H*₇), 6.30 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.90 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, *H*₂), 5.84 (dt, *J* = 15.4, 6.5 Hz, 1H, *H*₂₁), 5.49 (ddt, *J* = 15.4, 7.0, 1.2 Hz, 1H, *H*₂₀), 4.33 (dd, *J* = 10.3, 7.0 Hz, 1H, *H*₁₉), 4.32 (dd, *J* = 7.4, 4.7 Hz, 1H, *H*₁₃), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.11 (ddd, *J* = 10.8, 9.3, 5.1 Hz, 1H, *H*₁₇), 3.84 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.38 (dd, *J* = 10.3, 9.3 Hz, 1H, *H*₁₈), 3.05 (br s, 1H, OH), 2.77 (dq, *J* = 7.4, 6.8 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.07 (qdd, *J* = 7.5, 6.5, 1.2 Hz, 2H, *H*₂₂), 2.03 (dd, *J* = 12.7, 5.1 Hz, 1H, *H*_{16a}), 1.93 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.50 (dd, *J* = 12.7, 10.9 Hz, 1H, *H*_{16b}), 1.42 (s, 6H, *H*_{isop}), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, *H*₂₃), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.3, 145.01, 144.96, 138.0, 137.2, 136.3, 135.6, 130.5, 130.3, 127.4, 126.2, 125.7, 120.7, 111.5, 96.2, 83.6, 79.2, 74.1, 70.7, 66.0, 60.4, 47.4, 41.9, 28.8, 27.5, 25.9, 25.5, 18.2, 16.5, 14.5, 13.5, 12.8, -4.35, -4.37.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3457, 2930, 2856, 1709, 1620, 1462, 1369, 1243, 1130, 1090, 967, 871, 838, 780.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₆H₅₆O₇³⁵Cl₂SiNa [M+Na]⁺: 721.3070, found 721.3062.

Ethyl (S,2E,4E,6E,8E,10Z)-12-((4R,5S)-5-((3R,4R,5R,E)-3-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-5-(carbamoyloxy)-4-chloronon-6-enoyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (465a)



Hemiacetal **464a** (13.0 mg, 18.6 μ mol, 1.0 equiv.) was treated with a solution of trichloroacetyl isocyanate (3.4 μ L, 27.9 μ mol, 1.5 equiv.) and acetic acid (11 μ L, 0.186 mmol, 10 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.37 mL) at room temperature. The reaction was stirred at this temperature for 2.5 h at which time additional trichloroacetyl isocyanate (20 μ L, 0.167 mmol, 9.0 equiv.), acetic acid (21 μ L, 0.372 mmol, 20 equiv.) and CH_2Cl_2 (0.4 mL) were added. The mixture was stirred for 15 h, concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in methanol (1.0 mL). The solution was treated with triethylamine (40.0 μ L, 0.279 mmol, 15 equiv.) and stirred for 70 min at room temperature before it was quenched with saturated aqueous $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to afford carbamate **465a** (9.5 mg, 69%, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers. The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.35 (heptane/EtOAc = 2:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +18.44 (c 0.39, CH_2Cl_2).

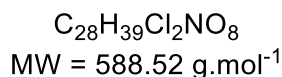
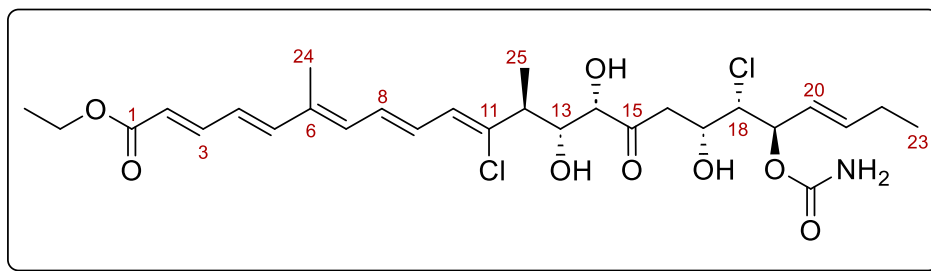
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.36 (dd, J = 15.2, 11.0 Hz, 1H, H_3), 6.70 (dd, J = 14.7, 9.7 Hz, 1H, H_9), 6.64 (dd, J = 14.7, 10.5 Hz, 1H, H_8), 6.62 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H_5), 6.39 (dd, J = 15.0, 11.0 Hz, 1H, H_4), 6.33 (dq, J = 10.5, 0.8 Hz, 1H, H_7), 6.32 (d, J = 9.7 Hz, 1H, H_{10}), 5.93 (dt, J = 15.4, 6.2 Hz, 1H, H_{21}), 5.90 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H_2), 5.54 (ddt, J = 15.4, 7.9, 1.6 Hz, 1H, H_{20}), 5.37 (dd, J = 7.9, 6.5 Hz, 1H, H_{19}), 4.65 (br s, 2H, $OC(O)NH_2$), 4.57 (ddd, J = 6.1, 5.8, 3.4 Hz, 1H, H_{17}), 4.21 (dd, J = 6.8, 6.5 Hz, 1H, H_{13}), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H_{14}), 4.07 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H, H_{18}), 3.14 (dd, J = 18.6, 5.8 Hz, 1H, H_{16a}), 2.97 (dd, J = 18.7, 6.1 Hz, 1H, H_{16b}), 2.76 (qd, J = 7.0, 6.8 Hz, 1H, H_{12}), 2.10 (qdd, J = 7.4, 6.2, 1.6 Hz, 2H, H_{22}), 1.93 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H_{24}), 1.44 (s, 3H, H_{isop}), 1.38 (s, 3H, H_{isop}), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H_{25}), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_{23}), 0.89 (s, 9H, $SiMe_2C(CH_3)_3$), 0.13 (s, 3H, $Si^iBu(CH_3)_2$), 0.06 (s, 3H, $Si^iBu(CH_3)_2$).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 208.2, 167.3, 155.2, 145.0, 144.9, 139.5, 137.7, 136.3, 135.5, 130.7, 130.2, 127.4, 126.3, 124.4, 120.7, 111.1, 83.4, 79.6, 74.4, 67.2, 65.6, 60.4, 47.2, 43.5, 27.2, 26.5, 26.0, 25.5, 18.2, 16.0, 14.5, 13.1, 12.8, -4.2, -4.8.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3368, 2931, 2857, 1715, 1620, 1371, 1239, 1129, 1088, 1039, 969, 838, 779.

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{37}H_{57}O_8^{35}Cl_2NSiNa$ $[M+Na]^+$: 764.3128, found 764.3178.

Ethyl (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*,12*S*,13*R*,14*S*,17*R*,18*S*,19*R*,20*E*)-19-(carbamoyloxy)-11,18-dichloro-13,14,17-trihydroxy-6,12-dimethyl-15-oxotricosa-2,4,6,8,10,20-hexaenoate (468)



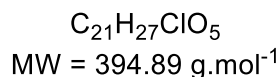
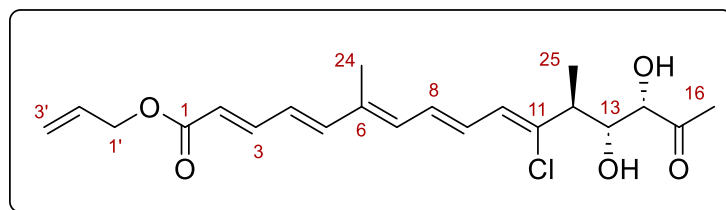
To a flask open to air containing compound **465a** (9.0 mg, 12.1 μ mol, 1.0 equiv.) was added a solution of APTS (0.3 mg, 1.82 μ mol, 15 mol%), PPTS (0.3 mg, 1.21 μ mol, 10 mol%) in methanol (0.4 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 20 h before the addition of a solution of acid acetic and water (4:1, 0.40 μ L). After 23 h of additional stirring, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:2) to afford triol **468** (1.7 mg, 24%, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers, as well as 56% of substrate **465a** and 20% of deprotected TBS **467**. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.36 (dd, $J = 15.1, 11.2$ Hz, 1H, H_3), 6.70-6.62 (m, 2H, H_9 and H_8), 6.62 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H_5), 6.40 (dd, $J = 15.1, 11.2$ Hz, 1H, H_4), 6.39-6.29 (m, 2H, H_7 and H_{10}), 5.93 (dt, $J = 15.4, 6.2$ Hz, 1H, H_{21}), 5.91 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H_2), 5.52 (ddt, $J = 15.4, 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H_{20}), 5.30 (dd, $J = 8.5, 7.9$ Hz, 1H, H_{19}), 4.79 (br s, 2H, OC(O)NH₂), 4.47 (m, 1H, H_{17}), 4.32-4.05 (m, 4H, H_{13}, H_{14} and CH₂CH₃), 3.87 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H, H_{18}), 3.14 (dd, $J = 16.6, 8.4$ Hz, 1H, H_{16b}), 2.93 (dq, $J = 9.2, 6.8$ Hz, 1H, H_{12}), 2.73 (dd, $J = 17.3, 6.3$ Hz, 1H, H_{16a}), 2.11 (ddd, $J = 7.6, 6.4, 1.2$ Hz, 2H, H_{22}), 1.93 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, H_{24}), 1.36-1.19 (m, 6H, H_{25} and CH₂CH₃), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_{23}).

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₈H₃₉O₈³⁵Cl₂NNa [M+Na]⁺: 610.1950, found 610.1944.

Etude comparative du spectre RMN ^1H de la chaîne C1-C23 de **1** et **468**

	Enacyloxine IIa naturelle 1 ⁷ (dans CD ₃ OD, 400 MHz)	Substrat modèle 468 (dans CDCl ₃ , 400 MHz)
Position	^1H (ppm/Hz)	^1H (ppm/Hz)
2	6.02 (d, $J = 15.1$)	5.91 (d, $J = 15.1$)
3	7.42 (dd, $J = 15.0, 11.2$)	7.36 (dd, $J = 15.1, 11.2$)
4	6.52 (dd, $J = 15.0, 11.2$)	6.40 (dd, $J = 15.1, 11.2$)
5	6.75 (d, $J = 15.0$)	6.62 (d, $J = 15.1$)
7	6.41 (br d, $J = 10.1$)	6.39-6.29 (m)
8	6.76 (dd, $J = 14.9, 10.1$)	6.70-6.62 (m)
9	6.71 (dd, $J = 14.9, 9.8$)	
10	6.44 (d, $J = 9.8$)	6.39-6.29 (m)
12	2.94 (dq, $J = 9.5, 6.7$)	2.93 (dq, $J = 9.5, 6.7$)
13	4.05 (br d, $J = 9.3$)	4.32-4.05 (m)
14	4.25 (br s)	4.32-4.05 (m)
16a	2.84 (dd, $J = 17.0, 4.6$)	2.73 (dd, $J = 17.3, 6.3$)
16b	3.05 (dd, $J = 17.0, 7.9$)	3.14 (dd, $J = 16.6, 8.4$)
17	4.25 (m)	4.47 (m)
18	4.05 (dd, $J = 7.9, 2.5$)	3.87 (dd, $J = 8.6, 2.4$)
19	5.28 (dd, $J = 7.8, 7.3$)	5.30 (dd, $J = 8.5, 7.9$)
20	5.55 (ddt, $J = 15.3, 7.3, 1.2$)	5.52 (ddt, $J = 15.4, 7.9, 1.6$)
21	5.89 (dt, $J = 15.3, 6.4$)	5.93 (dt, $J = 15.4, 6.2$)
22	2.10 (qdd, $J = 7.4, 6.4, 1.2$)	2.11 (qdd, $J = 7.6, 6.4, 1.2$)
23	1.01 (t, $J = 7.4$)	1.02 (t, $J = 7.5$)
24	1.95 (br s)	1.93 (d, $J = 0.8$)
25	1.19 (d, $J = 6.7$)	1.36-1.19 (m)

Allyl (2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*,12*S*,13*R*,14*S*)-11-chloro-13,14-dihydroxy-6,12-dimethyl-15-oxohexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (471b)

To a solution of acetone **393b** used as a diastereomeric mixture (37.8 mg, 86.9 μmol , 1.0 equiv.) in MeCN/H₂O (1:1, 0.9 mL) was added cerium chloride heptahydrate (65.4 mg, 0.174 mmol, 2.0 equiv.) and oxalic acid (8.6 mg, 95.6 μmol , 1.1 equiv.) at room temperature. The resulting biphasic mixture was heated at reflux for 4.5 h at which time it was cooled to room temperature and quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to afford the corresponding diol **471b** (21.0 mg, 61%, bright yellow oil) as a mixture of separable diastereomers. The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.14 (heptane/EtOAc = 2:1).

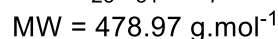
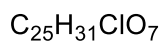
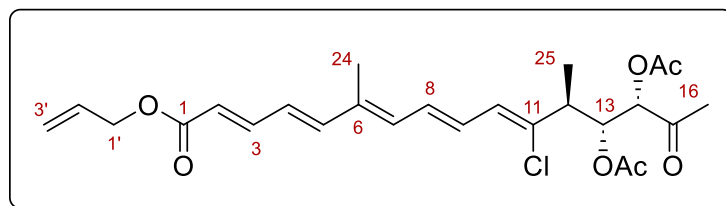
[α]_D²⁰ = +86.77 (c 0.22, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.38 (dd, J = 15.2, 11.2 Hz, 1H, H_3), 6.73-6.60 (m, J = 15.2, 14.8, 9.6 Hz, 3H, H_9 , H_8 and H_5), 6.40 (dd, J = 15.2, 11.2 Hz, 1H, H_4), 6.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H_{10}), 6.33 (dq, J = 9.9, 0.8 Hz, 1H, H_7), 5.97 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, H_2), 5.94 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H_2), 5.34 (dtd, J = 17.2, 1.6, 1.3 Hz, 1H, H_{3a}), 5.25 (dtd, J = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, 1H, H_{3b}), 4.66 (ddd, J = 5.7, 1.6, 1.4 Hz, 2H, $H_{1'}$), 4.22 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H_{14}), 4.09 (dd, J = 9.4, 1.3 Hz, 1H, H_{13}), 2.93 (dq, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H_{12}), 2.31 (s, 3H, H_{16}), 1.93 (d, J = 0.8 Hz, 3H, H_{24}), 1.25 (d, J = 6.7 Hz, 3H, H_{25}).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 207.6, 166.9, 145.4, 145.2, 138.1, 136.7, 135.5, 132.6, 131.1, 129.8, 128.1, 126.4, 120.4, 118.2, 76.8, 72.9, 65.1, 47.0, 25.2, 15.7, 12.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3447, 2924, 2852, 1711, 1619, 1571, 1361, 1238, 1127, 996, 969, 802.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₂₇O₅³⁵ClNa [M+Na]⁺: 417.1445, found 417.1429.

(3*S*,4*R*,5*S*,6*Z*,8*E*,10*E*,12*E*,14*E*)-16-(allyloxy)-6-chloro-5,11-dimethyl-2,16-dioxohexadeca-6,8,10,12,14-pentaene-3,4-diyl diacetate (477b)

To a stirred solution of diol **471b** used as a diastereomeric mixture (11.0 mg, 27.9 μmol , 1.0 equiv.) and DMAP (1.4 mg, 11.1 μmol , 0.4 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.40 mL) was added acetic anhydride (22 μL , 0.223 mmol, 8.0 equiv.) at room temperature. The resulting solution was stirred for 1 h before it was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 2:1) to give compound **477b** (7.8 mg, 61%, bright yellow oil) as a mixture of separable diastereomers. The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

R_f = 0.34 (heptane/EtOAc = 2:1).

[α]_D²⁰ = +94.55 (*c* 0.37, CH_2Cl_2).

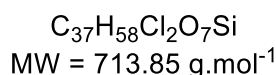
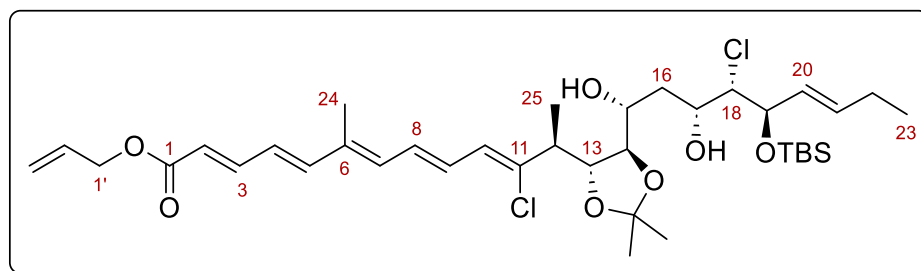
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.39 (dd, *J* = 15.2, 11.2 Hz, 1H, *H*₃), 6.67-6.59 (m, 2H, *H*₈ and *H*₉), 6.63 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, *H*₅), 6.40 (dd, *J* = 15.2, 11.2 Hz, 1H, *H*₄), 6.36-6.30 (m, 1H, *H*₇), 6.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.97 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, *H*₂), 5.94 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, *H*₂), 5.54 (dd, *J* = 9.7, 1.7 Hz, 1H, *H*₁₃), 5.34 (dtd, *J* = 17.2, 1.6, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3a}'), 5.25 (dtd, *J* = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, 1H, *H*_{3b}'), 5.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, *H*₁₄), 4.67 (ddd, *J* = 5.7, 1.6, 1.4 Hz, 2H, *H*₁'), 2.96 (dq, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.23 (s, 6H, OC(O)CH_3), 1.96 (s, 3H, *H*₁₆), 1.93 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, *H*₂₅).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 201.2, 170.3, 169.7, 166.9, 145.3, 145.0, 136.8, 136.6, 135.4, 132.6, 131.1, 129.8, 128.0, 126.5, 120.5, 118.2, 77.1, 71.3, 65.2, 44.5, 26.8, 20.7, 20.5, 15.5, 12.8.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2926, 1749, 1711, 1619, 1373, 1218, 1131, 1047, 971.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_7^{35}\text{ClNa}$ [$\text{M}+\text{Na}$]⁺: 501.1656, found 501.1640.

Allyl (*S,2E,4E,6E,8E,10Z*)-12-((*4R,5R*)-5-((*1R,3R,4S,5R,E*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-chloro-1,3-dihydroxynon-6-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoate (479b**)**



To tetramethylammonium triacetoxyborohydride (132 mg, 0.478 mmol, 8.0 equiv.) in acetonitrile (0.3 mL) was added acetic acid (0.3 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was added to a solution of β -hydroxyketone **458b** used as a single diastereomer (42.5 mg, 59.7 μ mol, 1.0 equiv.) in acetonitrile (0.16 mL) at 0 °C. After 17 h of stirring at this temperature, the reaction was allowed to warm to 10 °C and stirring continued for an additional 4.5 h. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 2 h before it was quenched with a saturated aqueous solution of Rochelle's salt for 30 min. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 5:1) affording 1,3-*anti* diol **479b** (11.6 mg, 27% yield, >95/5 : *anti*/*syn*) as a bright yellow oil along with 58% of unreacted β -hydroxyketone **458b**.

R_f = 0.22 (heptane/EtOAc = 4:1).

$[\alpha]_D^{20}$ = +34.85 (c 0.33, CH₂Cl₂).

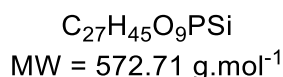
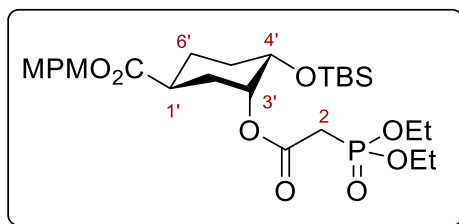
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.39 (dd, J = 15.1, 11.2 Hz, 1H, H_3), 6.72 (dd, J = 14.7, 10.2 Hz, 1H, H_9), 6.64 (d, J = 15.1 Hz, 1H, H_5), 6.62 (dd, J = 14.7, 11.7 Hz, 1H, H_8), 6.39 (dd, J = 15.1, 11.2 Hz, 1H, H_4), 6.34 (dq, J = 11.7, 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.32 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H_{10}), 5.97 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, $H_{2'}$), 5.93 (d, J = 15.1 Hz, 1H, H_2), 5.78 (dtd, J = 15.5, 6.4, 0.9 Hz, 1H, H_{21}), 5.49 (ddt, J = 15.5, 7.0, 1.6 Hz, 1H, H_{20}), 5.34 (dtd, J = 17.2, 1.6, 1.3 Hz, 1H, $H_{3a'}$), 5.25 (dtd, J = 10.4, 1.4, 1.3 Hz, 1H, $H_{3b'}$), 4.67 (ddd, J = 5.7, 1.6, 1.4 Hz, 2H, $H_{1'}$), 4.56 (m, J = 10.4, 0.8 Hz, 1H, H_{17}), 4.47 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 1H, H_{19}), 4.12 (dd, J = 6.5, 6.0 Hz, 1H, H_{13}), 3.98-3.89 (m, 2H, H_{14} and H_{15}), 3.77 (dd, J = 4.1, 0.8 Hz, 1H, H_{18}), 2.79 (qd, J = 6.9, 6.5 Hz, 1H, H_{12}), 2.12-2.02 (m, 1H, H_{16a}), 2.08 (qdd, J = 7.4, 6.4, 1.6 Hz, 2H, H_{22}), 1.93 (d, J = 0.9 Hz, 3H, H_{24}), 1.62-1.52 (m, 1H, H_{16b}), 1.37 (s, 6H, H_{isop}), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 3H, H_{25}), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H_{23}), 0.91 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, Si^tBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 167.0, 145.5, 145.4, 138.7, 136.6, 136.0, 135.9, 132.6, 130.7, 130.2, 128.3, 127.3, 126.0, 120.1, 118.2, 109.6, 81.5, 81.1, 78.3, 70.0, 68.6, 67.1, 65.1, 47.2, 37.1, 27.90, 27.85, 25.9, 25.4, 18.2, 16.8, 13.4, 12.8, -4.1, -4.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3487, 2931, 2855, 1713, 1619, 1570, 1463, 1370, 1236, 1127, 1080, 995, 968, 837, 780.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₃₇H₅₈O₇³⁵Cl₂SiNa [M+Na]⁺: 735.3227, found 735.3209.

4-methoxybenzyl (1S,3R,4S)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(2-(diethoxyphosphoryl)acetoxy)cyclohexane-1-carboxylate (486)



To a solution of alcohol **429** (16 mg, 40.6 μ mol) and diethylphosphonoacetic acid (24 mg, 0.122 mmol, 3 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.4 mL) is added DMAP (1 mg, 8.1 μ mol, 20 mol%) at 0 °C. After 10 minutes of stirring at this temperature, a solution of EDCI (23.3 mg, 0.122 mmol, 3 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.4 mL) was added and the reaction was allowed to warm to room temperature. Stirring continued for 1 h and 15 minutes at which time it was quenched by the addition of water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:3) to give compound **486** (24.6 mg, >99% quantitative) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = +0.4$ (c 1.2, CH_2Cl_2).

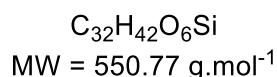
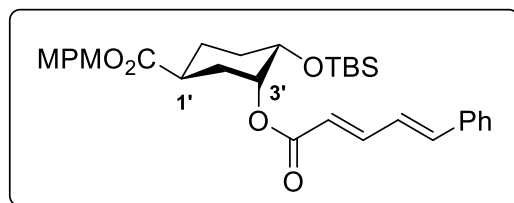
¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.15 (dt, $J = 5.5, 2.7$ Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.03 (s, 2H, CH_{2-PMB}), 4.14 (dq, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 4H, $P(O)(OCH_2CH_3)_2$), 3.81 (s, 3H, CH_3-PMB), 3.72 (ddd, $J = 9.7, 4.5, 2.7$ Hz, 1H, $H_{4'}$), 3.02 (dd, $J = 40.3, 14.5$ Hz, 1H, H_{2a}), 2.92 (dd, $J = 40.1, 14.5$ Hz, 1H, H_{2b}), 2.68 (tt, $J = 10.6, 4.1$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.13 (dddd, $J = 13.8, 5.5, 4.1, 2.0$ Hz, 1H, $H_{2'(eq)}$), 2.00 (dddd, $J = 13.7, 4.8, 4.3, 4.1, 1.7$ Hz, 1H, $H_{6'(eq)}$), 1.81-1.64 (m, 3H, $H_{2'(ax)}$, $H_{5'(eq)}$ and $H_{5'(ax)}$), 1.54 (dddd, $J = 13.7, 11.2, 10.6, 4.2$ Hz, 1H, $H_{6'(ax)}$), 1.29 (td, $J = 7.1, 5.5$ Hz, 6H, $P(O)(OCH_2CH_3)_2$), 0.86 (s, 9H, $SiMe_2C(CH_3)_3$), 0.04 (s, 3H, $Si^iBu(CH_3)_2$), 0.03 (s, 3H, $Si^iBu(CH_3)_2$).

7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.28 (dt, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H, H_5), 5.78 (dt, $J = 15.6, 4.9$ Hz, 1H, H_4), 5.61 (tt, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 1H, H_{10}), 5.46 (dq, $J = 8.7, 1.0$ Hz, 1H, H_7), 4.57 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 5.6$ Hz, 1H, H_8), 4.45 (s, 2H, CH_{2-PMB}), 4.33 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 2H, H_3), 3.80 (s, 3H, CH_3-PMB), 3.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{13}), 2.62 (td, $J = 6.6, 0.8$ Hz, 2H, H_{12}), 2.50 (dt, $J = 14.8, 7.1$ Hz, 1H, H_{9a}), 2.40 (ddd, $J = 14.5, 6.8, 5.6$ Hz, 1H, H_{9b}), 1.80 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, H_{24}), 1.08 and 1.07 (s, 18H, $Si(CH_3)_3$).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 175.1, 165.1, 159.7, 130.1, 128.2, 114.0, 72.9, 70.1, 66.3, 62.7 (q), 55.4, 37.5, 35.2, 33.3, 30.7, 29.2, 25.9, 18.2, 16.5, 16.4, -4.72, -4.74.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2953, 2932, 2857, 1733, 1613, 1516, 1251, 1114, 1029.

HRMS (ESI) m/z , calcd for $C_{27}H_{45}NaO_9PSi$ ($[M+Na]^+$): 595.2468, found 595.2455.

4-methoxybenzyl (1S,3R,4S)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(((2E,4E)-5-phenylpenta-2,4-dienyl)oxy)cyclohexane-1-carboxylate (487)

Phosphonoacetate **486** (60.5 mg, 0.106 mmol) was added to a suspension of NaH (60% in mineral oil, 5.1 mg, 0.127 mmol, 1.2 equiv.) in THF (1.5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at this temperature for 30 min and a solution of cinnamaldehyde (27 μL , 0.211 mmol, 2 equiv.) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred for 20 min before it was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 6:1) to give (*E*)- α,β -unsaturated ester **487** (52.6 mg, 90%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +40.6$ (*c* 0.4, CH_2Cl_2).

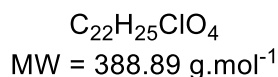
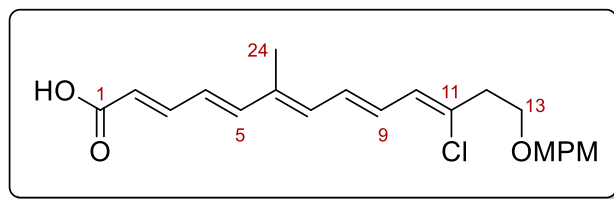
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.48-7.23 (m, 8H, $H_{\text{Ar-PMB}}$, H_{Ar} , H_3), 6.98-6.81 (m, 4H, $H_{\text{Ar-PMB}}$, H_4 and H_5), 6.01 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_2), 5.19 (dt, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H, $H_{3'}$), 5.07 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 5.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.81 (m, $J = 12.0, 3.4$ Hz, 1H, $H_{4'}$), 2.69 (tt, $J = 9.6, 4.3$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.17 (dddd, $J = 13.9, 6.0, 4.3, 1.7$ Hz, 1H, $H_{2'(\text{eq})}$), 2.01 (dddd, $J = 13.4, 5.5, 4.4, 2.2$ Hz, 1H, $H_{6'(\text{eq})}$), 1.81 (ddd, $J = 13.9, 9.6, 2.8$ Hz, 1H, $H_{2'(\text{ax})}$), 1.78-1.66 (m, 2H, $H_{5'(\text{ax})}$ and $H_{5'(\text{eq})}$), 1.61 (dddd, $J = 13.3, 10.2, 10.0, 3.9$ Hz, 1H, $H_{6'(\text{ax})}$), 0.85 (s, 9H, $\text{SiMe}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$), 0.03 (s, 3H, $\text{Si}^t\text{Bu}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 75.2, 166.4, 159.8, 144.6, 140.4, 136.2, 130.2, 129.1, 128.9, 128.3, 127.3, 126.5, 121.8, 114.1, 71.5, 70.0, 66.3, 55.4, 38.0, 30.5, 29.4, 25.9, 25.4, 18.2, -4.7.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 2952, 2930, 2856, 1711, 1626, 1515, 1249, 1132.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{NaO}_6\text{Si}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 573.2648, found 573.2641.

(2E,4E,6E,8E,10Z)-11-chloro-13-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (488)

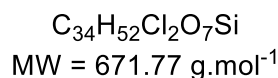
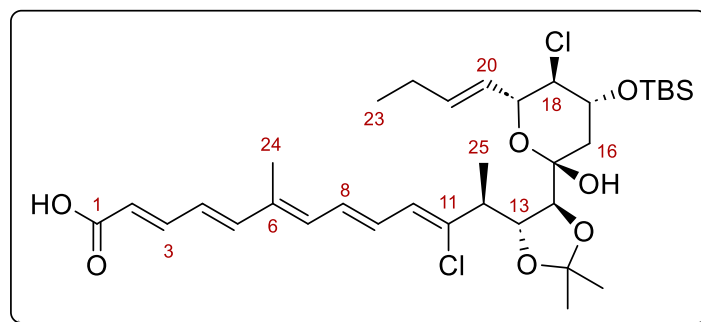


To a solution of ester **370** (6.5 mg, 15.6 μ mol, 1 equiv.) in 1,2-dichloroethane (0.5 mL) was added trimethyltin hydroxide (57 mL, 31.2 μ mol, 2 equiv.) and the resulting mixture was stirred at 80 °C for 22 h. The reaction was then concentrated under reduced pressure and diluted in EtOAc at which time it was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:1 + 1% AcOH) to give carboxylic acid **488** (4.0 mg, 66%) as a bright yellow oil.

R_f = 0.32 (heptane/EtOAc = 1:1 + 1% AcOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44 (dd, J = 14.9, 11.4 Hz, 1H, H_3), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.72-6.56 (m, 3H, H_9 , H_5 and H_8), 6.41 (dd, J = 15.2, 11.3 Hz, 1H, H_4), 6.36 (dq, J = 11.3, 0.9 Hz, 1H, H_7), 6.28 (d, J = 9.9 Hz, 1H, H_{10}), 5.91 (d, J = 15.1 Hz, 1H, H_2), 4.47 (s, 2H, CH_2-PMB), 3.80 (s, 3H, CH_3-PMB), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_{13}), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H_{12}), 1.93 (d, J = 0.9 Hz, 3H, H_{24}).

(*S,2E,4E,6E,8E,10Z*)-12-((*4R,5S*)-5-((*2R,4R,5R,6R*)-6-((*E*)-but-1-en-1-yl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-chloro-2-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (**490**)



To a Schlenk flask under argon atmosphere containing a solution of ester **465a** (11.0 mg, 15.2 μmol, 1.0 equiv.) in 1,2-dichloroethane (0.51 mL) was added trimethyltin hydroxide (56.0 mg, 0.303 mmol, 20 equiv.) at room temperature. The reaction was heated at reflux for 22 h at which time the solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken up in EtOAc, quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under *vacuum*. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc = 4:1 + 0.5% AcOH) to afford carboxylic acid **490** (2.1 mg, 21%, bright yellow oil) as a mixture of separable alkene isomers along with 54% of ester **464a**. The diastereomers were gathered and used together in the next step. Data for characterization of the major diastereomer were provided as follows.

$R_f = 0.21$ (heptane/EtOAc = 2:1 + 0.5% AcOH).

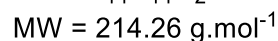
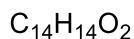
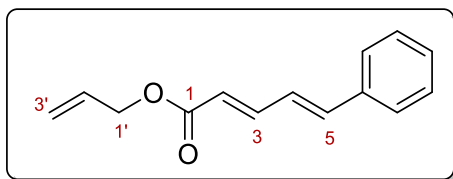
$[\alpha]_D^{20} = +26.79$ (c 0.09, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1H, *H*₃), 6.72 (dd, *J* = 15.0, 10.2 Hz, 1H, *H*₉), 6.66 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, *H*₅), 6.62 (dd, *J* = 14.8, 11.2 Hz, 1H, *H*₈), 6.41 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1H, *H*₄), 6.36 (dq, *J* = 11.2, 1.0 Hz, 1H, *H*₇), 6.30 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.92 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, *H*₂), 5.84 (dt, *J* = 15.5, 6.5 Hz, 1H, *H*₂₁), 5.49 (ddt, *J* = 15.4, 7.0, 1.3 Hz, 1H, *H*₂₀), 4.33 (dd, *J* = 10.3, 7.0 Hz, 1H, *H*₁₉), 4.32 (dd, *J* = 7.4, 4.7 Hz, 1H, *H*₁₃), 4.11 (ddd, *J* = 10.9, 9.3, 5.1 Hz, 1H, *H*₁₇), 3.84 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, *H*₁₄), 3.38 (dd, *J* = 10.3, 9.3 Hz, 1H, *H*₁₈), 3.05 (br s, 1H, *OH*), 2.77 (dq, *J* = 7.4, 6.8 Hz, 1H, *H*₁₂), 2.07 (qdd, *J* = 7.4, 6.5, 1.2 Hz, 2H, *H*₂₂), 2.03 (dd, *J* = 12.7, 5.1 Hz, 1H, *H*_{16a}), 1.94 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.50 (dd, *J* = 12.7, 10.9 Hz, 1H, *H*_{16b}), 1.43 (s, 6H, *H*_{isop}), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *H*₂₅), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, *H*₂₃), 0.89 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.14 (s, 3H, SiⁱBu(CH₃)₂), 0.09 (s, 3H, SiⁱBu(CH₃)₂).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.1, 147.3, 146.1, 138.1, 137.2, 136.3, 136.2, 130.7, 130.4, 127.4, 126.0, 125.7, 111.5, 96.2, 83.6, 79.2, 74.1, 70.7, 66.0, 47.5, 41.9, 32.1, 28.8, 27.5, 25.9, 25.5, 18.2, 16.5, 13.5, 12.8, -4.4.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2928, 2855, 1687, 1615, 1381, 1251, 1131, 1086, 871, 839.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₃₄H₅₂O₇³⁵Cl₂SiNa [M+Na]⁺: 693.2757, found 693.2754.

Allyl (2*E*,4*E*)-5-phenylpenta-2,4-dienoate (491)

Allyl phosphonoacetate (0.26 mL, 1.18 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a suspension of NaH (60% in mineral oil, 47 mg, 1.18 mmol, 1.5 equiv.) in THF (4.0 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min and a solution of cinnamaldehyde (0.1 mL, 0.786 mmol, 1.0 equiv.) in THF (4.0 mL) was slowly added. The reaction was allowed to warm to room temperature and was stirred for 20 min before it was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 8:1) to give (*E*)- α,β -unsaturated ester **491** (144 mg, 85%) as a white solid.

R_f = 0.52 (heptane/EtOAc = 4:1).

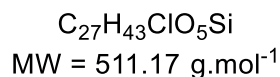
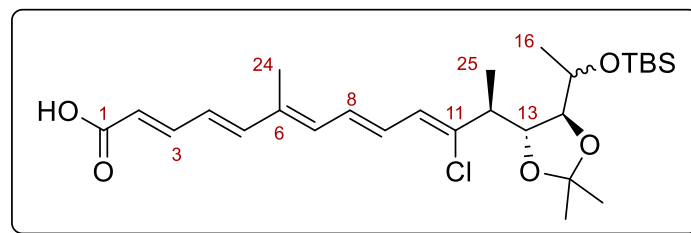
¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.52-7.44 (m, 3H, H_{Ar} and H_3), 7.39-7.28 (m, 3H, H_{Ar}), 6.95-6.84 (m, 2H, H_4 and H_5), 6.02 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_2), 5.98 (ddt, $J = 17.1, 10.3, 5.7$ Hz, 1H, H_2'), 5.36 (dtd, $J = 17.2, 1.6, 1.5$ Hz, 1H, H_{3a}'), 5.26 (dtt, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H, H_{3b}'), 4.68 (ddd, $J = 5.7, 1.6, 1.5$ Hz, 1H, H_1').

¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.7, 145.1, 140.7, 136.1, 132.5, 129.2, 128.9, 127.3, 126.3, 121.0, 118.2, 65.2.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3026, 1706, 1622, 1449, 1363, 1306, 1233, 1176, 1128, 1006, 930, 757, 717, 690.

HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 215.1069, found 215.1079.

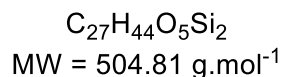
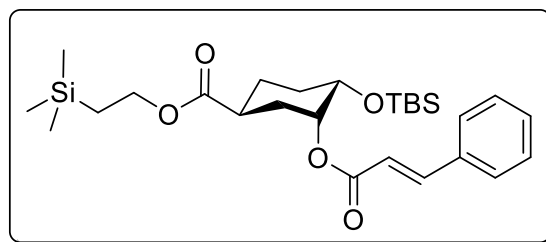
(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*Z*,12*S*)-12-((4*R*,5*S*)-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-11-chloro-6-methyltrideca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (**494**)



In a round bottom flame-dried flask, a solution of catalyst was first prepared by dissolving Pd₂dba₃ (3.1 mg, 3.4 μmol, 20 mol%), PPh₃ (10.7 mg, 40.3 μmol, 1.2 equiv.) in THF (0.33 mL). The resulting purple then green mixture was stirred at room temperature for 15 min. The catalyst solution prepared above was then added to allylic ester **393b** (18.5 mg, 33.56 μmol, 1.0 equiv.) followed by morpholine (15 μL, 0.168 mmol, 5.0 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 3 h before it was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 3:1 + 1% AcOH) to give carboxylic acid **494** (21.7 mg, >99% quantitative, bright yellow oil) in mixture with by-products.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.44 (dd, *J* = 14.9, 11.2 Hz, 1H, *H*₃), 6.75 (dd, *J* = 14.7, 10.3 Hz, 1H, *H*₉), 6.67 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, *H*₅), 6.61 (dd, *J* = 14.7, 11.4 Hz, 1H, *H*₈), 6.41 (dd, *J* = 15.1, 11.2 Hz, 1H, *H*₄), 6.37 (dq, *J* = 11.3, 0.9 Hz, 1H, *H*₇), 6.29 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, *H*₁₀), 5.90 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H, *H*₂), 4.11 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H, *H*₁₃), 3.75 (dq, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 1H, *H*₁₅), 3.69 (dd, *J* = 7.9, 4.1 Hz, 1H, *H*₁₄), 2.74 (dq, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 1H, *H*₁₂), 1.94 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, *H*₂₄), 1.39 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.36 (s, 3H, *H*_{isop}), 1.28-1.14 (m, 6H, *H*₁₆ and *H*₂₅), 0.90 (s, 9H, SiMe₂C(CH₃)₃), 0.103 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂), 0.099 (s, 3H, Si^{*t*}Bu(CH₃)₂).

2-(trimethylsilyl)ethyl (1S,3R,4S)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-(cinnamoyloxy)cyclohexane-1-carboxylate (496)



Alcohol **432** (27.8 mg, 0.074 mmol), cinnamic acid (22 mg, 0.148 mmol), DMAP (18 mg, 0.148 mmol) were dissolved together in CH₂Cl₂ (2 mL) under argon and EDCI (43 mg, 0.22 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed during 1 h 30 min then the reaction medium was passed through a 2 cm thick pad of silica gel using and heptane/EtOAc (1/1) mixture as eluent. After evaporation, the crude was purified by HPLC (heptane/EtOAc : 10/1) delivering ester **496** (32.5 mg, 87%) as a colorless.

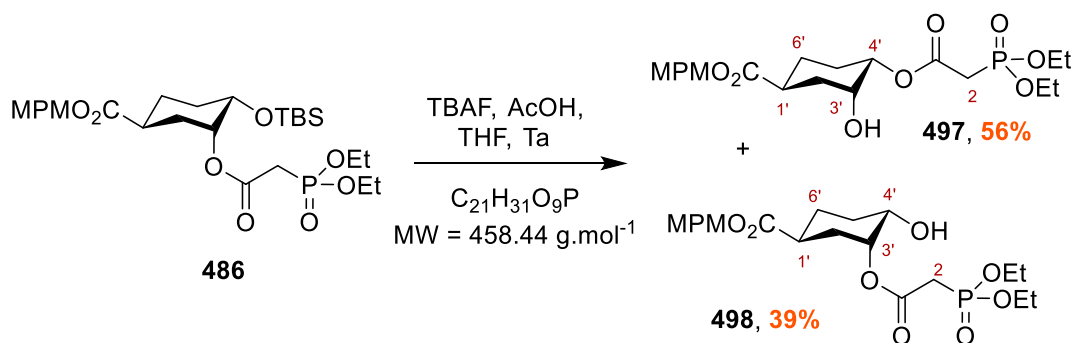
$[\alpha]_D^{22} = +32.5$ (c 1.06, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.20 (ddd, *J* = 6.3, 3.0, 2.7 Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.83 (ddd, *J* = 8.4, 3.8, 3.0 Hz, 1H), 2.64 (dddddd, *J* = 5.5, 5.3, 4.5, 4.1, 4.1, 3.9 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.59 (dddd, *J* = 13.2, 9.6, 9.6, 4.0 Hz, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 12H).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.4, 166.4, 144.7, 134.7, 130.3, 129.0, 128.2, 118.7, 71.8, 70.0, 62.9, 38.1, 30.4, 29.5, 25.9, 25.2, 18.2, 17.5, -1.4, -4.6.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 2952, 2933, 2896, 2857, 1718, 1638, 1166, 859, 835.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₇H₄₄NaO₅Si₂ ([M+Na]⁺): 527.2625, found 527.2634.



To a solution of compound **486** (22.0 mg, 38.4 μmol) in THF (0.38 mL) was added acetic acid (2.2 μL , 38.4 μmol , 1 equiv.) followed by TBAF (0.11 mL, 0.115 mmol, 3 equiv.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 2 h before it was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (EtOAc + 5% MeOH) to give compound **498** (6.8 mg, 39%) as well as isomer **497** (9.8 mg, 56%).

4-methoxybenzyl (1S,3R,4S)-4-(2-(diethoxyphosphoryl)acetoxy)-3-hydroxycyclohexane-1-carboxylate (497) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.04 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.81 (ddd, $J = 11.1, 4.5, 2.7$ Hz, 1H, $H_{4'}$), 4.17 (dq, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 4H, $\text{P(O)(OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 4.17-4.10 (m, 1H, $H_{3'}$), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 2.99 (dd, $J = 67.8, 13.7$ Hz, 1H, H_{2a}), 2.94 (dd, $J = 64.6, 13.7$ Hz, 1H, H_{2b}), 2.81 (tt, $J = 11.6, 3.7$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.17 (ddt, $J = 14.1, 4.0, 2.6$ Hz, 1H, $H_{2'(eq)}$), 2.07-1.91 (m, 2H, $H_{6'(eq)}$ and $H_{5'(ax)}$), 1.77-1.68 (m, 1H, $H_{5'(eq)}$), 1.70 (ddd, $J = 14.0, 11.6, 2.4$ Hz, 1H, $H_{2'(ax)}$), 1.53 (m, $J = 13.9, 12.0, 11.6$, 1H, $H_{6'(ax)}$), 1.35 (td, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 6H, $\text{P(O)(OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

4-methoxybenzyl (1S,3R,4S)-3-(2-(diethoxyphosphoryl)acetoxy)-4-hydroxycyclohexane-1-carboxylate (498) :

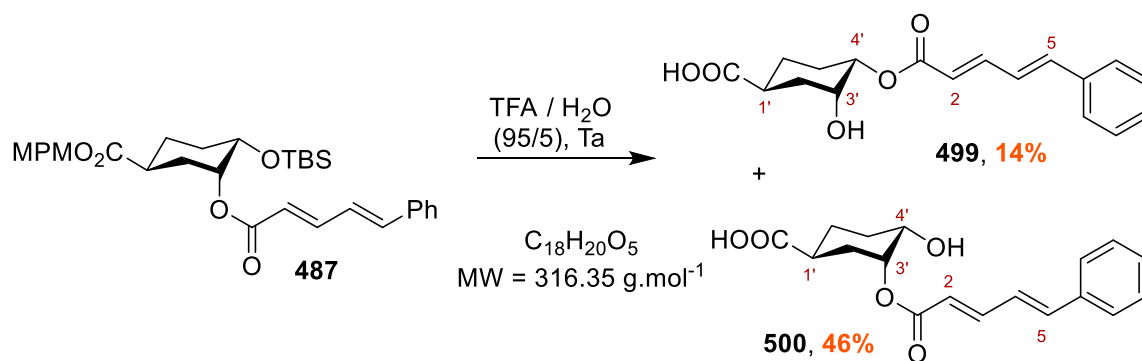
$[\alpha]_D^{22} = -18.77$ (c 0.33, CH_2Cl_2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar-PMB}), 5.28 (m, 1H, $H_{3'}$), 5.04 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-PMB}$), 4.15 (dq, $J = 8.2, 7.1$ Hz, 4H, $\text{P(O)(OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-PMB}$), 3.76-3.60 (m, 2H, $H_{4'}$ and OH), 3.01 (dd, $J = 58.5, 13.5$ Hz, 1H, H_{2a}), 2.95 (dd, $J = 55.7, 13.5$ Hz, 1H, H_{2b}), 2.62 (tdd, $J = 11.2, 4.1, 3.8$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.19 (dddd, $J = 14.3, 4.9, 4.1, 2.2$ Hz, 1H, $H_{2'(eq)}$), 2.03 (dddd, $J = 13.3, 6.4, 4.9, 3.8, 2.2$ Hz, 1H, $H_{6'(eq)}$), 1.89 (br dddd, $J = 13.3, 4.9, 3.9, 3.5$ Hz, 1H, $H_{5'(eq)}$), 1.79 (ddd, $J = 14.3, 11.2, 2.5$ Hz, 1H, $H_{2'(ax)}$), 1.75-1.65 (m, 1H, $H_{5'(ax)}$), 1.55 (dddd, $J = 13.3, 11.7, 11.2, 3.5$ Hz, 1H, $H_{6'(ax)}$), 1.34 (td, $J = 7.1, 4.8$ Hz, 6H, $\text{P(O)(OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.0, 165.3, 165.2, 159.8, 130.1, 128.1, 114.1, 73.9, 69.5, 66.3, 63.7, 63.6, 62.9, 62.9, 55.4, 37.6, 35.9, 34.6, 31.0, 28.9, 26.3, 16.5, 16.4.

IR (neat) ν (cm^{-1}) 3403, 2937, 1732, 1516, 1250, 1165, 1025, 974, 825.

HRMS (ESI) failed



Compound **487** (45.4 mg, 82.4 μmol) was added to a solution of trifluoroacetic acid and water (TFA/H₂O = 95/5, 1.0 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 50 min before it was quenched with an aqueous solution of K₂CO₃ (1 M) and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered through a thin silica pad (EtOAc) and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by preparative HPLC (heptane/EtOAc, 1:2) to give compound **500** (12.1 mg, 46%) as well as isomer **499** (3.7 mg, 14%).

(1S,3R,4S)-3-hydroxy-4-(((2E,4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoyl)oxy)cyclohexane-1-carboxylic acid (499) :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.50-7.29 (m, 6H, H_{Ar} and H_3 or H_4), 6.98-6.81 (m, 2H, H_3 or H_4 and H_5), 6.00 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H_2), 5.49 (ddd, $J = 5.8, 3.3, 2.7$ Hz, 1H, H_3'), 5.15 (ddd, $J = 9.2, 4.3, 2.5$ Hz, 1H, H_4'), 2.84 (tt, $J = 9.3, 4.3$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.26 (dddd, $J = 14.3, 5.8, 4.3, 1.2$ Hz, 1H, $H_{2'(eq)}$), 2.20-2.11 (m, 1H, $H_{6'(eq)}$), 2.08-1.93 (m, 2H, $H_{5'(eq)}$ and $H_{5'(ax)}$), 1.97 (ddd, $J = 14.3, 9.3, 2.6$ Hz, 1H, $H_{2'(ax)}$), 1.76 (dddd, $J = 13.5, 10.1, 9.4, 4.0$ Hz, 1H, $H_{6'(ax)}$).

(1S,3R,4S)-4-hydroxy-3-(((2E,4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoyl)oxy)cyclohexane-1-carboxylic acid (500) :

$[\alpha]_D^{22} = +56.73$ (c 0.55, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53-7.28 (m, 6H, H_{Ar} and H_3 or H_4), 6.98-6.81 (m, 2H, H_3 or H_4 and H_5), 6.01 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H_2), 5.32 (ddd, $J = 4.7, 2.8, 2.7$ Hz, 1H, H_3'), 3.83 (ddd, $J = 13.0, 9.5, 5.9$ Hz, 1H, H_4'), 2.70 (tdd, $J = 11.1, 4.3, 3.5$ Hz, 1H, $H_{1'}$), 2.27 (dddd, $J = 14.3, 4.7, 3.5, 3.0$ Hz, 1H, $H_{2'(eq)}$), 2.15-2.10 (m, 1H, $H_{6'(eq)}$), 1.91 (dddd, $J = 13.0, 8.3, 4.0, 0.7$ Hz, 1H, $H_{5'(eq)}$), 1.81 (ddd, $J = 14.3, 11.4, 2.5$ Hz, 1H, $H_{2'(ax)}$), 1.75 (m, 1H, $H_{5'(ax)}$), 1.60 (dddd, $J = 13.4, 11.7, 11.1, 3.5$ Hz, 1H, $H_{6'(ax)}$).

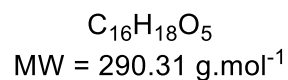
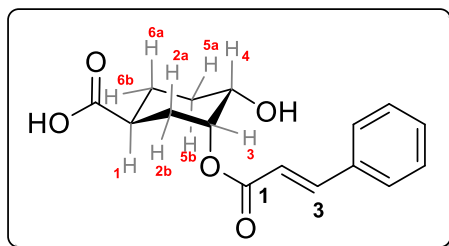
¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 180.9, 167.2, 145.7, 141.4, 136.0, 129.4, 129.0, 127.4, 126.1, 120.8, 71.9, 70.2, 37.4, 30.9, 28.5, 26.1.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3417, 2936, 1706, 1624, 1244, 1336, 1074, 1001.

HRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₂₀O₅ ([M+H]⁺): 317.1389, found 317.1383.

Position	Enacyloxin IIa 1 (in CD ₃ OD, 400 MHz) ⁷		500 (in CDCl ₃ , 400 MHz)	
	¹ H (J/Hz)	¹³ C	¹ H (J/Hz)	¹³ C
COOH	--	181.5	--	180.9
1'	2.49 (tt, <i>J</i> = 11.6, 3.5)	40.1	2.70 (tdd, <i>J</i> = 11.1, 4.3, 3.5)	37.4
2'(ax)	1.72 (ddd, <i>J</i> = 14.1, 12.0, 3.0)	32.9	1.81 (ddd, <i>J</i> = 14.3, 11.4, 2.5)	30.9
2'(eq)	2.15 (?d, <i>J</i> = 14.2)		2.27 (dddd, <i>J</i> = 14.3, 4.7, 3.5, 3.0)	
3'	5.21 (q, <i>J</i> = 4.3)	73.5	5.21 (ddd, <i>J</i> = 4.7, 2.8, 2.7)	71.9
4'	3.72 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 6.4, 2.9)	70.8	3.83 (ddd, <i>J</i> = 13.0, 9.5, 5.9)	70.2
5'(ax)	1.80 (m)	29.7	1.91 (dddd, <i>J</i> = 13.0, 8.3, 4.0, 0.7)	28.5
5'(eq)	1.80 (m)		1.75 (m)	
6'(ax)	1.55 (m)	28.2	1.60 (dddd, <i>J</i> = 13.4, 11.7, 11.1, 3.5)	26.1
6'(eq)	2.00 (m)		2.15-2.10 (m)	
1	-	168.6	--	167.2
2	6.02 (d, <i>J</i> = 15.1)	121.5	6.01 (d, <i>J</i> = 15.2)	120.8
3	7.42 (dd, <i>J</i> = 15.0, 11.2)	146.7	7.53-7.28 or 6.98-6.81 (m)	145.7
4	6.52 (dd, <i>J</i> = 15.0, 11.2)	127.2	7.53-7.28 or 6.98-6.81 (m)	126.1
5	6.75 (d, <i>J</i> = 15.0)	146.5	6.98-6.81 (m)	141.4

(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(cinnamoyloxy)-4-hydroxycyclohexane-1-carboxylic acid (502)



To ester **496** (30.1 mg, 0.075 mmol) was added a TFA/H₂O 9/1 mixture. After 1 h of stirring at 20 °C, the solvent was removed under vacuum and the crude was purified by HPLC (heptane/EtOAc/AcOH : 100/200/2.4) delivering carboxylic acid **502** (16.6 mg, 76%) as a colorless residue.

$[\alpha]_D^{22} = +49.8$ (*c* 0.98, CH₂Cl₂).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, *H*₄), 7.54 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.40 (m, 3H, *H*_{Ar}), 6.49 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, *H*₂), 5.35 (ddd, *J* = 4.9, 3.0, 2.5 Hz, 1H, *H*₃'), 3.84 (ddd, *J* = 10.5, 4.2, 3.0 Hz, 1H, *H*₄'), 2.72 (dddd, *J* = 11.3, 11.1, 4.3, 3.3 Hz, 1H, *H*₁'), 2.29 (dddd, *J* = 14.1, 4.5, 4.0, 2.0 Hz, 1H, *H*₂'_b), 2.11 (m, *J* = 13.3, 8.0, 3.8, 2.3 Hz, 1H, *H*₆'_b), 1.92 (dddd, *J* = 13.0, 4.7, 4.2, 3.8 Hz, 1H, *H*₅'_a), 1.83 (ddd, *J* = 14.1, 11.3, 2.5 Hz 1H, *H*₂'_a), 1.77 (ddd, *J* = 13.0, 10.5, 3.8 Hz, 1H, *H*₅'_b), 1.61 (dddd, *J* = 13.3, 11.8, 11.0, 3.5 Hz, 1H, *H*₆'_a).

¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 180.8, 167.1, 145.9, 134.3, 130.7, 129.1, 128.3, 117.8, 72.0, 70.1, 37.4, 30.8, 28.5, 26.0.

IR (neat) ν (cm⁻¹) 3423, 2947, 2869, 1708, 1636, 1204, 1173.

HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₈NaO₅ ([M+Na]⁺): 313.1052, found 313.1041.

ANNEXES

Publication correspondant au Chapitre II

- Christin, O.; Roulland, E. Advancements in Enacyloxins Total Synthesis: Access to the Chlorinated Polyunsaturated Chain Peculiar to This Promising Family of Antibiotics. *Org. Lett.* **2023**, 25 (37), 6869–6874.

Advancements in Enacyloxins Total Synthesis: Access to the Chlorinated Polyunsaturated Chain Peculiar to this Promising Family of Antibiotics

Orane Christin and Emmanuel Roulland*



Cite This: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c02477>



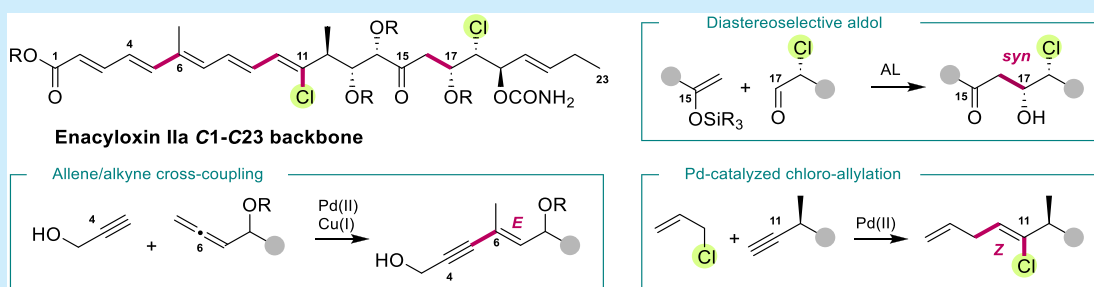
Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information



ABSTRACT: The first synthesis of the protected chain specific to the enacyloxin antibiotic family is reported. The noticeable features are (a) the construction of the chlorinated undecapentaenoic moiety implementing the sequence Tsuji's alkyne *syn* allylchlorination, *E*-selective Pd/Cu-catalyzed allene-alkyne coupling, Horner–Wadsworth–Emmons olefination, dehydration; (b) control of the C18 chlorinated stereogenic center by organo-catalyzed aldehyde α -chlorination; and (c) the assemblage of this aldehyde with the C1–C16 ketone using a highly diastereoselective Mukaiyama aldol.

Enacyloxins form a family of structurally unique naturally occurring polyketides, the first of which were isolated in 1982 from the soil aerobic xanthomonadaceae *Frateruria* sp. W-315 (Figure 1).¹ However, it was not until 2007 that their structures were finally fully elucidated.² In samples, ENX-IIa (2) stands out as the most abundant, and it is accompanied by ENX-Ia, -IIIa, and -IVa and decarbamoyl ENX-IIa and -IVa. All share the same intriguing chlorinated undecapentaenoic ester region and are distinguished by structural differences located at

the oxygenated C13–C19 region.³ ENX-IIa (2) was isolated again in 2011 from *Burkholderia ambifaria* along with its 4*Z* isomer. The biosynthesis study conducted on this bacterium revealed an unusual cryptic modular polyketide synthase gene cluster.⁴ In 2014 it was found that *Burkholderia gladioli* produced ENX-IIa and -IIIa and their photoinduced 4*Z* isomers.⁵ ENX-IIa (2) displays antibiotic activity against both Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*) and Gram-negative (*Burkholderia multivorans*, *Burkholderia dolosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Neisseria gonorrhoea*), the latter being pan-resistant pathogens against which very few antibiotics remain active.⁶ Remarkably ENX-IIa (2) also displays activity on *Plasmodium falciparum*, the agent of malaria.⁷ Gene cluster studies and biosynthetic engineering also outline feasible approaches for the production of unnatural active enacyloxin analogs.^{8,9} Crystallization of the complex EF-Tu-guanlyliminodiphosphate-ENX-IIa suggested that the peculiar linear structure of ENX-IIa (2) gives it its unique ability of fitting into the narrow groove of the aminoacyl-tRNA

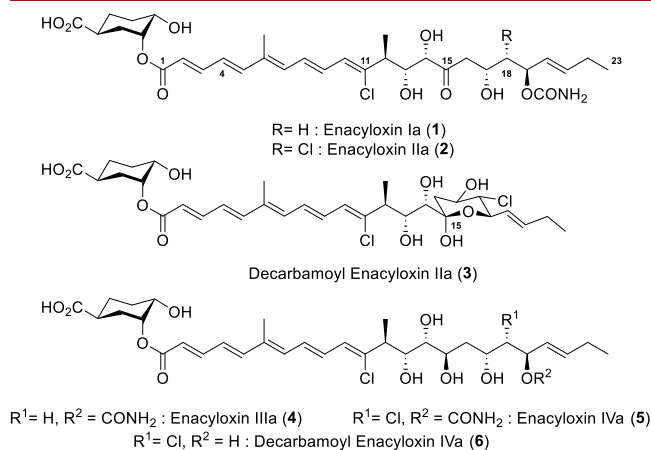


Figure 1. Enacyloxins family.

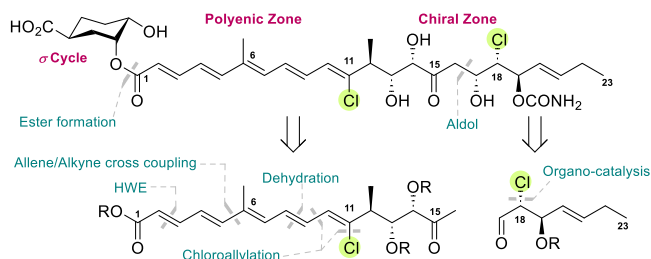
Received: August 1, 2023

chaperone elongation factor (EF) Tu-GDP, hindering its release from the ribosome which inhibits bacterial protein synthesis.¹⁰ The crisis of antibiotic drug discovery, coupled with the increasing prevalence of bacterial pan-resistance, poses a significant threat to modern medicine. In response to this challenge, identifying antibiotics interacting with new biological targets and setting methods to access them have become crucial. It is within this context that we conducted this study in the chemical total synthesis of the various members of the ENX tribe.

As demonstrated above, ENX-IIa piques massive and multifaceted scientific interest. Oddly enough, no member of the ENX family has ever been synthesized, despite the efforts of Kiyota's team that reported on the synthesis of various fragments.¹¹ An overall structural complexity added to the C1–C11 chloroundecapentaenoic region sensitivity are likely the primary reasons behind the absence of successful total synthesis thus far.

This structure consists in 3 distinct zones (Scheme 1): (1) a cyclohexane ring σ bearing 3 stereogenic centers, the axial

Scheme 1. Retrosynthesis of the C1–C23 Backbone of ENX-IIa

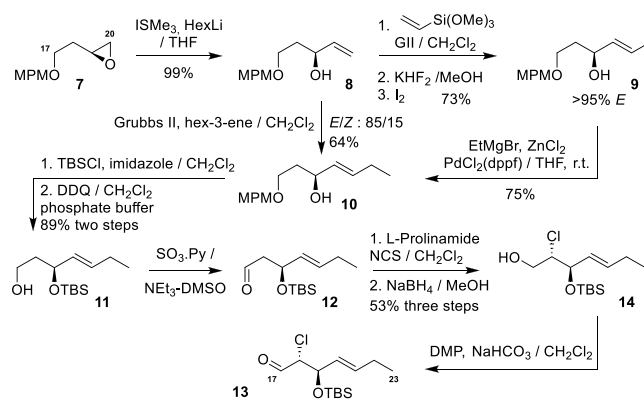


hydroxyl group of which forming an ester bond with the C1 carboxylate of (2) the C1–C11 conjugated chloroundecapentaenoic central region and (3) the third C12–C23 zone showing six stereogenic centers including a chlorinated one adjacent to a carbamate. The choice of the building method for the C1–C11 conjugated undecapentaenoic chain incorporating a vinyl chloride has proven decisive and significantly impacted the strategy. Few natural products contain a vinyl chloride; therefore, there is limited information on methods to access this function in a total synthesis context. Approximately 200 intrachain-vinyl chloride derivatives are listed in the Dictionary of Natural Products, and only *circa* 30 are chlorinated polyenes, all belonging with the aurantosides-rubrosides, spongistatins, and enacyloxins families. Aurantoside G displays a chlorinated hexaene function and is the sole of this kind synthesized to date, a classical iterative HWE strategy starting from (Z)-3-chlorobut-2-en-1-ol was implemented here.¹² Kiyota et al. utilized a similar hydroalumination-NCS trapping sequence to obtain a chlorinated fragment of enacyloxin, but further elaborations failed.^{11a} Note that potassium (Z)-2-chloroalk-1-enyl trifluoroborates cross-coupling gave access to chlorinated dienes of controlled configuration,¹³ as well as the Suzuki coupling of 1,1-dichloroalkenes we devised and used to achieve the total synthesis of oocydin A.^{14–16} However, the elegant implementation of the Tsuji's alkyne chloroallylation¹⁷ that Hoye et al.¹⁸ used to close the oocydin A macrocycle let us glimpse interesting options to escape traditional HWE strategy. Giving Z-configured vinyl chlorides with high regio- and stereo-

selectivity, this chloroallylation method appeared particularly well suited, the introduced allyl providing a handy anchor point to elongate the polyenic chain. Thus we imagined the following sequence (Scheme 1): (a) Tsuji's alkyne chloroallylation, (b) our allene/alkyne cross-coupling method to secure the *E* configuration at C6,^{19,20} (c) HWE olefination, and (d) final dehydration delivering the conjugated chlorinated pentaenoic chain. Another key synthetic challenge consisted of controlling the *syn-anti* configuration of the –OH/–Cl/–OCONH₂ triad. A Mukaiyama aldol involving an α -chlorinated aldehyde was envisioned to set up the *syn* C17–OH/C18–Cl relationship.²¹

To synthesize the C17–C23 aldehyde we used known epoxide 7 (Scheme 2).²² A Falck–Mioskowski reaction²³ led

Scheme 2. Synthesis of the C17–C23 Chlorinated Aldehyde



to allylic alcohol 8 efficiently. Cross-metathesis of 8 with (*E*)-3-hexene attempted at first gave an inseparable *E:Z* mixture of alkene 10 in an 85:15 ratio. This issue was circumvented by devising a three-step one-pot method that gave iodinated enantio-enriched allylic alcohols harnessing the high *E* selectivity characterizing trimethoxy(vinyl)silane in cross-metathesis.²⁴ In detail, once the cross-metathesis was completed, KHF₂ in MeOH was added, transforming the (*E*)-trimethoxy(vinyl)silane into a fluorosilicate. Subsequently, iodolysis²⁵ delivered vinyl iodide 9 as the sole detectable isomer in 73% yield over three steps. A Negishi cross-coupling brought the missing distal ethyl chain, giving pure (*E*)-10. The Somfai study has shown that sterically hindered α -chloro- β -silyloxy aldehydes gave higher *syn* aldol selectivity,²¹ so we installed a bulky TBS during the protection/deprotection sequence leading to alcohol 11. The latter was oxidized into aldehyde 12 and subjected to L-prolinamide catalyzed chlorination^{26,27} delivering α -chloroaldehyde 13 stereoselectively. NaBH₄ reduction yielded chlorohydrin 14, a mandatory step to allow purification and long-term storage. Chlorohydrin 14 was reoxidized to aldehyde 13 prior to the aldol step.

For the central C1–C16 pentaenoic fragment, we started from known epoxide 15²⁸ that we transformed into alkyne 17 (Scheme 3). Basic treatment caused clean isomerization of terminal alkyne 17 into internal alkyne 18.²⁹ Several conditions were attempted, but only the Cu/Zn couple³⁰ could provide a clean semireduction of 18 into *Z*-allylic alcohol 19. Diastereoselective OH-directed *m*CPBA epoxidation transformed alcohol 19 into epoxy alcohol 20 with a *syn/anti* ratio of 7.3/1. Aluminum acetylde³¹ permitted the regioselective opening of 20 into diol 22, after TMS group removal, and the

Scheme 3. Synthesis of Key Alkyne 23, Chloroallylation, Elongation of the Pentaenic Chain, and Synthesis of Ketones 43a and 43b

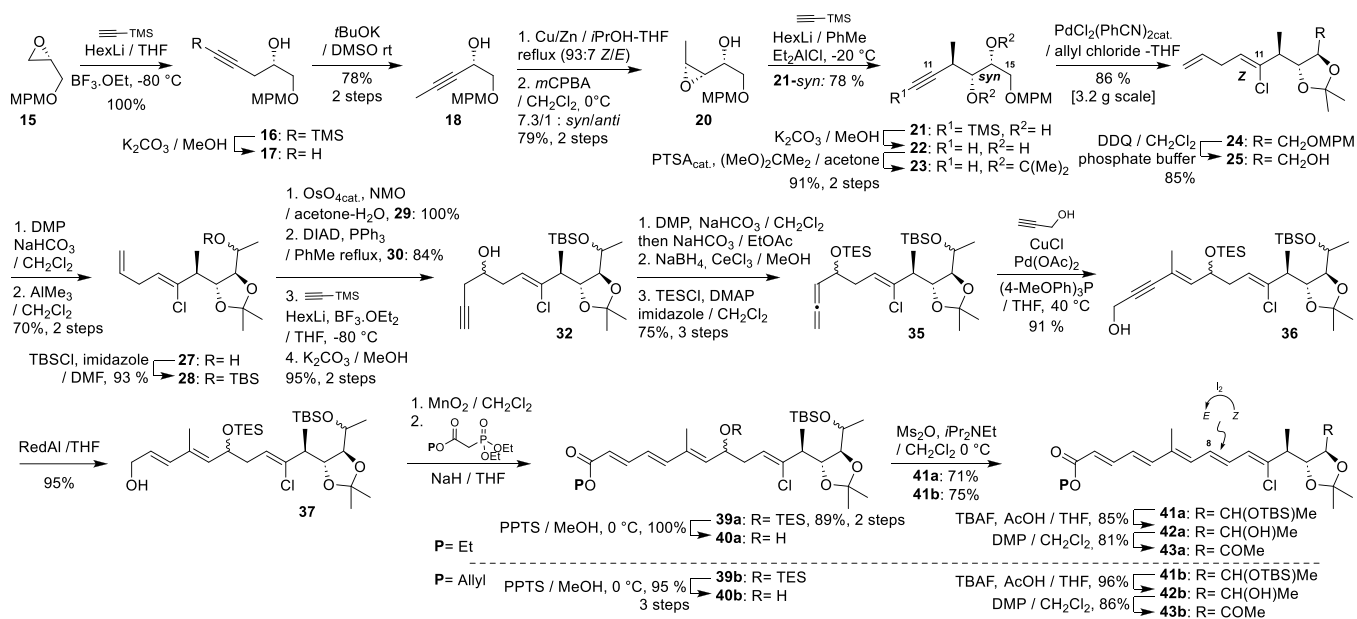
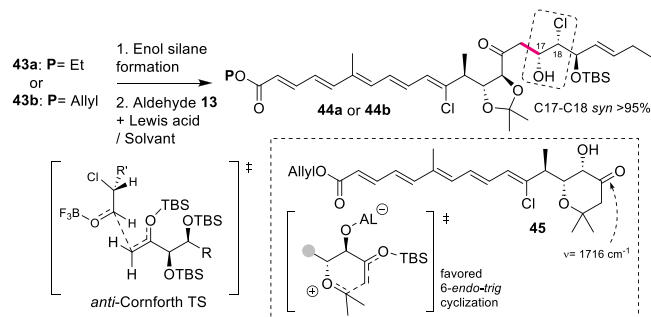


Table 1. Optimization of Aldol Conditions



	Ketone	Enol silane formation	Aldol conditions	Product
1	43a	TMSOTf, (<i>i</i> Pr) ₂ NEt/CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	BF ₃ ·OEt ₂ (2 equiv), 13 (1.4 equiv)/ CH ₂ Cl ₂ , -80 to 0 °C	44a: 21% 46: 16% ^{b,c}
2	43a	LDA, TMSOTf/THF, -80 °C	BF ₃ ·OEt ₂ (2 equiv), 13 (1.2 equiv)/ CH ₂ Cl ₂ , -80 °C	44a: 18%
3	43b	TMSOTf, (<i>i</i> Pr) ₂ NEt/CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	C ₆ F ₅ CHTf ₂ (2 mol %) 13 (1.2 equiv)/PhMe, -30 °C to rt,	NR
4	43b	TMSOTf, (<i>i</i> Pr) ₂ NEt/CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	Yb(OTf) ₃ (10 mol %) 13 (1.2 equiv)/THF-H ₂ O, rt	45: 75%
5	43b	TBSOTf, (<i>i</i> Pr) ₂ NEt/CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	BF ₃ ·OEt ₂ (2 equiv), ^a 13 (1.1 equiv)/CH ₂ Cl ₂ , -80 °C	44b: 63% ^d

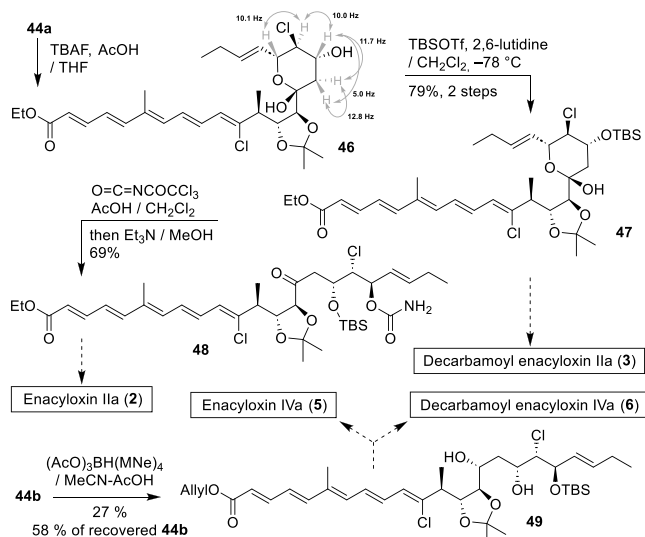
^aFreshly distilled over CaH₂. ^bHemiacetal formed by loss of the TBS at warm up before quench. ^cUnreacted 43a (15%) and 13 (25%) were recovered. ^dUnreacted SM 43b and 13 were recovered.

isomer issued from the minor epoxide *anti* diastereomer could be separated here. Hiding the diol function of 22 into acetonide 23 proved to be indispensable for efficient Pd^{II}-catalyzed chloroallylation. Thus, alkyne 23 was transformed into vinyl chloride 24 in 86% yield, as a single *Z* isomer at a multigram scale.¹⁷ The future ketone function was installed through the sequence MPM removal, oxidation into aldehyde 26, methyl addition, and final TBS protection, giving 28. For the terminal allyl functionalization, *m*CPBA epoxidation of diene 24 was attempted but failed as the vinyl chloride function epoxidized as well. However, the Os-catalyzed dihydroxylation proved selective, affording diol 29 then transformed into epoxide 30 using Mitsunobu conditions.³² The attack of ((trimethylsilyl)ethynyl)lithium gave homopropargylic alcohol 32 after TMS protective group removal.

Alcohol 32 was transformed into an isomerizable homopropargylic ketone through DMP oxidation, with an NaHCO₃ treatment completing isomerization into the desired allenone 33. Reduction into allenic alcohol 34 and TES protection led to 35. Cross-coupling with propargyl alcohol under our Pd/Cu catalyzed conditions¹⁹ led to enyne 36 as a pure *E* isomer, the RedAl reduction of which resulted in pure *E,E* diene 37. This alcohol was oxidized into aldehyde 38 and further converted into conjugated ethyl acrylate 39a or allyl acrylate 39b. The TES group was removed selectively, giving alcohol 40a/40b. Dehydration conditions³³ delivered yellow fluorescent chlorinated pentaenoic esters 41a/41b as an *E/Z* mixture (*circa* 60/40) of isomers at C8 predominantly along with minor separable isomerization products. Light-promoted polyenic chain isomerization rendered manipulations particularly

delicate, but conveniently, catalytic treatment with I_2 converted 8Z isomer into 8E, raising the E/Z ratio to 88/12 for **41a** and 85/15 for **41b**.³⁴ The structures of polyenes **41a/41b** were confirmed by 1H and ^{13}C NMR comparison with natural ENX-IIa (see the Supporting Information). The TBS of **41a/41b** were removed giving alcohols **42a/42b** and then oxidized into ketones **43a/43b** ready for aldol assemblage with chlorinated aldehyde **13**.²¹ Various conditions were explored to reach acceptable yields (Table 1). First, ketone **43a** transformed into enolsilane using TMSOTf and iPr_2NEt (entry 1) gave aldol product **44a** in a low yield, and accessing enolsilane using LDA and TMSCl (entry 2) led to even lower yields. Promoting the aldol with another Lewis acid such as $Yb(OTf)_3$ (Entry 4) or a Brønsted acid such as $C_6F_5CHTf_2$ ³⁶ (Entry 3) failed. Noteworthy, with $Yb(OTf)_3$ no aldol condensation occurred, but the enolsilane of **43b** was cleanly transformed into tetrahydropyranone **45**. This reaction obeyed the Baldwin rules³⁷ as only tetrahydropyranone formed (IR $C=O$ absorption at 1716 cm^{-1}).³⁸ This type of transformation has been previously reported only with enolboranes.³⁹ Ultimately (entry 5), we were delighted to see that $BF_3 \cdot OEt_2$ with TBS enolsilane of ketone **43b** gave aldol product **44b** in 63% yield, when the reaction and quench were conducted at $-80\text{ }^\circ\text{C}$. One single aldol diastereomer formed in all cases, and its configuration was determined on hemiacetal **46** issued from **44a** after O19 TBS removal (Scheme 4). The hemiacetal

Scheme 4. Aldol Stereochemistry Proof and Derivations



region of **46** displayed remarkably similar NMR chemical shifts compared to those of natural decarbamoyl ENX-IIa (**3**),^{3d} and $^3J_{H-H}$ coupling constants proved almost identical. This demonstrated that the C17–C18 *syn* diastereomer formed through an *anti* Cornforth transition state.²¹ Therefore, decarbamoyl-ENX-IIa (**3**) is likely accessible through our strategy, albeit conditioned to protective group removal. Of note is that, as a test, the acetonide protective group was removed from ketone **43b** under mild conditions using $CeCl_3$ (see the Supporting Information).⁴⁰ The free secondary OH of **46** was selectively protected using TBSOTf, giving **47**. Under neutral conditions, the hemiacetal proved in equilibrium with its open form so the alcohol at C19 could be trapped by trichloroacetylisocyanate, delivering carbamoyl **48** after hydrolysis in moderate yield. While no reaction took place in the

presence of $(iPr)_2NEt$, adding AcOH allowed carbamoylated product **48** to form in good yield. This demonstrated that ENX-IIa (**2**) is accessible through this pathway. From **44b** the reduction of the ketone using $(AcO)_3BHNMe_4$ was carried out giving diol **49** with high diastereoselectivity, demonstrating that accessing ENX-IVa (**5**) and decarbamoyl ENX-IVa (**6**) is also conceivable.

In summary, we have achieved the first synthesis of the densely functionalized and sensitive C1–C23 fragment characteristic of the enacyloxin antibiotics under a protected form. Our strategy has enabled the construction of the chlorinated pentaenoic moiety diastereoselectively and precise control over all stereogenic centers. This result provides a solid foundation for the collective total synthesis of most molecules in this family with significant medicinal potential. Our project continues, and we are now focusing on the synthesis of the σ cycle and will study its assemblage with the main chain.

ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

The data underlying this study are available in the published article and its Supporting Information.

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.3c02477>.

Experimental procedures, characterization data, 1H and ^{13}C NMR spectra for all new compounds (7–49) (PDF)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Emmanuel Roulland – CiTCoM, UMR 8038, CNRS-Université Paris Cité, Faculté de Pharmacie, 75006 Paris, France; orcid.org/0000-0002-8012-7946; Email: emmanuel.roulland@parisdescartes.fr

Author

Orane Christin – CiTCoM, UMR 8038, CNRS-Université Paris Cité, Faculté de Pharmacie, 75006 Paris, France

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/10.1021/acs.orglett.3c02477>

Author Contributions

The manuscript was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the manuscript

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

Our gratitude goes to the Université Paris Cité and the CNRS for their invaluable financial and technical assistance. We extend our appreciation to Dr. Géraldine Masson (ICSN-CNRS, Gif-sur-Yvette, France) for her valuable contributions to our scientific fruitful discussions and to Dr. Romain Magny for his key technical assistance in mass spectroscopy.

REFERENCES

(1) (a) Watanabe, T.; Izaki, K.; Takahashi, H. New polyenic antibiotics active against Gram-positive and -negative bacteria. *J.*

- Antibiot.* **1982**, *35*, 1141–1147. (b) Watanabe, T.; Izaki, K.; Takahashi, H. New polyenic antibiotics active against gram-positive and -negative bacteria. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1148–1154.
- (2) Furukawa, H.; Kiyota, H.; Yamada, T.; Yaosaka, M.; Takeuchi, R.; Watanabe, T.; Kuwahara, S. Stereochemistry of enacyloxins part 4, complete structural and configurational assignment of the enacyloxin family, a series of antibiotics from *frateuria* sp. W-315. *Chem. Biodiv.* **2007**, *4* (7), 1601–1604.
- (3) (a) Watanabe, T.; Sugiyama, T.; Takahashi, M.; Shima, J.; Yamashita, K.; Izaki, K.; Furihata, K.; Seto, H. The structure of enacyloxin IIa, a novel linear polyenic antibiotic produced by *Gluconobacter* sp. W-315. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54* (1), 259–261. (b) Watanabe, T.; Sugiyama, T.; Takahashi, M.; Shima, J.; Yamashita, K.; Izaki, K.; Furihata, K.; Seto, H. New polyenic antibiotics active against gram-positive and gram negative bacteria. IV. Structural elucidation of enacyloxin IIa. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 470–475. (c) Watanabe, T.; Shima, J.; Izaki, K.; Sugiyama, T. New polyenic antibiotics active against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 575–576. (d) Watanabe, T.; Kiyota, H.; Takeuchi, R.; Enari, K.; Oritani, T. Stereochemistry of enacyloxins II. Structure elucidation of decarbamoyl enacyloxin IIa and IVa, new members of enacyloxin antibiotics from *Frateuria* sp. W-315. *Heterocyclic Commun.* **2001**, *7*, 313–316. (e) Fujimori, T.; Nakayama, O.; Kiyota, H.; Kamijima, Y.-i.; Watanabe, T.; Oritani, T. Stereochemistry of enacyloxins I. Absolute configuration of the cyclohexane ring part of enacyloxins, a series of antibiotics from *Frateuria* sp. W-315. *Heterocyclic Commun.* **2001**, *7* (4), 327–330. (f) Takeuchi, R.; Kiyota, H.; Yaosaka, M.; Watanabe, T.; Enari, K.; Sugiyama, T.; Oritani, T. Stereochemistry of enacyloxins. Part 3. (12'S,17'R,18'S,19'R)-Absolute configuration of enacyloxins, a series of antibiotics from *Frateuria* sp. W-315. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2676–2681. (4) Mahenthalingam, E.; Song, L.; Sass, A.; White, J.; Wilmot, C.; Marchbank, A.; Boaisa, O.; Paine, J.; Knight, D.; Challis, G. L. Enacyloxins are products of an unusual hybrid modular polyketide synthase encoded by a cryptic *Burkholderia ambifaria* genomic island. *Chem. & Biol.* **2011**, *18*, 665–677.
- (5) Ross, C.; Opel, V.; Scherlach, K.; Hertweck, C. Biosynthesis of antifungal and antibacterial polyketides by *Burkholderia gladioli* in coculture with *Rhizopus microsporus*. *Mycoses* **2014**, *57* (Suppl. 3), 48–55.
- (6) Heath, N. L.; Rowlands, R. S.; Webster, G.; Mahenthalingam, E.; Beeton, M. L. Antimicrobial activity of enacyloxin IIa and gladiolin against the urogenital pathogens *Neisseria gonorrhoeae* and *Ureaplasma* spp. *J. Appl. Microbiol.* **2021**, *130*, 1546–1551.
- (7) Clough, B.; Rangachari, K.; Strath, M.; Preiser, P. R.; Wilson, R. J. M. Antibiotic inhibitors of organellar protein synthesis in *Plasmodium falciparum*. *Protist* **1999**, *150* (2), 189–195.
- (8) Masschelein, J.; Sydor, P. K.; Hobson, C.; Howe, R.; Jones, C.; Roberts, D. M.; Ling Yap, Z.; Parkhill, J.; Mahenthalingam, E.; Challis, G. L. A dual transacylation mechanism for polyketide synthase chain release in enacyloxin antibiotic biosynthesis. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 906–912.
- (9) Kosol, S.; Gallo, A.; Griffiths, D.; Valentic, T. R.; Masschelein, J.; Jenner, M.; de los Santos, E. L. C.; Manzi, L.; Sydor, P. K.; Rea, D.; Zhou, S.; Fülöp, V.; Oldham, N. J.; Tsai, S.-C.; Challis, G. L.; Lewandowski, J. R. Structural basis for chain release from the enacyloxin polyketide synthase. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 913–923.
- (10) (a) Parmeggiani, A.; Krab, I. M.; Watanabe, T.; Nielsen, R. C.; Dahlberg, C.; Nyborg, J.; Nissen, P. Enacyloxin IIa pinpoints a binding pocket of elongation factor Tu for development of novel antibiotics. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 2893–2900. (b) Cetin, R.; Krab, I. M.; Anborgh, P. H.; Cool, R. H.; Watanabe, T.; Sugiyama, T.; Izaki, K.; Parmeggiani, A. Enacyloxin IIa, an inhibitor of protein biosynthesis that acts on elongation factor Tu and the ribosome. *EMBO J.* **1996**, *15* (10), 2604–2611.
- (11) (a) Furukawa, H.; Hoshikawa, H.; Igarashi, W.; Yaosaka, M.; Yamada, T.; Kuwahara, S.; Kiyota, H. Stereochemistry of enacyloxins. Part 5: Synthesis of a C9'-C15' fragment of enacyloxins, a series of antibiotics from *Frateuria* sp. W-315. *Heterocycl. Commun.* **2011**, *17* (1-2), 3–5. (b) Igarashi, W.; Hoshikawa, H.; Furukawa, H.; Yamada, T.; Kuwahara, S.; Kiyota, H. Stereochemistry of enacyloxins. Part 6: Synthesis of C16'-C23' fragments of enacyloxins, a series of antibiotics from *Frateuria* sp. W-315. *Heterocycl. Commun.* **2011**, *17* (1-2), 7–9. (c) Saito, A.; Igarashi, W.; Furukawa, H.; Hoshikawa, H.; Yamada, T.; Kuwahara, S.; Kiyota, H. Synthetic studies of enacyloxins: a Series of antibiotics isolated from *Frateuria* sp. W-315: C1'-C8' and C9'-C15' fragments. *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10* (4), 645–648. (d) Saito, A.; Igarashi, W.; Furukawa, H.; Yamada, T.; Kuwahara, S.; Kiyota, H. Facile synthesis of the cyclohexane fragment of enacyloxins, a series of antibiotics isolated from *Frateuria* sp. W-315. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2014**, *78*, 766–769.
- (12) Petermichl, M.; Loscher, S.; Schobert, R. Total synthesis of aurantoside g, an *n*- β -glycosylated 3-oligoenoyltetramic acid from *Theonella swinhoei*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10122–10125.
- (13) Guinchard, X.; Bugaut, X.; Cook, C.; Roulland, E. Palladium(0)-catalyzed cross-coupling of potassium (Z)-2-chloroalk-1-enyl trifluoroborates: a chemo- and stereo-selective access to (Z)-chloroolefins and trisubstituted alkenes. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15* (23), 5793–5798.
- (14) Liron, F.; Fosse, C.; Pernolet, A.; Roulland, E. Suzuki–Miyaura cross-coupling of 1,1-dichloro-1-alkenes with 9-alkyl-9-BBN. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2220–2223.
- (15) Guinchard, X.; Roulland, E. Various entries to vinyl chloride derivatives and their applications in total synthesis of natural products. *Synlett.* **2011**, *19*, 2779–2788.
- (16) Roulland, E. A total synthesis of (+)-oocydin A: an application of the Suzuki–Miyaura cross-coupling of 1,1-dichloro-1-alkenes with 9-alkyl-9-BBN. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3762–3765.
- (17) Tsuji, J.; Yasuda, H. Dihydrojasnone synthesis by using palladium catalysts. *Synth. Commun.* **1978**, *8*, 103–107.
- (18) Hoye, T. R.; Wang, J. Z. Alkyne haloallylation [with Pd(II)] as a core strategy for macrocycle synthesis: a total synthesis of (–)-haterumalide NA/(–)-oocydin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6950–6951.
- (19) Jeanne-Julien, L.; Masson, G.; Kouoi, R.; Regazzetti, A.; Genta-Jouve, G.; Gandon, V.; Roulland, E. Stereoselective access to (E)-1,3-enynes through Pd/Cu-catalyzed alkyne hydrocarbation of allenes. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3136–3141.
- (20) (a) Norsikian, S.; Tresse, C.; François-Eude, M.; Jeanne-Julien, L.; Masson, G.; Servajean, V.; Genta-Jouve, G.; Beau, J.-M.; Roulland, E. Total synthesis of tiacumicin B: Implementing hydrogen bond directed acceptor delivery for highly selective β -glycosylations. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 6612–6616. (b) Jeanne-Julien, L.; Masson, G.; Astier, E.; Genta-Jouve, G.; Servajean, V.; Beau, J.-M.; Norsikian, S.; Roulland, E. Synthesis of a tiacumicin B protected aglycone. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4006–4009.
- (21) (a) Borg, T.; Danielsson, J.; Somfai, P. Mukaiyama aldol addition to α -chloro-substituted aldehydes. Origin of the unexpected syn selectivity. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1281–1283. (b) Borg, T.; Danielsson, J.; Mohiti, M.; Restorp, P.; Somfai, P. Diastereoselective nucleophilic addition to aldehydes with polar α - and α, β -substituents. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2022–2036.
- (22) Fürstner, A.; Albert, M.; Mlynarski, J.; Matheu, M.; DeClercq, E. Structure assignment, total synthesis, and antiviral evaluation of cycloviracin B₁. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13132–13142.
- (23) Alcaraz, L.; Harnett, J.J.; Mioskowski, C.; Martel, J.P.; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J.R. Novel conversion of epoxides to one carbon homologated allylic alcohols by dimethylsulfonium methylide. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (30), 5449–5452.
- (24) Pietraszuk, C.; Marciniec, B.; Fischer, H. Cross-metathesis of vinylsilanes with styrene catalyzed by ruthenium–carbene complexes. *Organometallics* **2000**, *19*, 913–917.
- (25) Tamao, K.; Akita, M.; Maeda, K.; Kumada, M. Silafunctional compounds in organic synthesis. 32. Stereoselective halogenolysis of alkenylsilanes: stereochemical dependence on the coordination state of the leaving silyl groups. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1100–1106.
- (26) Ren, W.; Pengelly, R.; Farren-Dai, M.; Shamsi Kazem Abadi, S.; Oehler, V.; Akintola, O.; Draper, J.; Meanwell, M.; Chakladar, S.;

Świderek, K.; Moliner, V.; Britton, R.; Gloster, T. M.; Bennet, A. J. Revealing the mechanism for covalent inhibition of glycoside hydrolases by carbasugars at an atomic level. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 3243–3255.

(27) Halland, N.; Braunton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. Direct organocatalytic asymmetric α -chlorination of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790–4791.

(28) Trygstad, T. M.; Pang, Y. C.; Forsyth, C. J. Versatile synthesis of the C3–C14 domain of 7-deoxyokadaic acid. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 910–913.

(29) Seiichi, T.; Yoshinori, S.; Youichi, S.; Michiyasu, T.; Kunio, O. Novel deuteration via acetylene bond migration. *Chem. Lett.* **1987**, *16* (10), 1905–1906.

(30) Druais, V.; Hall, M. J.; Corsi, C.; Wendeborn, S. V.; Meyer, C.; Cossy, J. A Convergent approach toward the C1–C11 subunit of phoslactomycins and formal synthesis of phoslactomycin B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 935–938.

(31) (a) Suzuki, T.; Saimoto, H.; Tomioka, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. Regio- and stereoselective ring opening of epoxy alcohols with organoaluminum compounds leading to 1,2-diols. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3597–3600. (b) Prieto, J. A.; Rentas Torres, J.; Rodríguez-Berrios, R. Regiocontrolled ring opening of monoprotected 2,3-epoxy-1,4-diols by using alkynyl aluminum reagents: Synthesis of differentially monoprotected alkynyl triol derivatives. *Synlett* **2014**, *25* (3), 433–437.

(32) Robinson, P. L.; Barry, C. N.; Bass, S. W.; Jarvis, S. E.; Evans, S. A., Jr. Regioselective cyclodehydration of chiral diols with diethoxytriphenylphosphorane, triphenylphosphine-tetrachloromethane-potassium carbonate, and triphenylphosphine-diethyl azodicarboxylate reagents. A comparative study. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (26), 5396–5398.

(33) Hoffmann, R. W.; Schäfer, F.; Haeberlin, E.; Rohde, T.; Körber, K. Efficient homologation of aldehydes to 2, 4, 6-alkatrienals by means of an α -(1, 3-dioxenylallyl) boronate. *Synthesis* **2000**, *2000*, 2060–2068.

(34) Neveselý, T.; Wienhold, M.; Molloy, J. J.; Gilmour, R. Advances in the $E \rightarrow Z$ isomerization of alkenes using small molecule photocatalysts. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2650–2694.

(35) Kobayashi, S. Lanthanide trifluoromethanesulfonates as stable Lewis acids in aqueous media. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ catalyzed hydroxymethylation reaction of silyl enol ethers with commercial formaldehyde solution. *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 2187–2190.

(36) Gati, W.; Yamamoto, H. Second generation of aldol reaction. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1757–1768.

(37) Baldwin, J. E. Rules for ring closure. *J.C.S. Chem. Comm.* **1976**, 734–736.

(38) Gartshore, C.; Tadano, S.; Chanda, P. B.; Sarkar, A.; Chowdari, N. S.; Gangwar, S.; Zhang, Q.; Vite, G. D.; Momirov, J.; Boger, D. L. Total synthesis of meayamycin and O -acyl analogues. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8714–8719.

(39) Das, S.; Li, L.-S.; Sinha, S. C. Stereoselective aldol-type cyclization reaction mediated by dibutylboron triflate/diisopropylethylamine. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 123–126.

(40) Xiao, X. S.; Bai, D. L. An efficient and selective method for hydrolysis of acetonides. *Synlett* **2001**, *2001* (4), 535–537.

Synthèse totale de l'énacyloxine IIa, un antibiotique d'origine naturelle au mécanisme d'action original

Isolée en 1982 par l'équipe de Watanabe à partir de la souche bactérienne *Frateriuria* sp. W-315, l'énacyloxine IIa est un antibiotique polyénique présentant une forte activité contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, ainsi qu'une activité plus faible contre les champignons. Ce polycétide se compose d'une chaîne linéaire de 23 carbones portant 6 centres stéréogènes, parmi lesquels un est chloré. Il comprend également un pentaène fragile doté d'un chlorure de vinyle, ainsi qu'un cyclohexane possédant 3 centres stéréogènes. L'énacyloxine IIa est une molécule dont la complexité laisse entrevoir de nombreux défis synthétiques. La rétrosynthèse envisagée repose sur un découpage en trois fragments A, B et C, suivi de leur assemblage à l'aide de réactions d'estérification et d'aldolisation de Mukaiyama. Une première voie de synthèse a été élaborée pour le fragment B C1-C16. Cette dernière implique une réaction clé de chloroallylation d'alcynes en présence de palladium(II), conduisant à la formation sélective du chlorure de vinyle (Z). Elle est suivie d'un couplage croisé allène-alkyne catalysé par un couple Pd(II)/Cu(I), et enfin, d'une étape d'élimination 1,2 visant à achever la formation de la chaîne polyénique. La synthèse du fragment A C1'-C6' repose, quant à elle, sur une réaction de métathèse cyclisante, une réaction de carbonylation catalysée par du Pd(0), et une séquence d'hydrogénation/isomérisation de l'acrylate formé afin de générer le troisième centre stéréogène du fragment. D'autre part, le fragment C C17-C23 est obtenu à l'aide d'une étape clé de chloration en position α d'un aldéhyde, catalysée par la L-prolinamide, ce qui engendre sélectivement le centre stéréogène chloré souhaité. Finalement, l'assemblage des fragments B et C a été réalisé avec succès grâce à une réaction d'aldolisation diastéréosélective de Mukaiyama, nous permettant d'accéder à la chaîne fonctionnalisée C1-C23 de l'énacyloxine IIa naturelle. Ce manuscrit présente également les premières tentatives d'assemblage des fragments A et B.

Mots-clés : Synthèse totale, produits naturels, énacyloxines, chlorures de vinyle, synthèse de polyènes, chloroallylation d'alcynes, couplage croisé allène-alkyne.

Total synthesis of enacyloxin IIa, an antibiotic of natural origin displaying an original mechanism of action

Isolated in 1982 by Watanabe et al. from soil bacteria *Frateriuria* sp. W-315, enacyloxin IIa is a polyenic antibiotic displaying a strong activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria as well as a slight activity against fungi. This rather complex polyketide consists of a 23 carbons linear chain bearing 6 stereogenic centers, whose one is chlorinated, alongside a conjugated chlorinated pentaene attached to a cyclohexane with 3 stereogenic centers. The structural complexity of this target induces a high degree of synthetic difficulty involving the synthesis of the fragile polyene unit or the control of the halogenated carbon stereochemistry. Our retrosynthetic plan features the synthesis of fragments A, B and C prior to their assemblage through esterification and aldol reactions. The synthetic strategy developed for fragment C1-C16 relies on a key Pd(II)-catalyzed alkyne chloroallylation, resulting in the selective formation of the (Z)-vinyl chloride, followed by a Pd(II)/Cu(I)-catalyzed alkyne hydrocarbation of allenes and a final 1,2-elimination step to complete the polyenic chain formation. The synthesis of fragment A C1'-C6' relies on a ring closure metathesis, a Pd(0)-catalyzed carbonylation reaction, and a hydrogenation/isomerization one-pot sequence of the acrylate formed to generate the third stereogenic center. On the other hand, fragment C C17-C23 is obtained through a key L-prolinamide-catalyzed α -chlorination of aldehydes, resulting in the stereoselective formation of the desired chlorinated stereogenic center. Finally, the successful assemblage of fragments B and C was achieved through a diastereoselective Mukaiyama aldol reaction, providing access to the C1-C23 skeleton peculiar to the enacyloxin family. This manuscript also presents initial attempts to assemble fragments A and B.

Keywords : Total synthesis, natural products, enacyloxins, vinyl chlorides, polyenes synthesis, alkynes chloroallylation, allene-alkyne cross coupling