



HAL
open science

Synthèse de mimes de mycolactones pour l'étude mécanistique de l'ulcère de Buruli

Cédric Tresse

► **To cite this version:**

Cédric Tresse. Synthèse de mimes de mycolactones pour l'étude mécanistique de l'ulcère de Buruli. Autre. Université de Haute Alsace - Mulhouse, 2014. Français. NNT : 2014MULH9274 . tel-04842207

HAL Id: tel-04842207

<https://theses.hal.science/tel-04842207v1>

Submitted on 17 Dec 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.

Thèse

présentée par **Cédric Tresse**
pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Haute-Alsace

Spécialité : **Chimie Organique**

Synthèse de mimes de mycolactones pour l'étude mécanistique de l'ulcère de Buruli

Soutenue le 29 septembre 2014 devant le jury composé de :

Dr. Bastien Nay

Dr. Emmanuel Magnier

Pr. Jean-Marc Campagne

Dr. Joseph Moran

Pr. Jean-Philippe Goddard

Dr. Nicolas Blanchard

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

Directeur de Thèse

*A ma famille,
A mes amis*

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein du laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique (COB) de l'université de Haute-Alsace (Mulhouse), sous la direction du Dr. Nicolas Blanchard.

Tout d'abord, pour qu'il y ait fin de thèse, il faut qu'il y ait soutenance. Et à ce titre, je tiens à remercier sincèrement les Drs. Bastien Nay et Emmanuel Magnier, rapporteurs de cette thèse, qui ont accepté de consacrer un temps précieux à l'étude de ce manuscrit. De la même manière, je remercie le Pr. Jean-Marc Campagne, président du jury, ainsi que le Pr. Jean-Philippe Goddard et le Dr. Joseph Moran pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ces travaux et de participer au jury.

Je tiens ensuite à exprimer toute ma gratitude au Dr. Nicolas Blanchard, directeur de cette thèse. En premier lieu, merci Nicolas de m'avoir offert l'opportunité de travailler dans ton équipe sur ce sujet passionnant qu'est la synthèse de produits d'origine naturelle (et plus particulièrement celle des mycolactones) ! Merci également pour ta gentillesse, ta bonne humeur constante et ton enthousiasme sans faille qui ont rendu ces trois années très agréables. Merci pour le soutien que tu m'as apporté dans toutes les démarches que j'ai entreprises, et pour toutes les discussions que nous avons eu (scientifiques ou non). Enfin, merci pour la confiance que tu m'as accordée au cours de ces années, c'est sans aucun doute ce qui a été l'un des principaux moteurs de ma motivation. Ce fut un plaisir, et un honneur de travailler avec toi durant ces trois dernières années.

La recherche scientifique n'est (généralement) pas le fruit du travail d'une seule personne, mais celui d'une équipe, d'un laboratoire. C'est pourquoi je tiens à remercier sincèrement l'ensemble des personnes qui ont contribué au bon déroulement de cette thèse, que ce soit par leurs idées, leurs conseils ou par leur bonne humeur, et qui ont également été un véritable soutien tout au long de ces années.

J'adresse tout d'abord ces remerciements à tous les membres de l'équipe que j'ai côtoyé et qui, plus que des collègues, sont dorénavant des amis. Merci aux Drs. Morgan Donnard et Arnaud Stevenin (alias Doudou), mes guides, pour leurs conseils, leur bonne humeur, leur gentillesse et pour m'avoir régulièrement poussé à élargir ma « culture chimique » au moyen de petites questions pièges (qui me faisaient enrager quand je n'avais pas la réponse... !). Merci à mon loulou, le Dr. Stéphane Schweizer, pour tous nos délires et tous les bons moments passés au laboratoire ! « On s'est bien marré, et on a bien bossé » pour reprendre tes mots, et effectivement c'était je pense les meilleures conditions de travail possibles (efficacité et bonne ambiance, ça va me manquer) ! Merci également pour ce magnifique livre de thèse, c'est un cadeau inestimable pour un thésard. Merci au Dr. Lise Bréthous pour sa bonne humeur, pour tout le travail réalisé sur le sujet et pour avoir canalisé Guillaume via son « autorité » (il aurait été insupportable sans ça !). Merci à Guillaume Duret pour toutes nos discussions lors de nos pauses « café-clope » et pour avoir supporté mes logorrhées avec toujours autant d'intérêt (du moins j'en avais l'impression...) ! Je suis convaincu que tu seras un chimiste (spécialiste du palladium...) brillant. Merci également au Dr. Anne-Caroline Chany pour m'avoir permis d'être rapidement efficace sur le sujet. Enfin, merci à tous les stagiaires qui ont travaillé avec moi sur le sujet,

Emilie, Cécilia et surtout Aymeric qui a fait un très beau travail de M2, et dont l'autonomie m'a permis de me concentrer sur la rédaction.

Je tiens ensuite à remercier tous les permanents du laboratoire pour m'avoir permis de passer trois années agréables : le Pr. Céline Tarnus, directrice du laboratoire, le Dr. Philippe Bisset et ses idées brillantes, le Dr. Théophile Tschamber, le Dr. Sébastien Albrecht, le Dr. Mary-Lorène Goddard (merci pour tous les échantillons d'HPLC passés toujours rapidement), le Dr. Cécile Joyeux, le Dr. Hélène Chaumeil, M. Emmanuel Salomon et Mme Aline Rodière-Motsch.

Mes remerciements vont également à tous mes amis post-docs et thésards du laboratoire pour tous les bons moments passés ensemble, et pour avoir constamment essayé (et ce n'était vraiment pas facile...) de me sortir la tête du labo : les Drs. Germain Revelant, Samir Dahbi et Sarah Alavi, Mlle Bérénice Chaillou, M. Brice Bellet, M. Jonas Ruch et Mlle Ariane Aubin (bon courage à eux pour les soutenances prochaines !), ainsi qu'à tous les polyméristes qui ont égayé les repas du midi : les Drs. Julien Kiehl, Julien Huser, Edwige Privas, Jérémy Wininger, et Jean-Victor Richard, Mlle Lénaïg Lefèvre, M. Olivier Herscher, et Mlle Fanny Lumeau.

Je tiens à adresser des remerciements particuliers au Dr. Didier Le Nouën pour ses précieux conseils en RMN, pour sa disponibilité, et pour avoir toujours réussi à trouver le temps de passer (très) rapidement mes échantillons tardifs, au Dr. Marjorie Schmitt pour toutes nos discussions et pour son aide précieuse au moment d'envoyer le manuscrit, au Pr. Jean-Philippe Goddard pour ses conseils lors de ma recherche de post-docs et pour son soutien lors des 2 Fulbright, au Pr. Gwilherm Evano pour sa collaboration sur la partie « alcynes trifluorométhylés » et pour son soutien lors des 2 Fulbright, au Dr. Aurélie Marin pour son soutien et toutes les discussions que nous avons eues, et au Dr. Elodie Dreyer et à Mlle Diane Fischer pour toutes nos discussions et pour leur aide indispensable lors de l'organisation du pot de thèse.

Une petite pensée pour Sarah Saint-Auret qui reprend ce passionnant travail, je te souhaite toute la réussite possible et de passer une thèse aussi agréable que la mienne.

Enfin, il me reste à remercier ceux qui m'ont permis d'arriver jusqu'ici. Et à ce titre, je remercie d'abord mes amis Nicolas Lebricon, Donatien Crespin, Thomas Ravaux, Jérémie Lebricon, Elodie Dupuis, Magalie Brunet, Florian Jurin et Geoffrey Brunel qui m'ont permis de me détendre, de laisser un peu de côté la science, et qui me supportent déjà depuis plusieurs (dizaines) (d')années.

Finalement, je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à toute ma famille, et plus particulièrement à mes parents, Jean-Pierre et Brigitte, et à mon frère Julien pour m'avoir donné les moyens de faire ces études, pour votre soutien inconditionnel et constant tout au long de ma vie, pour m'avoir toujours supporté, guidé, et encouragé dans mes choix ... Je n'y serais jamais arrivé sans vous...

Table des matières

Chapitre 1 : Introduction et contexte	14
1. L'ulcère de Buruli.....	14
1.1 Présentation historique.....	14
1.2 Manifestations cliniques et diagnostic.....	15
1.3 Traitements	16
1.4 Le réservoir de <i>Mycobacterium ulcerans</i>	17
2. Les mycolactones	18
2.1 Isolement et caractérisation.....	18
2.2 Génome de <i>M. ulcerans</i> et biosynthèse des mycolactones.....	19
2.3 Des altérations génétiques à l'origine de huit nouvelles mycolactones	23
3. Les effets biologiques des mycolactones	27
3.1 L'effet cytopathique des mycolactones	27
3.2 Localisation cellulaire des mycolactones	28
3.3 L'effet immunosuppresseur des mycolactones	29
3.4 Avancées récentes dans la compréhension mécanistique de l'ulcère de Buruli	31
4. Synthèses totales de la mycolactone A/B	34
4.1 Vue d'ensemble des différentes synthèses totales de la mycolactone A/B	35
4.2 Synthèses totales de la mycolactone A/B par Kishi.....	37
4.3 Synthèse totale de la mycolactone A/B par Negishi (2011).....	47
4.4 Synthèse totale de la mycolactone A/B par Altmann (2011).....	52
4.5 Comportement photochimique de la mycolactone A/B par Kishi (2012).....	55
5. Conclusion	57
Chapitre 2 : Synthèse d'analogues de mycolactones et étude des relations structure-activité (SAR)	60
1. Analogues de mycolactones rapportés dans la littérature	60
1.1 Analogues de mycolactones rapportés par Altmann et Kishi (2011-2013).....	60
1.2 Analogues de mycolactones par notre laboratoire (2011)	61
1.3 Synthèse d'analogues fluorescents	65
1.4 Etudes des relations structure-activité (SAR).....	67
2. Première partie du projet : préparation de nouveaux analogues par extension de la voie de synthèse précédente.....	72
2.1 Modifications structurales visées et stratégie de synthèse	73
2.2 Synthèse de la macrolactone C11-isopropyle-C8-desméthylée.....	74
2.3 Modulation de la chaîne inférieure.....	74
2.4 Modulation de la chaîne supérieure et insertion de motifs fluorescents (Dr. A-C Chany).....	84

3.	Résultats biologiques et étude SAR améliorée	85
3.1	Mise en relation des nouveaux résultats biologiques avec ceux de 2011	86
3.2	Résultats biologiques des nouveaux analogues	87
3.1	Nouvelle étude SAR	90
4.	Conclusion	91

Chapitre 3 : Vers une amélioration de la compréhension du mécanisme d'action de la toxine94

1.	Améliorer la compréhension du mécanisme d'action de la toxine : problématique et contexte	94
1.1	Etude préliminaire de l'interaction ligand-protéine par RMN ¹ H et ¹⁵ N	94
2.	Les multiples rôles de l'atome de fluor en chimie et biologie	95
2.1	Présentation historique et généralités sur le fluor	95
2.2	Effet du fluor sur les molécules bioactives et impact sur l'industrie pharmaceutique.....	98
2.3	Utilisation de la RMN du fluor pour l'étude de phénomènes biologiques	103
3.	Vers la synthèse de mimes fluorés des mycolactones	111
3.1	Position du problème	111
3.1	Choix de la position modifiée	112
3.2	Stratégies de synthèses pour l'obtention d'analogues C8-trifluorométhylés.....	114
4.	Vue générale de la synthèse de trifluorométhyl-alcynes et alcènes	116
4.1	Stratégies de synthèse des alcynes trifluorométhylés	116
4.2	Stratégies de synthèse des alcènes trifluorométhylés.....	125
5.	Conclusion	135

Chapitre 4 : Vers la synthèse d'analogues de mycolactones C8-trifluorométhylés138

1.	Vers la synthèse de la macrolactone C8-trifluorométhylée via l'approche par trifluorométhylation d'alcynes vrais	138
1.1	Mise au point de méthodes de trifluorométhylation.....	139
1.2	Mise au point de l'étape d'hydrométylation <i>E,β</i> -sélective	161
1.3	Tentatives de couplages croisés.....	172
2.	Vers la synthèse de la macrolactone C8-trifluorométhylée via l'approche par trifluorométhylation d'halogénures vinyliques <i>Z</i>	175
2.1	Evaluation de la méthode de trifluorométhylation développé précédemment.....	176
2.2	Evaluation de la méthode développée par Bräse	177
2.3	Evaluation de complexes « CuCF ₃ » préformés (Aymeric Dolbois).	183
2.4	Evaluation de la méthode développée par Chen	185
3.	Conclusion générale et perspectives.....	186

Chapitre 5 : Partie expérimentale.....	193
1. Material and methods.....	193
2. Synthesis of simplified mycolactone analogues.....	193
2.1 Synthesis of the different C8'-C16' precursors.....	194
2.2 Completion of the different C1'-C16' side chains	223
2.3 Synthesis of the complete simplified mycolactone analogues	237
3. Synthesis of trifluoromethylated alkynes.....	250
3.1 Synthesis of terminal alkynes	250
3.2 Trifluoromethylation of copper(I) acetylides	255
3.3 Trifluoromethylation of terminal alkynes	258
3.4 Synthesis of trifluoromethylated allenamides	274
4. Synthesis of trifluoromethylated alkenes	279
4.1 Hydrometalation of trifluoromethylated alkynes	279
4.2 Trifluoromethylation of Z-vinyl halide.....	283
5. Summary of the synthesized compounds	289
5.1 Synthesis of simplified mycolactone analogues.....	289
5.2 Synthesis of trifluoromethylated alkynes and allenes	296
5.3 Towards the synthesis of trifluoromethylated alkenes.....	299
Références.....	301

Abréviations

°C	Degrés Celsius
AA	Acide aminé
Ac	Acétate
ACP	Acyl carrier protein
AIBN	Azobisisobutyronitrile
Alk	Alkyle
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar	Aryle
AT	Acétyltransférase
atm.	Atmosphère
AT ₂ R	Récepteur de l'angiotensine de type 2
BAAR	Bacille Acido-Alcool-Résistant
BCG	Bacille Billié Calmette Guérin
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -Butyl- 4-méthylphénol
Bn	Benzyl
BOP	Hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy)tris(diméthylamino) phosphonium
Cat.	Catalytique
CD62	L-sélectine
Cdc42	Cell division cycle
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigènes
CRIB	Cdc42/Rac1 interactive binding
CSA	Acide Camphorsulfonique
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DAMP	(Diazométhyl)phosphonate de diméthyle
DAPI	4',6'-Diamidino-2-phénylindole
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	Dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DH	déhydratase
DHP	Dihydropyranne
DHQ	Dihydroquinine
DHQD	Dihydroquinidine
DIAD	Diisopropylazodicarboxylate
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DIPT	diisopropyl tartrate
DMAc	Dimethylacetamide
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine
DMEDA	Dimethylethylenediamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide

DMP	Périodinane de Dess-Martin
DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dpephos	Diphénylphosphinophényl)éther
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene
DTS	Synthèse Totale Dérivée
dvds	1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxaneplatine(0)
e.e	Excès énantiomérique
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide
ent	énantiomère
EP	Ether de pétrole
éq.	équivalent
ER	Enoylréductase
ESI	Ionisation en mode électrospray
GDB	GTPase Binding Domain
HMDS	Bis(triméthylsilyl)amine / Hexaméthylidisilazane
HMQC	Heteronuclear Multi-Quanta Correlation
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
HRMS	Spéctroscopie de masse haute résolution
HWE	Horner Wadsworth Emmons
IC ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
IFN	Interféron
IL	Interleukine
Im.	Imidazole
IS	Séquence d'insertion
KR	Ketoreductase
KS	Ketosynthase
LC ₅₀	Dose létale médiane
Lck	Leukocyte-specific protein tyrosine kinase
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LDT	Ligand-directed
litt.	Littérature
<i>M. marinum</i> / <i>M. m.</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>M. ulcerans</i> / <i>M. u.</i>	<i>Mycobacterium ulcerans</i>
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
MPM	Mycobactérie produisant des mycolactones
MW	Micro-onde
NCS	<i>N</i> -Chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimide
NMO	oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEPPSI	Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation, ou [1,3-Bis(2,6-di-3-pentylphényl)imidazol-2-ylidène](3-chloropyridyl)

PGE2	Prostaglandine E2
PHAL	Phthalazine
phen	Phénanthroline
Piv	Pivaloyl
PKS	Polycétide synthase
PLA ₂	Phospholipase A2
PLC	Phosphoinositide phospholipase C
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyl
ppm	Partie par million
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate
ppy	Phenylpyridine
Pyr.	pyridine
quant.	Quantitatif
r.d.	Rapport diastéréoisomérique
RCM	Ring closing metathesis
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
SAR	Relation structure-activité
SDS	Dodécylsulfate de sodium
Rdt	Rendement
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS/TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS/BPS/TPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TBHP	Hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
Tc	Lymphocyte T cytotoxique
TC	Thiophène carboxylate
TCR	Récepteur des lymphocytes T
TEMPO	(2,2,6,6-Tetraméthylpiperidin-1-yl)oxyl
TES	Triéthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TGF	Facteur de croissance tumorale
Th	Lymphocyte T auxiliaire
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tetrahydropyranyl
TIPS	Triisopropylsilyle
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TMS	Triméthylsilyle
TNF	Facteur de nécrose tumorale
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium
TRAAK	TWIK-related arachidonic acid-simulated K ⁺
Ts	Tosyle
(N)-WASP	Protéine du syndrome Wiskott-Aldrich
WH1	WASP homology 1
[Ru]-2	Catalyseur de Grubbs, seconde génération

Chapitre 1 :

Introduction et contexte

Chapitre 1 : Introduction et contexte

1. L'ulcère de Buruli

1.1 Présentation historique

En 1948, Peter MacCallum, Jean C. Tolhurst, Glen Buckle et Hubert A. Sissons du Département de pathologie de l'Université de Melbourne et de l'hôpital Alfred de Melbourne en Australie, rapportent pour la première fois la description clinique d'une pathologie inédite se caractérisant par la présence d'ulcères cutanés de grandes tailles.¹ A travers l'étude de six patients de la région de Bairnsdale, une ville située à 280 km à l'est de Melbourne, les auteurs décrivent d'impressionnants ulcères possédant des caractéristiques histologiques et bactériologiques tout à fait atypiques. Les ulcères décrits par MacCallum *et al.* ont cependant été détectés pour la première fois en 1940 sur la jambe d'un enfant de deux ans et demi, admis dans une clinique privée du district de Bairnsdale sur les recommandations d'un médecin généraliste, le Dr. D. G. Alsop.² Attribués dans un premier temps à la tuberculose, les caractéristiques particulières de ces ulcères, ainsi que les difficultés rencontrées pour cultiver la bactérie qui en est responsable, conduisent rapidement les auteurs à réfuter cette hypothèse. Après criblage de nombreux milieux, atmosphères et températures les auteurs parviennent à définir la température de croissance optimale des bactéries entre 30 et 33 °C avec des temps d'incubation allant de 36 à 80 h, inhabituellement longs pour des mycobactéries.¹ Cependant, la bactérie responsable de cette maladie nécrasante de la peau n'est pas nommée dans la publication d'origine, le nom « *Mycobacterium ulcerans* » ne sera proposé que deux ans plus tard, en 1950, par Frank Johannes Fenner.³ Les travaux pionniers de MacCallum vont alors ouvrir la voie à de nombreuses publications sur cette infection méconnue.⁴

Bien que les travaux publiés par Peter MacCallum *et al.* en 1948 soient les premiers décrivant la maladie de façon clinique, des cas soupçonnés d'infections par *Mycobacterium ulcerans* ont été rapportés dès le milieu du 19^{ème} siècle. Dans son livre « A walk across Africa » publié en 1864, l'explorateur Irlandais James Augustus Grant décrit une mystérieuse maladie l'ayant poussé à rester alité durant 5 mois.⁵ La description détaillée de cette infection est actuellement considérée comme le premier cas rapporté d'ulcère de Buruli. En 1897, le physicien britannique Sir Albert Cook décrit lui aussi un cas d'ulcère inhabituel, suite à l'admission d'un patient pour « ulcérations tuberculeuses des bras et des jambes » dans un hôpital de Kampala en Ouganda.⁶ Le terme « ulcère de Buruli » utilisé couramment depuis les années 1960 provient d'ailleurs du Comté de Buruli en Ouganda où de nombreux cas ont été rapportés.⁷

Finalement, en 1980, l'ulcère de Buruli émerge en tant que problème de santé majeur dans plusieurs pays d'Afrique, et en 1998 l'Organisation Mondiale de la Santé lance le « Global Buruli Ulcer Initiative » (GBUI), programme visant à promouvoir les efforts de recherche autour de cette maladie tropicale négligée.⁸ A l'heure actuelle l'infection par *Mycobacterium ulcerans* est présente dans plus de 31 pays à travers le monde, principalement des régions subtropicales et tropicales (**Figure 1**). Le nombre de nouveaux cas recensés chaque année s'élève à environ 6000, surpassant même parfois celui de la tuberculose ou de la lèpre dans certaines régions du monde.^{9,10,11}

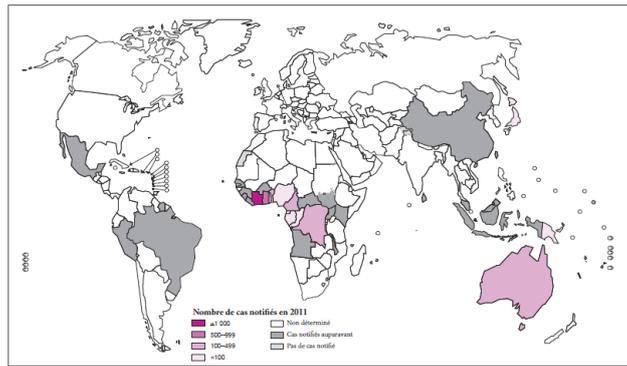


Figure 1 : Répartition géographique des cas d’ulcère de Buruli. Tiré du site de l’OMS.¹¹

1.2 Manifestations cliniques et diagnostic

L’infection par *Mycobacterium ulcerans* peut se présenter sous différentes formes cliniques qui, si elles ne sont pas traitées précocement, peuvent avoir des conséquences dramatiques. On retrouve ainsi 2 stades distincts de la maladie : les lésions pré-ulcéranes et les lésions ulcéranes (formes prédominantes en Afrique (74%), en Australie (87%) et au Japon (94%)).^{10,11}

Les lésions pré-ulcéranes se déclinent sous 4 formes (**Figure 2**) : l’infection débute avec l’apparition de papules (lésions cutanées ouvertes de diamètre < 1 cm), qui évoluent ensuite en nodules (extension aux tissus sous-cutanés avec un diamètre < 2 cm). Des plaques (lésions présentant des bords irréguliers avec un diamètre > 2 cm, non observées en Australie) peuvent également être observées ainsi que des œdèmes (tuméfaction diffuse pouvant s’étendre à un membre entier) au niveau des membres supérieurs, inférieurs ou du visage. Malgré quelques cas de fièvre rapportés, toutes ces nécroses sont indolores, conduisant les personnes infectées à négliger ces symptômes.



Figure 2 : Lésions pré-ulcéranes, (a) papule (b) nodule (c) plaque (d) œdème. Tiré du site de l’OMS.¹¹

En l’absence d’un traitement adapté, ces lésions se dégradent et évoluent en lésions ulcéranes qui peuvent alors atteindre les os et provoquer des cas d’ostéomyélite (**Figure 3**).¹² En se basant sur la taille de ces lésions, l’OMS a introduit une classification supplémentaire en 3 catégories.¹¹ Ainsi se voient nommées catégorie I les lésions isolées inférieures à 5 cm de diamètre et répondant de manière efficace aux traitements antibiotiques, catégorie II les lésions isolées comprises entre 5 et 15 cm de diamètre pouvant répondre au traitement, et catégorie 3 les lésions isolées étendues, les lésions multiples ainsi que les lésions situées sur des sites critiques (articulation, visage...).



Figure 3 : Lésion ulcéranne, ulcère de catégorie I. Tiré du site de l’OMS.¹¹

De manière générale, ces infections se localisent principalement sur les membres (dans 85% des cas), et peuvent atteindre les muscles, les vaisseaux sanguins, les nerfs ainsi que les os, conduisant à des handicaps fonctionnels majeurs.¹³

Bien que le taux de mortalité de *Mycobacterium ulcerans* soit relativement faible, le taux de morbidité reste élevé.¹⁴ De plus, il est important de garder à l'esprit que les zones endémiques sont majoritairement des zones rurales isolées et qu'elles ne sont, dans la plupart des cas, pas situées à proximité de centres de soins adaptés. A ceci s'ajoute le fait que 50% des patients sont des enfants de moins de 15 ans en Afrique (10% en Australie et 19% au Japon), d'où la nécessité de mettre au point des méthodes de détection précoces, faciles à mettre en œuvre et le moins invasives possible.¹¹

Bien que des recherches soient en cours pour la mise au point de telles méthodes, il n'existe à l'heure actuelle aucun test de diagnostic utilisable sur le terrain et seules quelques méthodes standardisées en laboratoire permettent le dépistage de cette infection :

- Le test de coloration Ziehl-Neelsen permet de détecter la présence de bacilles acido-alcoolrésistants (BAAR). Cependant, ce test présente une faible sensibilité et n'est pas spécifique de *Mycobacterium ulcerans*. De plus, cette technique nécessite la mise en culture de la bactérie (6 à 8 semaines) et ne permet donc pas un diagnostic rapide.
- Actuellement, la méthode de choix reste la PCR (Polymerase Chain Reaction) IS2404, une technique d'amplification de l'ADN permettant d'en atteindre une concentration facilement décelable en laboratoire. Cette méthode se base sur la détection d'une séquence d'insertion de 1274 paires de bases, nommée IS2404, propre au génome de *Mycobacterium ulcerans*. De plus, cette méthode présente une très bonne sensibilité (> 96%) et permet l'obtention d'un diagnostic rapide (résultats disponibles en 48 h).^{15,16} Malgré tout, la PCR reste une technique coûteuse et nécessite un personnel qualifié pour être réalisée, ce qui n'est pas compatible avec les zones endémiques rurales et isolées qui sont les plus touchées.

Récemment, une méthode prometteuse et également basée sur l'amplification de l'ADN : la « Loop mediated isothermal amplification » (LAMP) a été développée.¹⁷ Cette technique permet d'amplifier spécifiquement l'ADN de *Mycobacterium ulcerans* et possède une sensibilité dix fois supérieure à celle de la PCR IS2404. Une autre méthode de diagnostic basée sur la détection de l'agent causal de *Mycobacterium ulcerans* par chromatographie sur couche mince a été développée.¹⁸ Cependant, ces méthodes nécessitent d'être approfondies et testées sur plus grande échelle avant de pouvoir se prononcer sur leur éventuelle utilisation dans le cadre du dépistage de l'ulcère de Buruli.

1.3 Traitements

De l'identification clinique de la maladie en 1948 jusqu'en 2003, le recours à la chirurgie pour exciser les tissus infectés, avec greffes de peau pour les cas les plus avancés, constituait la prise en charge standard des patients. Cependant, dans le cas d'ulcères étendus avec atteinte aux os, une amputation du ou des membres infectés pouvait alors être nécessaire, conduisant à de graves handicaps. De plus, ces soins invasifs nécessitent un temps d'hospitalisation relativement long (3 mois en moyenne), qui est à mettre en relation avec un manque de place criant dans les hôpitaux situés à proximité des zones rurales les plus touchées. Ces contraintes majeures ajoutées à des taux de récurrences oscillant entre 16 et 28% ont mis en évidence l'importance de trouver des traitements plus faciles à mettre en place et moins invasifs.^{11,19}

Dans cette optique, de nombreuses études ont été réalisées afin de trouver une alternative à la chirurgie. Ainsi l'utilisation de nombreux médicaments, de traitements hyperbares,²⁰ de produits

naturels extraits de plantes (*Holarrhena floribunda*, *Jatropha curcas*)²¹ et de virus (mycobactériophages)²² ont été rapportés sans résultats concluants. C'est seulement en 2004, avec l'introduction de l'antibiothérapie qui réduit l'utilisation de la chirurgie ainsi que les taux de récurrences de la maladie entre 0 et 2%, que le traitement de l'ulcère de Buruli reçoit un nouveau souffle.^{11,23}

Depuis 2004, l'Organisation Mondiale de la Santé préconise un traitement combinant deux bactéricides : une administration par voie orale de rifampicine, associée à une injection intramusculaire de streptomycine, pour éviter l'apparition de mutants de *Mycobacterium ulcerans* résistants aux traitements. Cette combinaison d'antibiotiques, administrée de façon journalière aux patients pendant huit semaines consécutives, constitue dès lors le traitement de référence pour l'ulcère de Buruli.¹¹ L'évolution de la maladie est alors surveillée régulièrement par PCR et par coloration de Ziehl-Neelsen. D'un point de vue mécanistique, il est actuellement considéré que ces bactéricides inhibent, d'une part la production de l'agent causal produit par *Mycobacterium ulcerans*, et d'autre part *Mycobacterium ulcerans* elle-même.²⁴ Cependant, bien que ces traitements soient efficaces dans les stades précoces de la maladie, le recours à la chirurgie reste nécessaire pour une guérison complète dans les cas plus avancés (débridement suivi d'une greffe de peau).¹⁹

Toujours dans l'objectif d'éviter l'apparition de nouvelles souches résistantes aux traitements, des tentatives visant à remplacer les huit semaines de combinaison rifampicine/streptomycine par quatre semaines de ce même traitement, suivies par quatre semaines d'une combinaison rifampicine/clarithromycine²⁵ ou rifapentine/clarithromycine²⁶ ont été réalisées. La clarithromycine, contrairement à la streptomycine qui est administrée par voie intraveineuse, présente l'avantage d'être administrée par voie orale et donc de ne pas nécessiter l'hospitalisation du patient pendant les quatre dernières semaines de traitement. Ces études préliminaires encourageantes pourraient contribuer à une meilleure prise en charge de la maladie dans les années à venir.

Bien qu'un rôle préventif de la vaccination BCG ait été observé sur l'infection par *mycobacterium ulcerans*, cette protection reste tout de même peu efficace.²⁷ Le développement d'un vaccin et d'un traitement spécifique et efficace de l'ulcère de Buruli est toujours un domaine de recherche très actif.²⁸

1.4 Le réservoir de *Mycobacterium ulcerans*

A l'heure actuelle, la question concernant l'existence d'un réservoir naturel de *Mycobacterium ulcerans* est toujours en suspens.²⁹ Des études préliminaires menées en Afrique ont mis en évidence un lien entre le nombre important de cas d'ulcère de Buruli déclarés à proximité de sources d'eau stagnante (fleuve, lacs, zones marécageuses...) et l'existence potentielle d'une niche aquatique de *Mycobacterium ulcerans* agissant comme un foyer d'infection.^{4,7} Cette hypothèse semble être confirmée par le fait que *Mycobacterium ulcerans* s'auto-assemble en un biofilm riche en protéines, structure observée pour la première fois sur une plante aquatique de la famille des *Scrophulariaceae*, collecté aux abords de la rivière Lobo en Côte d'Ivoire.³⁰ La mise en évidence récente d'insectes aquatiques, de la famille *Naucoris*, agissant en tant que vecteur de la maladie vient à nouveau renforcer cette hypothèse. En effet, ces derniers sont capables d'héberger *mycobacterium ulcerans* dans leurs glandes salivaires, sans incidence sur leurs propres tissus, et de transmettre la maladie à d'autres espèces par simple morsure.³¹

De plus en plus d'éléments indiquent que des poissons et des amphibiens peuvent également agir en tant que réservoir de *mycobacterium ulcerans*, ces derniers constituant un lien manquant entre les environnements terrestres et aquatiques.³² Certains mammifères³³ tels que les marsupiaux *Pseudocheirus peregrinus* et *Trichosurus vulpecula*, ainsi que des moustiques³⁴ ont également été proposés en tant que vecteurs de la maladie en Australie. Dans tous les cas, la production de puissantes

toxines, appelées mycolactones, par *Mycobacterium ulcerans* lui confère un avantage décisif, permettant à cette bactérie de survivre dans de nouveaux hôtes et environnements.

2. Les mycolactones

Dès 1965, l'observation clinique de lésions nécrosantes se développant à distance du site d'infection conduisent Connor et Lunn à proposer l'hypothèse de l'existence d'une toxine produite par *M. ulcerans* se diffusant dans l'organisme.^{4d}

2.1 Isolement et caractérisation

En 1974, Krieg, Hockmeyer et Connor identifient la présence de cette toxine dans trois fractions de culture de *M. ulcerans* provenant du Zaïre.³⁵ Un effet cytopathique de ces 3 fractions est alors observé, traduisant la cytotoxicité de cette molécule : l'incubation de fibroblastes murins L929, des cellules du tissu conjonctif, avec ces différentes fractions conduit dans tous les cas à un arrondissement des cellules L929 suivi par un détachement du support cellulaire après 48-72 h d'incubation. Des études supplémentaires par ce même groupe conduisent à l'hypothèse que cette toxine est « une protéine associée à un lipide et/ou un polysaccharide ou alors potentiellement un mélange de plusieurs molécules de toxines ».³⁶ Malgré de nombreuses études publiées sur le sujet, la nature de la toxine produite par *M. ulcerans* reste ambiguë pendant plusieurs décennies.

C'est seulement en 1999 que la structure chimique de ce qui sera dès lors appelé mycolactones est élucidée par le groupe de Small.³⁷ La culture de *M. ulcerans* pendant quatre à six semaines à 32 °C permet au groupe de Small d'obtenir des agrégats cellulaires qui sont alors séchés et extraits avec de l'acétone à froid. La solution jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur couche mince puis par HPLC. Des analyses par spectrométrie de masse haute résolution combinées avec les spectroscopies infra-rouge et RMN multidimensionnelles permettent finalement d'établir la structure brute de ces toxines (Figure 4, éq. 1).³⁸ De façon très surprenante ces produits naturels se révèlent être des polycétides complexes, caractérisés par un macrocycle substitué en C11 par une chaîne carbonée à 10 atomes (chaîne supérieure) et en C5 par une chaîne pentaénique (chaîne inférieure).

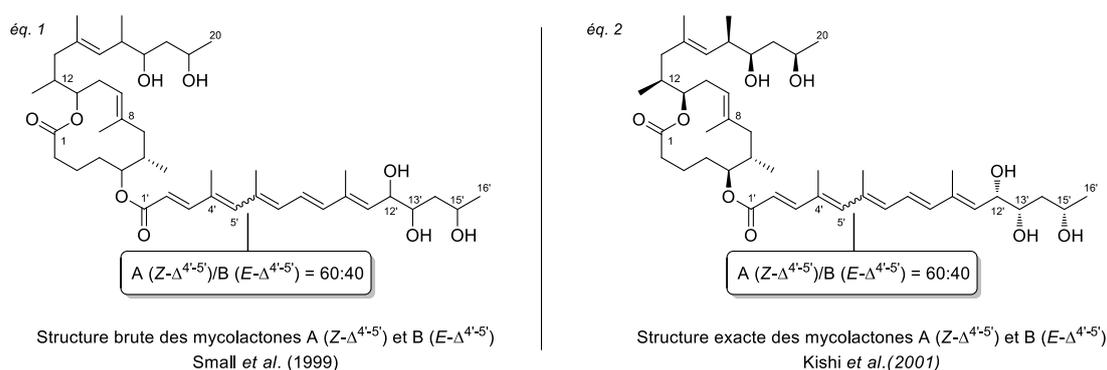


Figure 4 : Structure chimique de la mycolactone A/B par Small (éq. 1) et Kishi (éq. 2).

Le terme « mycolactone » utilisé pour désigner ces toxines est proposé par Small en référence à leur origine mycobactérienne et leur structure macrolidique. A l'état naturel, les mycolactones se présentent sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques, principalement au niveau du motif diénique C4'-C7' ($Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'} = 60:40$). L'isomère Z est prédominant dû à de fortes contraintes allyliques A^{1,3} présentes dans l'isomère E.³⁹ Bien que ces deux isomères puissent être séparés par

HPLC en phase inverse, les produits purifiés s'isomérisent spontanément pour atteindre l'état d'équilibre thermodynamique 60:40, et ce même en étant protégés de la lumière.^{38b} Il est en effet important de protéger la toxine de la lumière puisque le groupe de Marion et Marsollier a démontré récemment que cette dernière se dégradait lorsqu'elle est soumise à différentes longueurs d'ondes, notamment 254, 312 et 365 nm, la lumière visible comme celle du soleil et les lampes incandescentes et fluorescentes.⁴⁰ La structure des photomycolactones induites par la lumière a d'ailleurs été élucidée par le groupe de Kishi et sera présentée en détail dans la partie 4.1.⁴¹ Finalement, en utilisant la synthèse totale de ces toxines ainsi que la synthèse de composés modèles en 2001, le groupe de Kishi parvient à déterminer la configuration absolue des stéréocentres de la molécule (**Figure 4**, éq. 2).⁴² Ce dernier point sera également discuté dans la partie 4.2.

2.2 Génome de *M. ulcerans* et biosynthèse des mycolactones

Cette toxine étant le premier polycétide pathogène pour l'homme, la découverte de la mycolactone A/B a mis en évidence un nouveau rôle pour cette famille de composés.^{37,43} En effet, les polycétides représentent une grande famille de produits naturels souvent issus de métabolismes secondaires, et possédant des activités biologiques intéressantes. Ce dernier point fait de cette famille de composés de potentiels agents agrochimiques ou thérapeutiques (ex : érythromycine, rapamycine, FK-506).⁴⁴ Des enzymes appelées polycétides synthases (PKS) sont impliquées dans la biosynthèse de ces produits naturels en contrôlant l'assemblage d'unités acétyl- ou malonyl-CoA avec une précision chirurgicale pour fonctionnaliser de longues chaînes polycétidiques.⁴⁵

2.2.1 Le génome de *M. ulcerans*

La caractérisation complète du génome de *M. ulcerans* en 2004 par Cole *et al.* ouvre la voie vers une meilleure compréhension de l'origine et de la diversité structurale des mycolactones.⁴⁶ Des analyses comparatives montrent que le génome de *M. ulcerans* est à 98% identique à celui de *M. marinum*.⁴⁷ Cette importante similitude entre les génomes de ces deux mycobactéries prouve que *M. ulcerans* a évolué, il y a un million d'année, à partir de *M. marinum* par transfert horizontal de gènes. Cependant et malgré ces importantes similitudes génomiques, les deux mycobactéries n'expriment pas le même phénotype.⁴⁸ Alors que *M. marinum* provoque des lésions intracellulaires granulomateuses, croît rapidement et produit des caroténoïdes la protégeant de la lumière, *M. ulcerans* provoque des lésions extracellulaires, croît lentement et ne produit pas de caroténoïdes.⁴⁷

Le génome de *M. marinum* est composé de 6.6 Mpb, 5426 gènes codant pour des protéines et 65 pseudogènes (gènes inactifs), tandis que le génome de *M. ulcerans* est composé de 5.8 Mpb, 4160 gènes codant pour des protéines et 771 pseudogènes.^{47,49} L'acquisition, par *M. ulcerans*, d'un plasmide de virulence de 174 kpb, nommé pMUM001, à un stade précoce de son évolution lui a permis de développer la production de mycolactones et de s'adapter à un nouvel environnement (**Figure 5**).^{46,50}

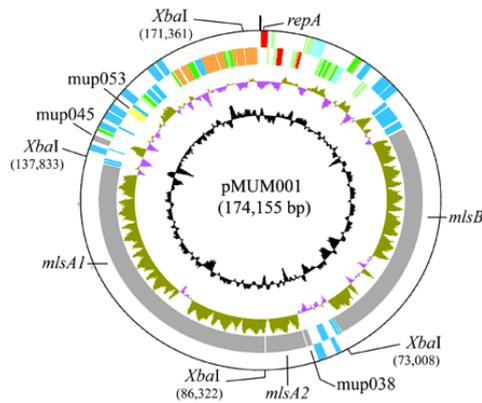


Figure 5 : Représentation du plasmide de virulence pMUM001 de *M. ulcerans*.⁴⁶ Figure reproduite de la réf. 46 avec permission. Copyright © 2004-PNAS.

En effet, plus de la moitié de pMUM001, premier plasmide de virulence découvert chez les mycobactéries, encode pour la production de PKS responsables de la biosynthèse de mycolactones. De plus, dix séquences d'insertion (IS) ont été découvertes dans le génome de *M. ulcerans*, notamment 213 copies de IS2404 (1274 pb, spécifiques à *M. ulcerans*) et 91 copies de IS2606 (1368 pb, également retrouvées chez *M. lentiflavum* mais génétiquement distinctes de *M. ulcerans*).⁵¹ Les IS sont connues pour engendrer des réarrangements du génome et la formation de pseudogènes.

2.2.2 Reclassification des mycobactéries produisant des mycolactones

Cependant, la mycolactone A/B n'est pas la seule toxine pathogène produite par une mycobactérie. En effet, il existe plusieurs variantes de cette toxine qui diffèrent exclusivement par la nature de la chaîne inférieure pentaénique (ces variantes seront décrites dans le sous-chapitre 2.3).⁵² Cette particularité de la famille des mycolactones peut être attribuée à des variations de pMUM001 conduisant à la production de nouvelles PKS responsables de la biosynthèse de toute une gamme de mycolactones pouvant infecter un large éventail d'hôtes. Ainsi, plusieurs noms sont proposés pour nommer les différentes souches de mycobactéries produisant des mycolactones (MPM) : *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. pseudoshottsii*, *M. shinshuense* et *M. liflandii*.⁵³

Toutes ces MPM ont évoluées à partir d'un seul ancêtre commun, *M. marinum*, mais à des vitesses différentes qui dépendent notamment de leur adaptation à un nouvel environnement. Suite à des études du polymorphisme d'un seul nucléotide réalisées sur différentes souches, trois lignées distinctes ont été proposées :⁵³

- La lignée 1 inclut les isolats réalisés sur des humains en Amérique du sud, d'Asie et du Mexique, ainsi que les isolats de poissons et de grenouilles.
- La lignée 2 inclut un unique isolat à partir d'humain au Japon. Elle constitue, avec la lignée 1, la « lignée ancestrale ».⁵⁴
- La lignée 3, également appelée « lignée classique » inclut les isolats réalisés sur des humains et des animaux en Afrique, Australie et en Asie du sud-est.

Parmi les grandes différences entre ces deux lignées, les lignées ancestrales sont génétiquement plus proches de *M. marinum* et sont moins virulentes que la lignée classique, bien qu'elles restent tout autant pathogènes.⁵⁴ Cependant et peu importe les lignées, ce caractère pathogène est dû à

l'acquisition d'un plasmide et de plusieurs IS par les MPM.^{47,55} Ceci semble être confirmé par le fait que l'IS2404 a été acquise avant la différenciation des différentes souches, alors que l'IS2606 n'est pas présente chez toutes les mycobactéries et a été acquise indépendamment par les lignées. De plus, les souches Australiennes et Africaines sont les plus virulentes et sont également celles qui possèdent le plus grand nombre d'IS2606, ce qui indique un possible impact du nombre de cette IS sur la virulence et donc sur l'adaptation des souches à un nouvel environnement.^{53b,56} Enfin, la majeure partie des cas d'ulcère de Buruli sont dus à des souches appartenant à la lignée 3.

C'est finalement en se basant sur ces éléments génomiques, et dans le but d'éviter une nomenclature ambiguë, que les MPM ont été reclassifiées en une même espèce : *M. ulcerans*.⁵³

2.2.3 Biosynthèse de la mycolactone A/B

Comme évoqué dans le paragraphe 2.2.1, la production de mycolactones par *M. ulcerans* a été rendue possible grâce à l'acquisition du plasmide pMUM001, présent à hauteur de 1.9 copies par cellule, et dont la majeure partie code pour des PKS impliquées dans la biosynthèse des polycétides.⁵⁰ En effet, pMUM001 est principalement constitué de trois gènes *mlsA1*, *mlsA2* et *mlsB* codant chacun pour une PKS de type 1 de grande taille : respectivement MLSA1 (1.8 Mda), MLSA2 (0.26 Mda) et MLSB (1.2 Mda). Les polycétides synthèses MLSA1 et MLSA2 sont constituées d'un module de chargement, de neuf modules d'extension et d'une thioestérase terminale (TE) qui contrôlent la synthèse de l'undécénolide et de la chaîne supérieure des mycolactones, tandis que MLSB est constituée d'un module de chargement, de sept modules d'extension et également d'une thioestérase terminale qui sont responsables de la synthèse et de la fonctionnalisation de la chaîne inférieure C1'-C16' (**Figure 6**).^{46,57} Chaque module de MLSA et MLSB est composé de plusieurs enzymes : céto-synthase KS, acyltransférase AT, céto-réductase KR, déshydratase DH et énoyl-réductase ER dont les interventions concertées permettent de contrôler la longueur des chaînes carbonées ainsi que la stéréochimie de la molécule.⁴⁵ L'initiation de la biosynthèse a lieu par fixation d'une unité malonyl- et/ou méthylmalonyl sur des résidus thiols de protéines appelées Acyl Carrier Protein (ACP). Ces unités subissent ensuite une réaction de condensation décarboxylante catalysée par le module de chargement. Les unités ainsi obtenues peuvent alors naviguer à travers les différents modules grâce à des acyltransférases de type I, II ou III et subir des ajustements fonctionnels, notamment via des réactions de céto-réduction ou de déshydratation. Ces séquences d'assemblage successives sont alors répétées jusqu'à obtention de la chaîne carbonée désirée. Il est cependant important de noter que l'enchaînement des enzymes décrit dans le module 2 de MLSA1 devrait impliquer la réduction d'un carbonyle α,β -insaturé et donc conduire à la formation d'une déoxy-C17 mycolactone A/B. Une inactivation de la déshydratase, tel que mentionné par Cole *et al.* pourrait être à l'origine de cette contradiction.⁴⁶

L'enchaînement successif de réactions enzymatiques dans MLSA1 et MLSA2, responsable de la synthèse du fragment C1-C20, s'achève par la cyclisation de ce dernier via la thioestérase terminale présente dans MLSA2. La chaîne inférieure C1'-C16', synthétisée également par réactions enzymatiques successives dans MLSB, est estérifiée avec le groupe hydroxyle en position C5 de la macrolactone. Il est à noter que (1) l'estérification du fragment inférieur C1'-C16' a lieu sous forme d'un intermédiaire acyl-enzyme activé, que (2) cette étape est assurée par le gène MUP_045 et que (3) la chaîne inférieure ne présente pas de fonction alcool en position C12' au moment de l'estérification. En effet, ce n'est qu'après cette dernière étape d'estérification qu'a lieu une oxydation en position C12' grâce au gène MUP_053 codant pour la cytochrome P450 hydroxylase (Cyp140A7).⁵⁸ Au cours de cette impressionnante machinerie enzymatique, la configuration absolue des centres stéréogènes de la molécule est assurée par les céto-réductases A et B lors de la réduction des différentes fonctions cétones en alcools.^{45g,59}

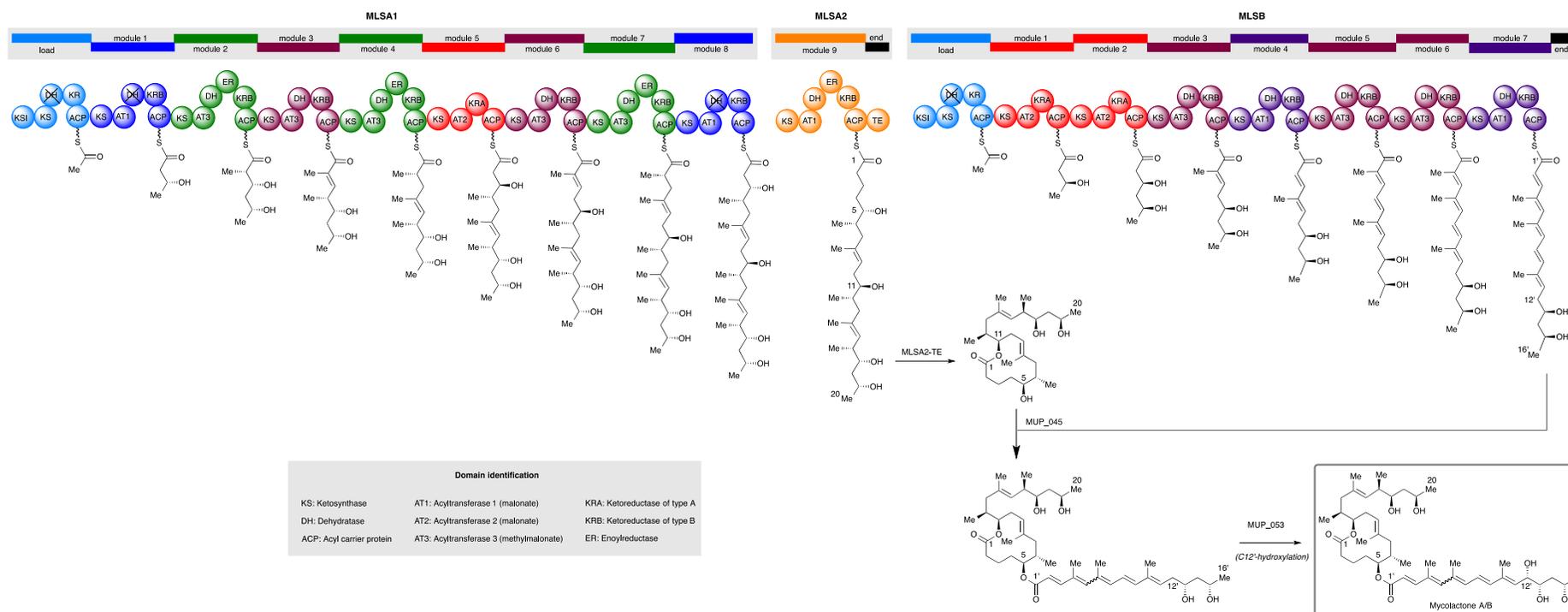


Figure 6 : Représentation de la biosynthèse de la mycolactone A/B avec modélisation des différents modules des polycétides synthases MLSA1, MLSA2 et MLSB contrôlant la synthèse du fragment C1-C20 et de la chaîne inférieure C1'-C16' respectivement.⁹ KS : céto-synthase, DH : déshydratase, ACP : acyl carrier protein, AT1 : acyltransférase de type 1 (malonate), AT2 : acyltransférase de type 2 (malonate), AT3 : acyltransférase de type 3 (méthylmalonate), KRA : céto-réductase de type A, KRB : céto-réductase de type B, ER : énoyl-réductase. Figure reproduite de la réf. 9 avec permission. Copyright 2013 – *Natural Product Reports*.

2.3 Des altérations génétiques à l'origine de huit nouvelles mycolactones

Comme évoqué dans le paragraphe 2.2.2, il existe des variantes de la mycolactone A/B qui ont été isolées de différentes souches humaines provenant de Malaisie, d'Afrique de l'Ouest, d'Australie, de Chine, du Japon ainsi que de pathogènes de grenouille et de poisson. Ces variantes, appelées mycolactone C, D, E, F, *dia*-F, S1 et S2, diffèrent les unes des autres uniquement par la nature de la chaîne inférieure C1'-C16' dont les structures sont récapitulées en **Figure 7**.^{38a,58,60,61} La biosynthèse de la chaîne inférieure étant contrôlée exclusivement par MLSB, ces variantes de mycolactones sont dues à des modifications du gène *mIsB* de pMUM001. Tout comme la mycolactone A/B, ces mycolactones se présentent elles aussi sous la forme d'un mélange d'au moins deux isomères géométriques au niveau de la chaîne pentaénique. Ce phénomène a été souligné par deux lettres dans la mycolactone A/B, cependant une seule lettre a été utilisée pour la nomenclature de ces dérivés (C, D, E, F, G, S).

2.3.1 La mycolactone C

La mycolactone C est un métabolite mineur de la souche *M. ulcerans* issue d'Afrique de l'Ouest et le composant principale de la souche Australienne.⁶¹ Isolée en 2003, des analyses par spectroscopie de masse haute résolution ont suggéré que cette mycolactone correspondait à une *déoxy*-mycolactone A/B. Des analyses supplémentaires par chromatographie en phase liquide, couplée à la spectroscopie de masse, ont permis au groupe de Spencer d'identifier la position C12' comme unique site de désoxygénation possible.⁵⁸ En 2004, Kishi a confirmé cette structure ainsi que la configuration de ses centres stéréogènes via la synthèse totale de cette toxine (voir **Figure 7**).⁶² Bien qu'également pathogène, la mycolactone C est bien moins virulente que la mycolactone A/B puisqu'elle possède un effet cytopathique sur les fibroblastes murins L929 qui est 15.5 fois inférieure, avec une dose létale 50 (LC₅₀, concentration d'une molécule à laquelle 50% des cellules cibles sont tuées) de 186 nM.⁶³

2.3.2 La mycolactone D

La mycolactone D est le composant principal de deux souches d'Asie collectée en 1980 au Japon et en 1997 en Chine. Isolée en 2003 par le groupe de Small, sa structure a été attribuée à un dérivé C2'-méthylé de mycolactone A/B par Leadlay.⁶¹ Cependant, la configuration absolue de cette toxine n'a pas encore été déterminée (voir **Figure 7**).

2.3.3 La mycolactone E et son métabolite mineur

La mycolactone E a été isolée d'une mycobactérie très proche de *M. ulcerans*, appelée à l'origine *M. Liflandii* et plus récemment *M. ulcerans ecovar Liflandii*,⁶⁴ qui a infecté une colonie de grenouilles tropicales, appelées *Xenopus tropicalis*, à l'université de Berkeley en Californie en 2001-2002.⁶⁵ Sa structure chimique a été, dans un premier temps, élucidée via des analyses MS/MS par Leadlay.^{66,67} Cette structure a été ensuite confirmée via la synthèse totale de cette toxine par le groupe de Kishi en 2008 (voir **Figure 7**).⁶⁸ La mycolactone E présente une chaîne inférieure plus courte en terme de nombre d'atomes de carbone, ainsi qu'un nombre d'insaturations et de fonction hydroxyles également plus faible. De plus, cette mycolactone réduite possède une activité cytopathique cent fois inférieur à celle de la mycolactone A/B.⁶⁷

Durant les expériences par spectroscopie de masse visant à élucider la structure de la mycolactone E, les laboratoires de Small et Leadlay ont tous deux remarqué la présence d'un métabolite mineur pour lequel les analyses MS/MS suggéraient un motif C11'-hydroxy, C13'-cétone au lieu du motif

C11',C13'-dihydroxy de la mycolactone E.⁶⁶ La structure de ce métabolite mineur a été également confirmée par Kishi via la synthèse totale en 2010 (voir **Figure 7**).⁶⁹

2.3.4 Les mycolactones F et *dia*-F

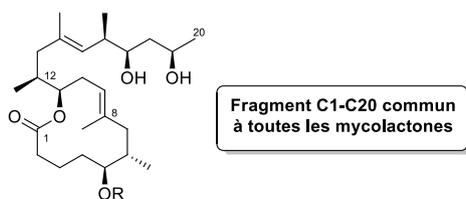
Les humains et les batraciens ne sont pas les seules cibles potentielles des mycolactones. En effet, il a été démontré que certaines mycolactones, produites par *M. marinum*, étaient capables d'infecter les poissons avec une distribution mondiale. Le premier cas de ce type d'infection a été rapporté par Colorni *et al.* en 1990. Cette maladie infectieuse a également été observée chez des espèces de poissons d'origine marine ou d'eau douce et même chez certaines espèces de tortue.⁷⁰ Des études, afin d'élucider la structure de l'agent infectieux, ont été réalisées par le groupe de Small sur plusieurs souches de mycobactérie, en particulier *M. marinum* DL240490, isolées de bars. Ainsi, des études par MS/MS, combinées à la chromatographie en phase inverse et à des études par RMN multidimensionnelles, ont permis d'identifier un nouveau type de mycolactones possédant une chaîne inférieure longue de seulement 14 carbones, et présentant le même nombre d'insaturations et de fonctions hydroxyles que la mycolactone E.⁷¹ Le groupe de Kishi a montré, via la synthèse totale de ces toxines en 2008, que la configuration absolue de la chaîne inférieure de la mycolactone F isolée de *D. labrax*, un poisson d'eau salée, était l'opposé de celle des chaînes inférieures des autres mycolactones (A/B, C D et E, voir **Figure 7**).⁷² D'autre part la mycolactone F infecte les poissons d'eau salée et possède un effet cytopathique 2,4 fois inférieur à celui de la mycolactone A/B, avec une LC₅₀ de 29 nM,⁶³ alors que la mycolactone *dia*-F infecte uniquement les poissons d'eau douce et possède un effet cytopathique 1000 fois inférieur à celui de la mycolactone A/B, résultat inattendu compte tenu de la stéréochimie inversée de la chaîne inférieure de la mycolactone F.⁷² Finalement, il est à noter que ces deux toxines (F et *dia*-F) ne peuvent survivre au-delà de 30 °C, limitant ainsi leur virulence chez l'homme.⁷¹

2.3.5 Les mycolactones S1 et S2

Comparé à l'Afrique, le Japon possède un nombre limité de cas avérés d'ulcère de Buruli.⁷³ En effet, depuis le premier cas rapporté en 1982 chez une patiente de dix-neuf ans, seulement trente-deux cas ont été signalés. Cette sous-espèce de *M. ulcerans* infectant le Japon a été nommée *shinshuense*.⁷⁴ A partir d'une culture de cette sous-espèce isolée en 2004, Kishi a découvert deux nouvelles mycolactones, appelée S1 et S2.⁷⁵ En utilisant la synthèse totale de ces toxines combinée à la spectroscopie de masse et des comparaisons de profils HPLC, il est parvenu, en 2012, à établir la structure de la mycolactone S1 comme étant une C15'-céto-mycolactone A/B et celle de la mycolactone S2 comme étant une C15'-céto,C14'-hydroxy-mycolactone A/B (voir **Figure 7**).

2.3.6 La mycolactone G

Finalement, La mycolactone G est la seule ayant été obtenue par des modifications du génome de *M. marinum* DL45, une mycobactérie produisant des mycolactones F. En effet, la mycolactone G a été obtenue par le groupe de Leadlay en 2007, alors qu'il tentait de biosynthétiser des mycolactones F C10'-hydroxylées.^{71b} Cependant et contrairement à ce qui était attendu, l'hydroxylation a eu lieu sur le méthyle en position C8' et non pas sur la position C10' visée, conduisant ainsi à une nouvelle mycolactone (voir **Figure 7**). La biosynthèse de cette nouvelle toxine, ainsi que celles de toutes les autres mycolactones (C-F) est décrite dans le paragraphe suivant.



Nom usuel	Elucidation complète de la structure	isolée de	Structure de la chaîne inférieure (R) C1'-Cn'
Mycolactone A/B	2001	pathogène humain (<i>M. ulcerans</i>)	
Mycolactone C	2003	pathogène humain (<i>M. ulcerans</i>)	
Mycolactone D	2003	pathogène humain (<i>M. ulcerans</i>)	
Mycolactone S1	2012	pathogène humain (<i>M. ulcerans subsp. shinshuense</i>)	
Mycolactone S2	2012	pathogène humain (<i>M. ulcerans subsp. shinshuense</i>)	
Mycolactone E	2008	pathogène de grenouille (<i>M. ulcerans ecovar Liflandii</i>)	
Mycolactone E (métabolite mineur)	2010	pathogène de grenouille (<i>M. ulcerans ecovar Liflandii</i>)	
Mycolactone F	2008	pathogène de poisson eau salée (<i>M. marinum M</i>)	
Mycolactone dia-F	2009	pathogène de poisson eau douce (<i>M. marinum M</i>)	
Mycolactone G	2007	<i>M. marinum</i> DL045 clonée avec MUP_053	

Figure 7 : Structure des différentes mycolactones (1999-2012).⁹ Figure adaptée de la réf. 9 avec permission. Copyright 2013 – *Natural Product Reports*.

2.3.7 Biosynthèse des mycolactones C-S2

L'origine de l'impressionnante diversité structurale des mycolactones réside dans le rôle majeur du gène *msbB* codant pour la polycétide synthase MLSB, responsable de la biosynthèse de la chaîne inférieure. Alors que MLSA1 et MLSA2, responsables de la synthèse du fragment C1-C20 commun à toutes les mycolactones, reste invariable quel que soit la souche analysée, MLSB possède une grande capacité de recombinaison sur ses gènes, pouvant conduire à la production de mycolactones dont uniquement la chaîne inférieure varie. La biosynthèse de ces différentes mycolactones est présentée en **Figure 8**.⁶⁰

Les souches de *M. ulcerans* produisant des mycolactones C présentent une déficience au niveau du gène MUP_53 codant pour la cytochrome P450 hydroxylase (Cyp140A7), impliquée dans l'étape finale d'hydroxylation de la position C12', qui conduit alors à la formation de C12'-déoxy mycolactones A/B.

Dans le cas des mycolactones D qui présentent un méthyle supplémentaire en position C2', l'origine de cette variation structurale provient du remplacement d'une acyltransférase de type I (portant un motif malonate) par une acyltransférase de type III (portant un motif méthylmalonate) dans le module 7 de MLSB.

Les mycolactones E et F sont issues d'une modification génétique plus importante que celles à l'origine de la production des mycolactones C et D. En effet, Stinear a montré que le génome de *M. ulcerans* *ecovar Liflandii* et *M. marinum* DL240490 possédaient des plasmides de virulence différents de celui de *M. ulcerans*.⁶⁰ Ainsi, le plasmide de *M. ulcerans* *ecovar Liflandii* responsable de la production des mycolactones E a été nommé pMUM002, et celui de *M. marinum* DL240490 à l'origine de la production des mycolactones F a été nommé pMUM003. L'absence du module 4 de *mlsB* chez ces deux plasmides est responsable la production de chaînes inférieure plus courtes (14 atomes de carbone) chez les mycolactones E et F. D'autre part, le gène Cyp140A7 est également absent chez pMUM002 et pMUM003, ce qui explique l'absence d'un groupe hydroxyle en position C10' chez ces deux mycolactones.^{60,64} De plus, il est important de noter qu'une unité propionate est présente sur le module de chargement du gène *mlsB* de pMUM002, conduisant à une terminaison éthyle de la mycolactone E au lieu du méthyle habituellement rencontrée chez les autres mycolactones. Enfin, l'inversion de configuration des centres stéréogènes C11' et C13' de la mycolactone F peut être expliquée par le remplacement de céto-réductases A par des céto-réductases B dans les modules 1 et 2 du gène *mlsB* de pMUM003.^{45g,58}

Finalement, la mycolactone G présentée dans le paragraphe précédent a été obtenue par le groupe de Leadlay en exprimant le gène Cyp140A7 chez *M. marinum* DL45, une mycobactérie produisant des mycolactones F.^{71b} L'expression de ce gène, responsable de l'hydroxylation finale de la position C12' de la mycolactone A/B, sur *M. marinum* DL45 qui en est déficiente avait pour but l'hydroxylation de la position C10'. Bien que des analyses LC-MS aient détecté la présence d'un atome d'oxygène supplémentaire sur cette mycolactone, des études supplémentaires ont montré que l'hydroxylation avait eu lieu sur le méthyle en position C8', contrairement à ce qui était attendu. Les auteurs ont attribué ce résultat à des altérations inattendues de la nature des interactions enzyme/substrat.

Outre l'impressionnante diversité structurale de ces toxines, les mycolactones possèdent également des effets biologiques remarquables ayant suscité l'intérêt de la communauté scientifique durant ces soixante dernières années.

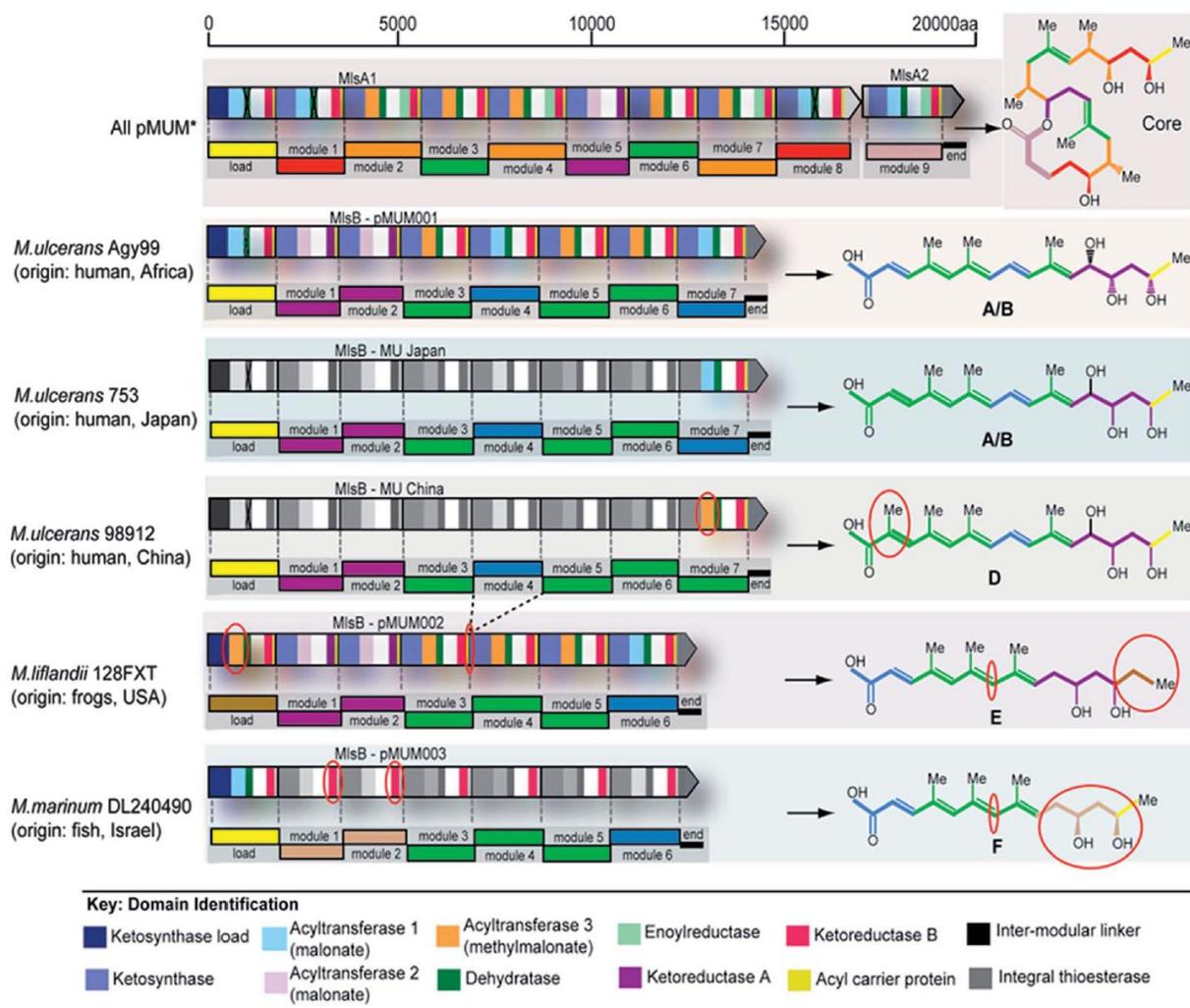


Figure 8 : Représentation schématique de la biosynthèse des différentes mycolactones par les plasmides pMUM001, pMUM002 et pMUM003.⁶⁰ * L'organisation de *mlsA1* et *mlsA2* est basée sur l'ensemble des pMUM. Figure reproduite de la réf. 60 avec permission. Copyright 2008 – BMC Genomics.

3. Les effets biologiques des mycolactones

Comme évoqué précédemment, l'infection par *M. ulcerans* se traduit par la formation d'ulcères indolores. La production de mycolactones par les MPM est à l'origine de ces impressionnants symptômes. Bien que le mode d'action exact des mycolactones soit toujours un domaine d'activité très intense à l'heure actuelle, deux effets biologiques principaux de ces toxines ont été identifiés dès 1974 : un effet cytopathique ainsi qu'un effet immunosuppresseur.^{35,76} Ces effets biologiques surprenants, induits par les mycolactones, ont été étudiés *in vitro* sur plusieurs types de cellules (fibroblastes murins L929, cellules adipeuses, kératinocytes, cellules du système inflammatoire) et également *in vivo* sur de petits animaux tels que les cochons d'inde.^{77,78}

3.1 L'effet cytopathique des mycolactones

Dès 1974, l'effet cytopathique de *M. ulcerans* a été démontré sur des fibroblastes murins L929. C'est seulement entre 1999 et 2003, que cet effet est quantifié à 20 nM (valeur de référence) par le groupe de Small sur ces mêmes cellules L929.^{35,61} L'incubation de fibroblastes murins L929 en présence de mycolactone A/B conduit à un ralentissement de la croissance cellulaire suivi d'un arrondissement

des cellules (90 à 100%) après 24 h. Ces dernières se détachent alors du support, s'en suit le phénomène d'apoptose (20 à 35 %) 48 h après le début de l'incubation.^{37,79,80} Des études récentes par cytométrie en flux ont permis d'estimer la LC₅₀ (concentration d'une molécule pour laquelle 50% des cellules cibles sont tuées) de la mycolactone A/B à 12 nM et l'IC₅₀ (concentration d'une molécule nécessaire pour inhiber à 50% une fonction biologique donnée) à 5 nM.⁶³ Ces analyses ont également permis de montrer que *M. ulcerans* bloque la croissance des cellules L929 en phase G₀/G₁ du cycle cellulaire.^{37,79,80} Le même effet a été observé avec la mycolactone A/B, cependant cet effet est réversible à des doses non cytotoxiques, lorsque la cellule n'est plus en contact avec la toxine. Dans le but de confirmer que cet effet biologique était dû aux mycolactones, un mutant de *M. ulcerans*, nommé tox⁻ mutant 1615 A, ne produisant pas de toxines a été testé sur des cellules L929 sans qu'aucun effet cytopathique n'ait été observé.³⁷ De plus l'injection de *M. ulcerans* et de mycolactones à des cochons d'inde conduit à la formation de lésions similaires à celles observées chez les patients atteints de la maladie dans les deux cas.^{79,80} Cependant, l'effet cytopathique des mycolactones chez les patients semble être dépendant de la concentration de la toxine. En effet, au centre de la lésion, une nécrose avec destruction des tissus adipeux est observée de façon prédominante.⁸¹ Au contraire, une concentration plus faible de la toxine conduit à la prédominance du phénomène d'apoptose à la périphérie de la lésion. De plus et comme évoqué précédemment, ces lésions peuvent se former à distance du site d'infection, mettant en évidence un caractère diffus de la toxine.

3.2 Localisation cellulaire des mycolactones

La localisation cellulaire de la toxine a été étudiée, dans un premier temps, par Small en 2003,⁸² et plus récemment par Blanchard en 2011⁸³ via des analogues fluorescents de mycolactones, obtenus en quelques étapes à partir de la toxine extraite de culture de *M. ulcerans* et par synthèse totale respectivement (**Figure 9**, la synthèse et l'évaluation biologique de ces dérivés fluorescents seront détaillées en partie 1.3 et 1.4 du chapitre 2). Bien que l'effet cytopathique du dérivé fluorescent de Small ne soit que de 130 nM sur les cellules L929 (soit 6.5 fois moins que la mycolactone A/B), il a permis de prouver que la toxine rentrait par diffusion passive au travers de la membrane plasmique et restait localisé uniquement dans le cytoplasme des cellules, sans entrer dans le noyau. Des résultats similaires ont été obtenus par incubation de cellules épithéliales ou de lymphocytes humains avec une mycolactone A/B enrichie en ¹⁴C, étayant ainsi l'hypothèse d'une cible biologique cytoplasmique.^{43b}

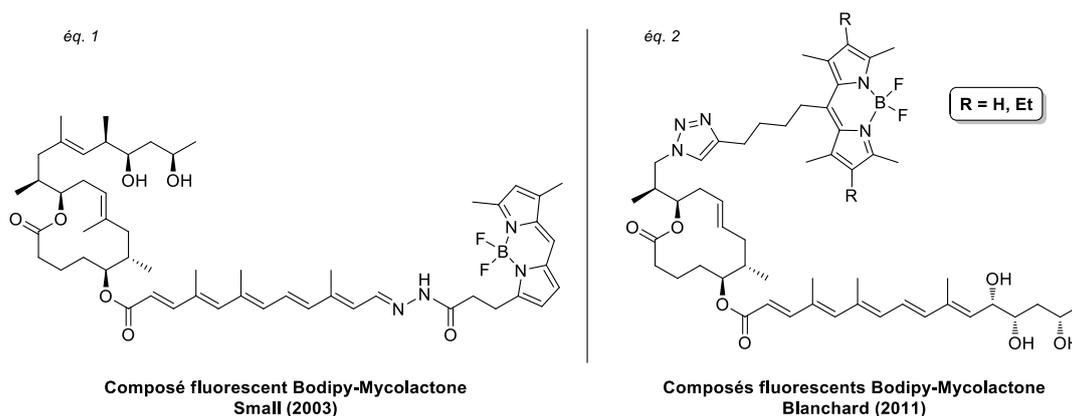


Figure 9 : Structure des analogues fluorescents Bodipy-Mycolactone par Small⁸² et Blanchard⁸³.

Des études par coloration de l'actine ont également été réalisées afin de mettre en évidence un lien entre des éventuelles perturbations de cette dernière avec la présence de mycolactones. Cependant, l'absence de co-localisation entre l'actine colorée et les analogues fluorescents de mycolactone ont démontré que ces derniers n'avaient pas d'action directe sur l'actine. Cependant, ce

résultat de Small doit être mis en perspective avec la découverte récente d'une cible biologique des mycolactones : la famille de protéines du syndrome de Wiskott-Aldrich, une famille essentielle au maintien de la dynamique du cytosquelette.⁸⁴ Ce dernier point sera discuté plus en détail dans la partie 3.4.

3.3 L'effet immunosuppresseur des mycolactones

L'effet immunosuppresseur des mycolactones a été mis en évidence dès 1988, sans pour autant que le rôle exact de ces toxines n'ait pu être élucidé.^{76b} Une des questions principales faisant toujours débat est de savoir si l'immunosuppression induite par les mycolactones est locale ou systémique.⁸⁵

Il existe deux types de réponses immunitaires qu'un organisme vivant peut mettre en place pour faire face à un pathogène : la réponse immunitaire humorale et la réponse immunitaire cellulaire. Cette dernière se divise en deux types : l'immunité innée qui fournit une réponse non spécifique mais immédiate à une infection donnée (ex : macrophages, cellules dendritiques), et l'immunité adaptative qui procure une réponse spécifique mais qui, de ce fait, est beaucoup plus lente à se mettre en place (ex : lymphocytes). Au cours d'une réponse immunitaire, l'organisme fait prédominer la réponse la plus adaptée en fonction du type d'antigène à éliminer.

L'immunité innée est alors la première des défenses de l'organisme à être touchée par l'infection à *M. ulcerans*. En effet, la première étape de l'infection semble être la phagocytose de *M. ulcerans* par les macrophages, ces derniers étant le premier rempart de l'immunité innée (**Figure 10**).⁸⁶ Cette première étape est suivie d'une inhibition progressive de l'activité phagocytaire qui coïncide avec la production de la toxine, mettant en évidence l'existence d'une phase de croissance intra-macrophage de la mycobactérie. Les seconds acteurs de l'immunité innée touchés par l'infection sont les cellules dendritiques. Ces dernières sont des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et sont activées lorsqu'un pathogène est phagocyté et que des antigènes sont synthétisés. Par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), les cellules dendritiques sont capables de présenter les antigènes, synthétisés après phagocytose, aux lymphocytes, et sont donc des éléments clés de la réponse immunitaire à l'interface entre immunité innée et immunité adaptative. En présence de mycolactones, les cellules dendritiques ne sont plus capables de produire les signaux chimiotactiques de la réponse immunitaire, et ce même à des concentrations non cytotoxiques de la toxine.⁸⁷ De plus, en présence de la mycolactone A/B, la migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques semble être bloquée et le recrutement de cellules inflammatoires vers le site d'infection est également limité, expliquant ainsi le manque de réponse inflammatoire lors de l'infection par *M. ulcerans*.

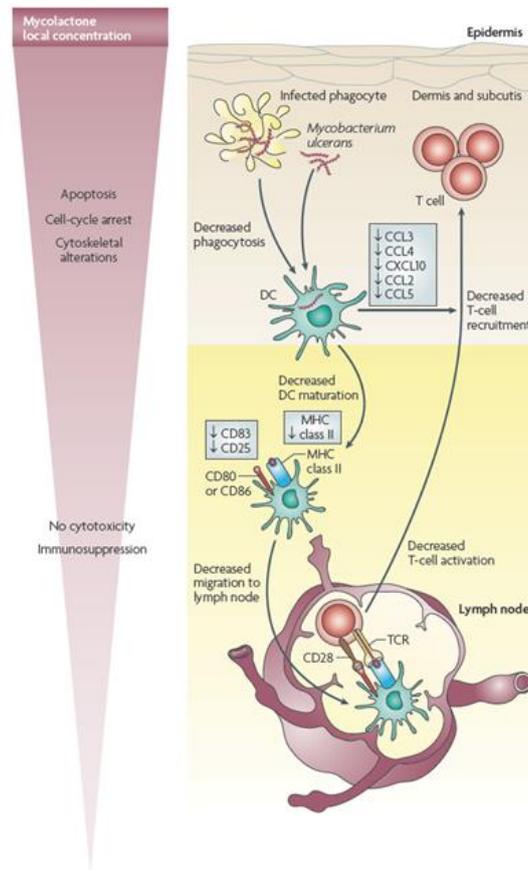


Figure 10 : Représentation schématique des mécanismes biologiques entraînant les effets cytopathiques et immunosuppresseurs des mycolactones.^{29d} Figure reproduite de la réf. 29d avec permission. Copyright 2009 - Nature.

La réponse immunitaire primaire semble être activée au stade de la formation des lésions. Cette première activation de l'immunité adaptative a été démontrée par la modification du niveau d'ARNm dans de nombreuses cytokines (TNF, IL-2, IL-10, IFN- γ ...).⁸⁸ Ces dernières étant des substances solubles de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes T, et agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction. Il existe deux types principaux de lymphocytes T : les lymphocytes T CD4⁺, appelés T-helper (Th), et les lymphocytes CD8⁺, appelés T-cytotoxiques (Tc) qui se différencient après contact avec un antigène. Les lymphocytes Th peuvent également être divisés en deux sous-populations selon leur profil de sécrétion cytokinique : les Th1 et les Th2 qui peuvent chacun orienter de façon différente la réponse immunitaire, on parle alors de balance Th1/Th2. Quand les lymphocytes Th1 prédominent, la réponse immunitaire est orientée vers une immunité adaptative avec production de cellules Tc en grand nombre, alors que quand les Th2 prédominent, la réponse immunitaire est dirigée vers une immunité humorale avec différenciation des lymphocytes B et production d'anticorps en grande quantité.

De manière générale pour une infection mycobactérienne, une immunité adaptative de type Th1 avec une production élevée de IFN- γ est nécessaire pour faire face. Cependant et dans le cas particulier de l'infection par *M. ulcerans*, une modification de la balance Th1/Th2 est observée. Quand la maladie est au stade de nodules, la réponse Th1 semble prédominer avec une production importante d'IFN- γ et d'IL-2 ainsi qu'une faible concentration d'IL-10.^{88c} Au stade de lésions ulcérales, la production des cytokines TGF- β et IL-10 est élevée et une inversion vers la réponse de type Th2 est observée avec diminution du niveau d'IFN- γ .⁸⁹ Il est important de noter que le niveau d'IFN- γ redevient normal après excision des lésions par chirurgie, indiquant que l'effet immunosuppresseur n'est pas la conséquence d'un défaut génétique dans les cellules T mais est plutôt dû à la présence de *M. ulcerans*.^{29d,90} De plus,

les cytokines produits par la réponse Th1 inhibent les lymphocytes Th2 et *vice-versa*, mettant en évidence l'importance de la balance Th1/Th2 pour l'élimination de *M. ulcerans*. La réponse Th1 peut également être favorisée via la vaccination BCG, expliquant ainsi son rôle préventif.⁹¹ De manière générale, la mycolactone A/B inhibe la production d'IL-2 et d'IFN- γ par cellules T, l'IL-2 permettant aux lymphocytes T ayant reconnu un même antigène de se diviser et de proliférer, cette inhibition par les mycolactones entraîne donc une diminution de la réponse immunitaire.^{43,92a}

La mycolactone A/B est également capable de bloquer la migration des cellules T vers les ganglions lymphatiques périphériques (PLNs) avec réduction de l'expression du récepteur L-selectine (CD62-L), ce dernier étant une molécule d'adhésion cellulaire présente chez les lymphocytes leur permettant de migrer.⁹³

Finalement, la mycolactone A/B est également capable de stimuler l'activité d'une kinase de la famille des Src,⁹⁴ appelée Lck (lymphocyte-specific protein tyrosine kinase). Cette kinase, présente sur les lymphocytes, peut phosphoryler les résidus tyrosine de certaines protéines impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires de ces lymphocytes. La mycolactone A/B hyperactive donc la Lck en la relocalisant vers des micro-domaines de la membrane plasmique appelés les « lipides rafts ». Cette activation engendre une cascade de signalisation dans les lymphocytes T qui diminue l'expression des récepteurs des cellules T (TCR), ces derniers permettant de reconnaître les antigènes présentés par les CPA, et active la Phosphoinositide phospholipase C (PLC- γ 1), impliquant une diminution du niveau de calcium intracellulaire.⁹⁵ Ces deux mécanismes biologiques induits par la mycolactone A/B contribuent à l'inactivation fonctionnelle des lymphocytes T et peuvent contribuer à l'apoptose des cellules.

3.4 Avancées récentes dans la compréhension mécanistique de l'ulcère de Buruli

Un point particulièrement intéressant dans la biologie de *M. ulcerans* est la cytotoxicité induite par la mycolactone A/B, et plus particulièrement, le réarrangement du cytosquelette intervenant dans le processus conduisant à la mort cellulaire. Ce lien évident entre la toxine et une potentielle cible biologique a poussé la communauté scientifique à orienter les recherches vers un récepteur impliqué dans la régulation de la dynamique du cytosquelette. Suivant cette direction, l'équipe de Demangel rapporte la première cible biologique des mycolactones en 2013 : WASP (Wiskott-Aldrich Syndrome protein) et N-WASP (neural-Wiskott-Aldrich Syndrome protein), d'importants régulateurs de la polymérisation de l'actine impliquée dans la motilité cellulaire.^{84,92} D'autre part, le groupe de Simmonds met en évidence, en 2014, un point clé du mécanisme d'action des mycolactones : l'inhibition de la translocation des protéines dans le réticulum endoplasmique.⁹⁶ Enfin, les groupes de Marsollier et Brodin ont identifié, courant 2014, une nouvelle cible biologique des mycolactones : un récepteur de l'angiotensine II.⁹⁷ Ces points clés de la compréhension mécanistique de l'ulcère de Buruli sont développés dans les paragraphes suivants.

3.4.1 WASP et N-WASP, cibles biologiques des mycolactones

Les protéines WASP (502 acides aminés) et N-WASP (505 acides aminés) ont été découvertes en 1994⁹⁸ et 1996⁹⁹ respectivement. Alors que WASP est uniquement exprimée dans les cellules hématopoïétiques, N-WASP, plus ubiquitaire est exprimé dans un plus grand nombre de tissus. A l'état inactif, WASP et N-WASP sont repliées sur elles-mêmes (**Figure 11**).¹⁰⁰ Cet état de repliement est dû à une interaction intramoléculaire entre le domaine C-terminal verprolin-cofilin-acidic (VCA) et le complexe de la région GTPase Binding Domain (GDB) et Cdc42/Rac Interactive Binding (CRIB). Après activation du domaine N-terminal (WH1) par un stimulus approprié, WASP et N-WASP se déplient et

le domaine VCA active le complexe ARP2/3, un nucléateur crucial de l'actine, qui induit alors la polymérisation de l'actine.

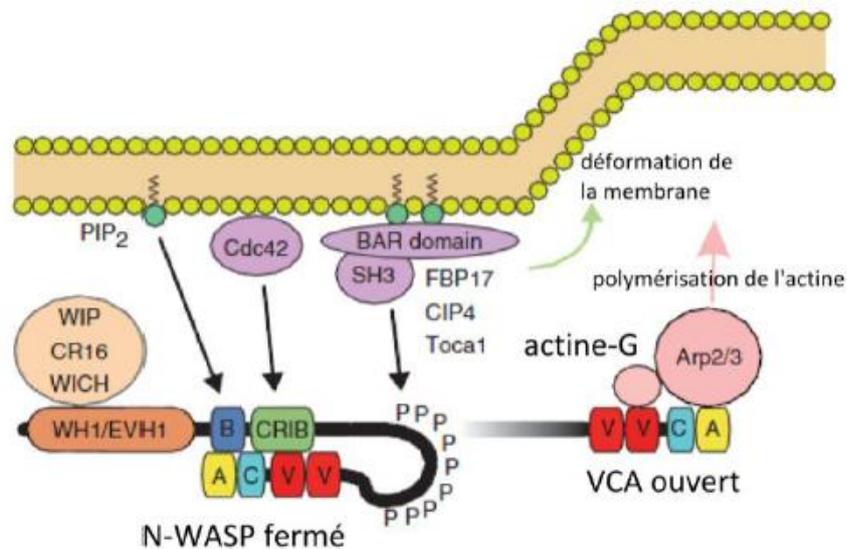


Figure 11 : Mécanisme d'activation de WASp et N-WASP.¹⁰⁰ Figure reproduite de la réf. 100 avec permission. Copyright 2009 – *Genome Biology*.

Il a été démontré que la mycolactone A/B est un activateur de WASP et N-WASP cent fois plus puissant que CDC42, principal régulateur *in vivo* de ces protéines.^{92a} En présence de la toxine dans le milieu cellulaire, les protéines WASP et N-WASP sont activées de manière constante et conduisent à une polymérisation anarchique des filaments d'actine, conduisant à un réarrangement très rapide du cytosquelette. Il est important de noter que la mycolactone A/B est également la première molécule non protéique capable d'interagir avec WASP et N-WASP, soulignant à nouveau les caractéristiques uniques de ce polycétide. De plus, des études concernant l'effet de la mycolactone sur la viabilité de cellules épithéliales ont démontré que la liaison de la toxine à N-WASP affecte l'adhésion, mais aussi la vitesse de migration et le sens de direction de ces cellules. Ces résultats ont permis de mettre au point le premier mécanisme moléculaire impliqué dans l'infection par *M. ulcerans* : il débute avec un amincissement de l'épiderme, puis conduit à l'apoptose qui entraîne alors la rupture de l'épiderme, établissant une première explication à l'apparition d'ulcères cutanés lors de l'infection par *M. ulcerans*.

Les analogues fluorescents de mycolactones préparés par le groupe de Blanchard,⁸³ et présentés en partie 3.2, ont été utilisés par le groupe de Demangel pour des études de microscopie par immunofluorescence (**Figure 12**).⁸⁴ Dans un premier temps, des cellules Jurkat ont été incubées avec ces analogues fluorescents ayant une activité biologique similaire à la toxine naturelle (en vert, cadre (1)). De la même façon, ces cellules ont été incubées avec du 4',6'-diamidino-2-phénylindole (DAPI), une molécule fluorescente capable de se lier aux bases adénine (A) et thymine (T) de l'ADN, permettant de colorer le noyau des cellules (en bleu clair, cadre (2)). Il est important de noter que la comparaison de ces deux clichés a permis de confirmer que la toxine ne pénétrait pas dans le noyau cellulaire et restait localisée dans le cytoplasme comme détaillé en paragraphe 3.2. D'autre part, des cellules Jurkat ont été incubées avec la forme active de WASP marquée (en mauve, cadre (3)) et avec le complexe Arp2/3 marqué (en rouge, cadre (5)). Le cliché obtenu avec les Bodipy-mycolactones a ensuite été comparé avec le cliché de la forme active de WASP (cadre (4)) et avec le cliché de Arp2/3 (cadre (6)). Une co-localisation limitée mais significative entre les Bodipy-mycolactones et la forme active de WASP marquée après 1 h a été observée. De plus, l'augmentation de la concentration en complexe ARP2/3, activé par N-WASP, dans la zone périnucléaire de cellules épithéliales exposées à la mycolactone A/B, a clairement démontré la capacité de cette toxine à activer ARP2/3 via N-WASP.⁸⁴

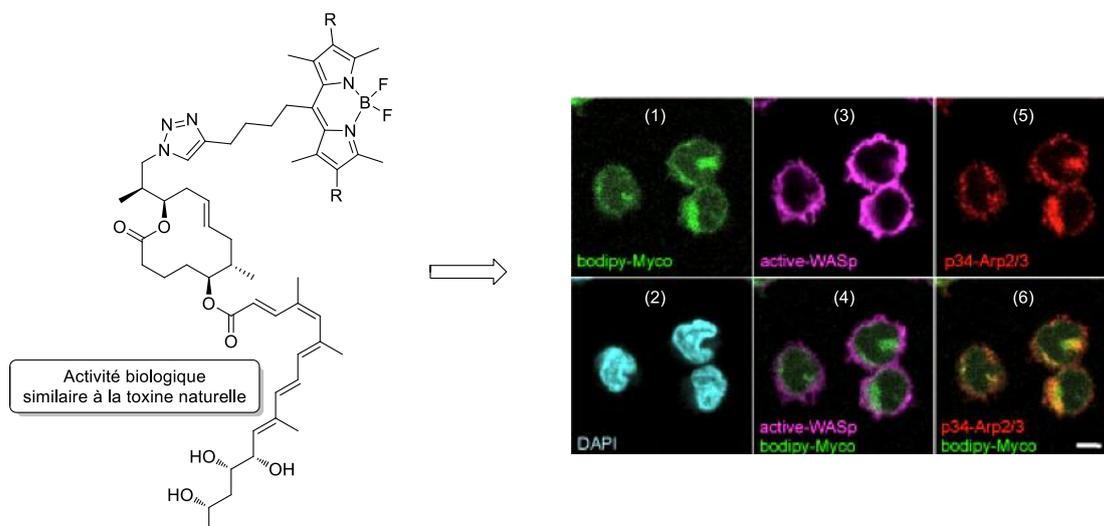


Figure 12 : Identification de WASP et *N*-WASP en tant que cibles protéiques des mycolactones.⁸⁴ Figure adaptée de la réf. 84 avec permission. Copyright 2013 – *The Journal of Clinical Investigations*.

3.4.2 Inhibition de la translocation des protéines dans le réticulum endoplasmique

L'activation de WASP et *N*-WASP n'est pas la seule cause mécanistique des effets pathogènes des mycolactones, ces dernières interviennent également sur un phénomène biologique appelé translocation des protéines.⁹⁶ La translocation des protéines est un mode de transport de ces dernières leur permettant de traverser les membranes sans modifier le contenu cellulaire et risquer de perturber les fonctions essentielles de la cellule. Ce phénomène biologique est essentiel pour que les protéines y ayant recours puissent assurer leur fonction.

Début 2014, le groupe de Simmonds a démontré que les mycolactones inhibaient la translocation des protéines, notamment plusieurs cytokines telles que TNF, IL-6 et Cox-2, qui transitent à travers le réticulum endoplasmique, sans endommager la structure de ce dernier.⁹⁶ Cette découverte a mis en évidence un nouveau mode d'action des mycolactones, expliquant ainsi plusieurs des activités pathologiques de l'ulcère de Buruli, notamment le déficit en cytokines innées, la perte de récepteurs membranaires et de cellules T qui sont l'origine de cette infection.

Une découverte significative a également été rapportée courant 2014 par les groupes de Marsollier et Brodin,⁹⁷ et est développée dans le paragraphe suivant.

3.4.3 Le récepteur de l'angiotensine II, une nouvelle cible biologique des mycolactones

Un autre point ayant suscité la curiosité des scientifiques est l'absence de douleur accompagnant les lésions provoquées par l'ulcère de Buruli. Ce phénomène analgésique a été, dans un premier temps, attribué à la destruction des cellules nerveuses par la mycolactone A/B. Cependant cette hypothèse n'était pas cohérente avec le fait que les dommages nerveux sont observés dans les derniers stades de la maladie, alors que l'absence de douleur est remarquée dès les stades précoces. Cette contradiction a poussé les groupes de Marsollier et Brodin à étudier ce phénomène.

A travers des études réalisées sur des souris modèles, Marsollier et Brodin ont démontré que cette analgésie était due à l'activation d'un récepteur de l'angiotensine II (**Figure 13**).⁹⁷ En se liant au récepteur de l'angiotensine II (AT₂R), la mycolactone A/B induit une cascade de signalisation menant à

l'activation de la phospholipase A2 (PLA₂), une enzyme faisant partie de la classe des hydrolases. Cette dernière induit ensuite la synthèse d'acide arachidonique (AA), un acide gras présent dans les phospholipides constituant les membranes cellulaires. L'acide arachidonique est ensuite métabolisé en prostaglandine E2 (PGE2), un autre acide gras jouant un rôle dans l'inflammation, conduisant à l'ouverture du canal TRAAK (TWIK-related arachidonic acid-stimulated K⁺), un important canal ionique du système nerveux. Cette hyperpolarisation des neurones, potassium-dépendante, serait alors à l'origine de l'effet analgésique de la mycolactone A/B, bien que cette hypothèse soit encore soumise à débat (Danser, *Cell*, 2014).

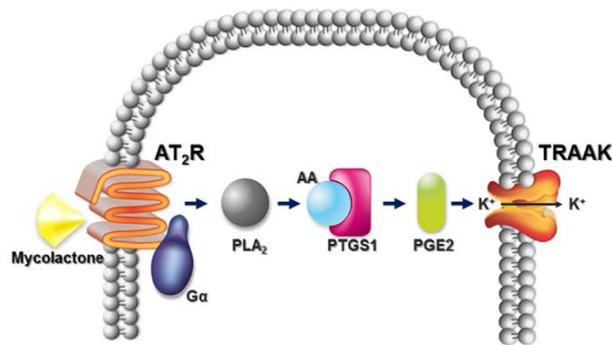


Figure 13 : Modèle de la cascade signalétique induite par la mycolactone A/B.⁹⁷ Figure reproduite de la réf. 97 avec permission. Copyright 2014 – *Cell*.

Ces nouvelles avancées, et notamment, la découverte de WASP et *N*-WASP en tant que cible biologique des mycolactones ouvrent de nouveaux horizons pour la compréhension du mécanisme d'action complet de la toxine ainsi que la découverte de nouvelles méthodes de diagnostic et/ou de traitements spécifiques.

Cependant, la biologie n'est pas le seul domaine scientifique ayant été stimulé par l'ulcère de Buruli. En effet, la structure atypique de la mycolactone A/B a fortement intrigué la communauté chimique. De plus, la difficulté rencontrée par les biologistes pour obtenir cette toxine à partir de cultures de *M. ulcerans*, a poussé la communauté des chimistes à développer un accès synthétique à cette toxine. Les efforts de synthèse réalisés dans cette optique sont développés dans le sous-chapitre suivant.

4. Synthèses totales de la mycolactone A/B

Depuis la découverte de la structure chimique de la mycolactone A/B en 1999 par Small³⁷, de nombreux groupes de recherche ont rapporté la synthèse totale et/ou partielle des différentes mycolactones dans le but premier d'élucider leurs structures, puis pour alimenter les tests et les recherches biologiques, notamment du fait de la difficulté d'obtenir la toxine pure à partir de cultures mycobactériennes. Dans cette optique, Kishi rapporte en 2001 la synthèse du fragment C1-C20 des mycolactones ainsi que la synthèse de composés modèles des chaînes supérieure et inférieure de la mycolactone A/B qu'il utilise pour déterminer la stéréochimie de la toxine naturelle.^{42,101} Cette étude pionnière est suivie par de nombreuses synthèses totales de la mycolactone A/B : trois générations par Kishi en 2002,¹⁰² 2007¹⁰³ et 2010,¹⁰⁴ une par Negishi en 2011¹⁰⁵ et une par Altmann en 2011¹⁰⁶ également.

Le travail développé dans ce manuscrit se focalise sur la synthèse d'analogues de la mycolactone A/B en vue de leurs évaluations biologiques pour améliorer la compréhension du mécanisme d'action de la toxine. La mycolactone A/B étant, d'un point de vue biologique, la plus active de ces toxines,

seules les synthèses totales de cette dernière seront présentées dans ce sous-chapitre. Cependant, il est important de noter ici que des synthèses partielles : de la chaîne inférieure C1'-C16' ont été rapportées par Gurjar en 2001¹⁰⁷ et par Minnaard et Feringa en 2005,¹⁰⁸ du fragment macrolactonique C1-C20 ont été développée par Burkart en 2006 et 2010.¹⁰⁹ De plus entre 2004 et 2012, Kishi a publié de façon consécutives la synthèse des mycolactones C (2004),⁶² E,⁶⁸ F,⁷² et *dia*-F (2008),⁷² du métabolite mineur de E (2010)⁶⁹ et des mycolactones S1 et S2 (2012).⁷⁵ Cependant, les synthèses partielles de la mycolactone A/B et la synthèse totale des autres mycolactones (C, D, E et son métabolite mineur, F, *dia*-F, S1 et S2) ne seront pas présentées.

4.1 Vue d'ensemble des différentes synthèses totales de la mycolactone A/B

L'élucidation de la structure bidimensionnelle de la mycolactone A/B par Small³⁷ est rapidement suivie par la détermination de la stéréochimie complète de la toxine par Kishi via la base de données RMN universelle qu'il a mise au point.¹⁰¹ Kishi publie dans un premier temps la stéréochimie du fragment C1-C20 de la toxine,^{42a} suivi quelques mois plus tard de la stéréochimie du fragment C1'-C16',^{42b} puis de trois générations de synthèses totales entre 2002 et 2010.¹⁰²⁻¹⁰⁴ En 2011, les groupes de Negishi¹⁰⁵ et Altmann¹⁰⁶ rapportent également chacun une synthèse totale de la toxine faisant intervenir de nouvelles disconnections.

Les principales disconnections utilisées dans les stratégies de synthèse des trois groupes sont récapitulées en **Schéma 1**. Dans les trois cas, l'obtention de la mycolactone A/B repose sur une étape finale d'estérification de la fonction alcool en position C5 du composé **1** avec un acide carboxylique tel que **2** (éq. 1). Si cette étape finale est commune aux trois synthèses, chaque groupe a développé des disconnections différentes pour le fragment macrolactonique C1-C20 **3** (éqs. 2 à 4). Dans un premier temps, Kishi forge la liaison σ C13-C14 via un couplage croisé pallado-catalysé entre l'iodure vinylique C14-C20 correspondant et l'iodure d'alkyle obtenu par estérification du séco-acide **4** (éq. 2). Ce dernier est obtenu par formation de la liaison σ C7-C8 via un second couplage croisé entre les précurseurs **5** et **6**. Contrairement à Kishi, Negishi envisage l'obtention de la macrolactone C1-C20 **3** par estérification du séco-acide **7** portant déjà la chaîne supérieure (éq. 3). Ce dernier provient alors de la construction de la liaison σ C9-C10 via l'ouverture de l'époxyde **8** par le vinyl alane **9**. Enfin, Altmann obtient le fragment C1-C20 **3** par création de la liaison σ C13-C14 via un couplage croisé pallado-catalysé entre l'iodure vinylique C14-C20 correspondant et le dérivé C13-iodé de la macrolactone **10** (éq. 4). Contrairement à Kishi, Altmann réalise la cyclisation en créant la liaison π C8-C9 par métathèse cyclisante du diène **11**, après estérification. Finalement, deux approches sont développées pour l'obtention de la chaîne inférieure **2** (éqs. 5 et 6). Alors que Kishi et Altmann construisent la liaison π C8'-C9' via une réaction de type HWE entre le phosphonate **12** et l'aldéhyde **13** (éq. 5), Negishi envisage l'obtention de **2** par création de la liaison σ C7'-C8' via un couplage croisé entre les iodures vinyliques **14** et **15** (éq. 5).

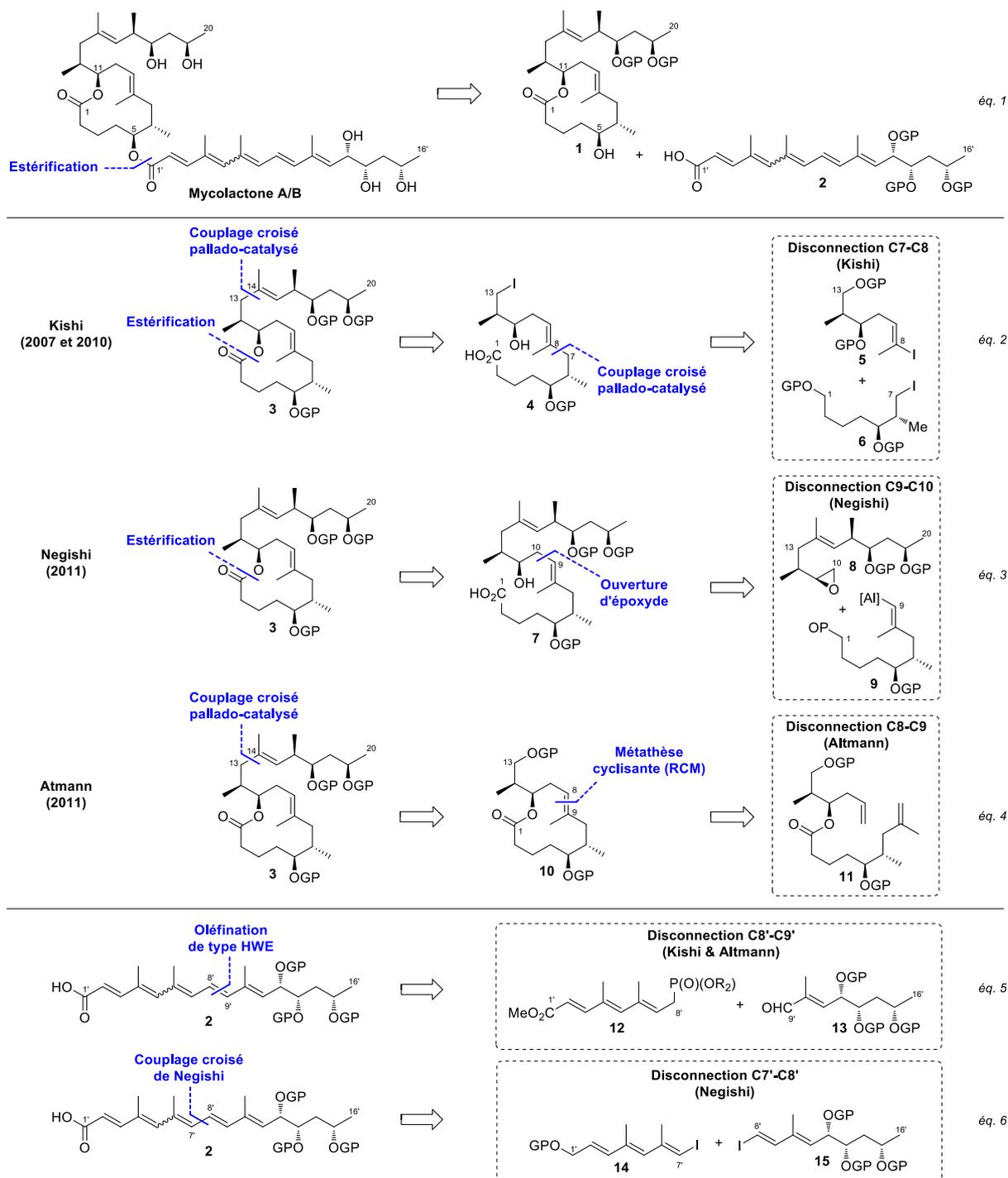


Schéma 1 : Vue d'ensemble des stratégies de synthèse de Kishi (2007 et 2010), Negishi (2011) et Altmann (2011) pour la synthèse totale de la mycolactone A/B.⁹ Schéma adapté de la réf. 9 avec permission. Copyright 2013 – *Natural Product Reports*.

Ces différentes voies de synthèse vont maintenant être discutée par ordre chronologique en commençant par la synthèse ayant permis à Kishi de déterminer clairement la stéréochimie de la mycolactone A/B en 2001.

4.2 Synthèses totales de la mycolactone A/B par Kishi

4.2.1 Détermination de la stéréochimie de la mycolactone A/B par Kishi (2001)⁴²

Suite à l'élucidation de la structure bidimensionnelle de la mycolactone A/B par Small en 1999,³⁷ Kishi a mis en place une voie de synthèse pour l'obtention de composés modèles du fragment supérieur C13-C20 (**Figure 14**, cadre (1)), de différents stéréoisomères du fragment C1-C20 (cadre (2)) et de composés modèles du fragment C7'-C16' (cadre (3)), dans le but de comparer les déplacements chimiques en RMN ¹H et ¹³C de ces composés modèles/stéréoisomères avec ceux de la mycolactone A/B naturelle pour déterminer la stéréochimie exacte de cette dernière.

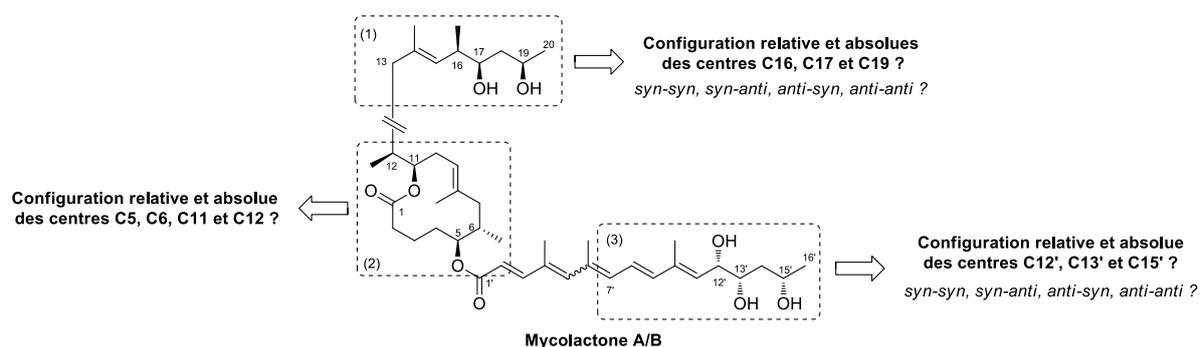


Figure 14 : Stratégie développée par Kishi pour la détermination de la stéréochimie de la mycolactone A/B.

Seules les synthèses des fragments possédant la stéréochimie correcte de la mycolactone A/B seront présentées dans les paragraphes suivants.

4.2.1.1 Synthèse de composés modèles du fragment C13-C20 (cadre (1))

Les composés modèles du fragment C13-C20 sont obtenus à partir du (*R*)-3-hydroxybutyrate d'éthyle **16**, permettant ainsi de fixer la configuration du centre C19 (**Schéma 2**). Après protection de la fonction alcool et réduction de l'ester, l'aldéhyde obtenu est soumis à une réaction de crotylboration asymétrique de Brown¹¹⁰ menant à l'alcool **17**. Une séquence de protection de l'alcool, ozonolyse, oléfination de Wittig, réduction et déprotection conduit alors au triol **18a** dont les centres stéréogènes C16, C17 et C19 possèdent une configuration relative *syn-syn*. Cette séquence est alors répétée à partir de l'étape de crotylboration asymétrique. En jouant sur la nature du crotylborane (*Z* ou *E*) et de l'*lpc*₂BOMe (+ ou -) utilisé, trois autres diastéréoisomères **18b** (*anti-syn*), **18c** (*anti-anti*), **18d** (*syn-anti*) sont alors obtenus. La comparaison des déplacements chimiques en RMN ¹H et ¹³C de ces quatre diastéréoisomères avec ceux de la mycolactone A/B naturelle permet de déterminer la configuration relative *syn-syn* des centres C16, C17 et C19 de la toxine.

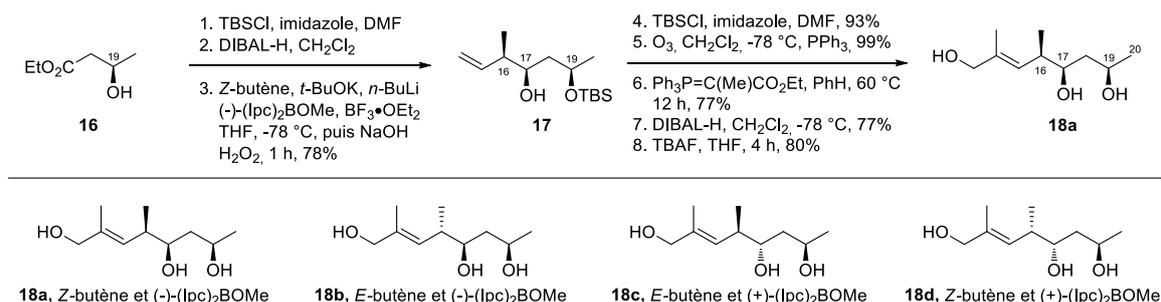


Schéma 2 : Synthèse de composés modèles du fragment C13-C20 de la mycolactone A/B pour la détermination de la stéréochimie des centre C16, C17 et C19.

4.2.1.2 Synthèse des diastéréoisomères du fragment C1-C20 (cadre (2))

Les diastéréoisomères du fragment C1-C20 de la mycolactone A/B sont préparés via les disconnections présentées dans la rétrosynthèse **Schéma 3**. Le fragment C1-C20 est obtenu par un couplage croisé de Negishi pour former la liaison σ C13-C14, à partir des précurseurs **20** et **21**. Alors que l'iodure vinylique C14-C20 **21** est synthétisé de façon similaire aux composés modèles précédents (voir **Schéma 2**), l'iodure d'alkyle C1-C13 **20** est obtenu par un second couplage croisé de Negishi pour forger la liaison σ C7-C8, conduisant aux dérivés iodés C8-C13 **22** et C1-C7 **23**.

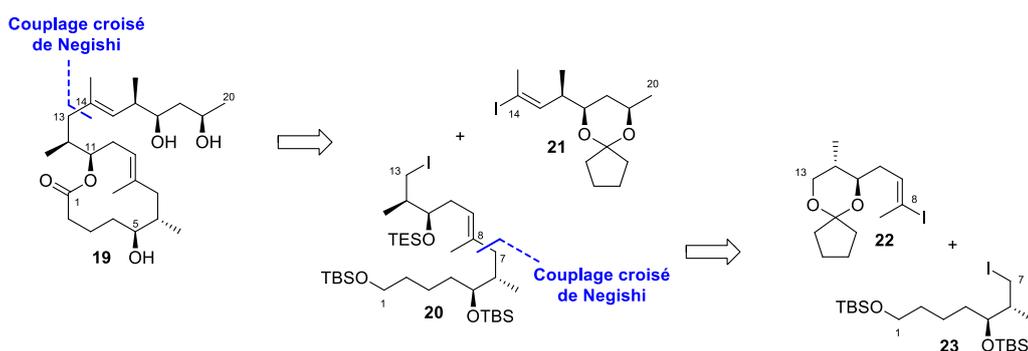


Schéma 3 : Rétrosynthèse développée par Kishi pour l'obtention des diastéréoisomères du fragment C1-C20 de la mycolactone A/B (2001).

La synthèse du fragment C1-C7 **23** débute par la réaction de crotylboration de Brown de l'aldéhyde **24** permettant de contrôler la stéréochimie des centres C5 et C6 (**Schéma 4**). La fonction alcool nouvellement formée est protégée et quelques transformations chimiques supplémentaires délivrent l'iodure d'alkyle **23**, précurseur du premier couplage de Negishi.

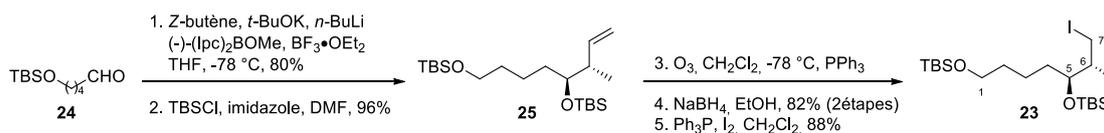


Schéma 4 : Synthèse du fragment C1-C7 (2001).

Kishi se concentre ensuite sur la synthèse du second précurseur de couplage **22**. Ce dernier est préparé à partir l'éther silylé **26** (**Schéma 5**). Après époxydation de l'oléfine terminale, l'époxyde formé est ouvert par le propynyllithium, le diol 1,3 formé est protégé, et le mélange diastéréoisomérique d'alcynes **27-anti**/**27-syn** résultant est engagé dans une réaction d'hydrozirconation de Schwartz¹¹¹ pour conduire à l'iodure vinylique **22**.

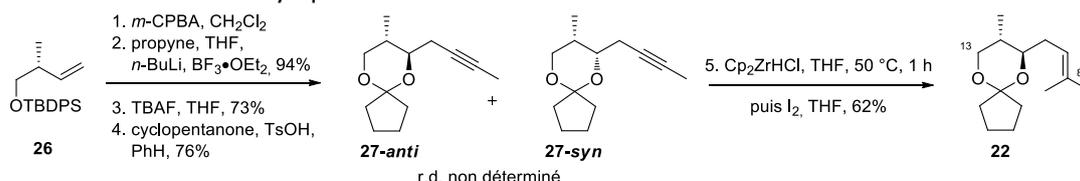


Schéma 5 : Synthèse du fragment C8-C13 (2001).

Le couplage des dérivés iodés **22** et **23** dans les conditions de Negishi¹¹² fournit le composé **28** qui, après quelques transformations classiques, permet d'accéder au précurseur du second couplage croisé **20** (Schéma 6).

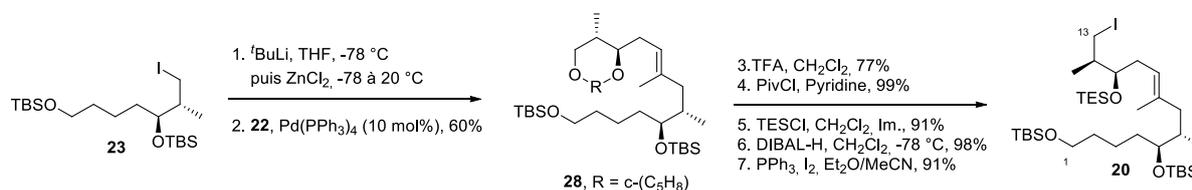


Schéma 6 : Couplage des fragments C1-C7 et C8-C13 (2001).

La synthèse du fragment C14-C20 **21** débute à partir du diol monoprotégé **17** obtenu précédemment (voir Schéma 2). Après quelques transformations classiques, l'aldéhyde **29** obtenu subit une homologation de Seyferth-Gilbert.¹¹³ L'alcyne résultant est alors engagé dans une réaction d'hydrozirconation de Schwartz, suivie d'une iodolyse pour donner le dernier précurseur de couplage **21** (Schéma 7).

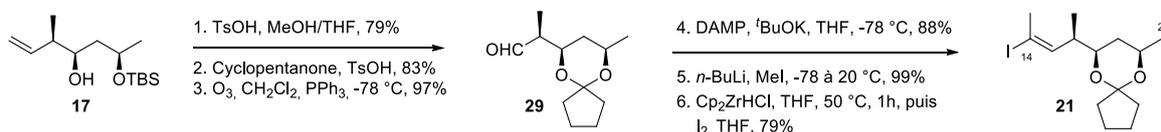


Schéma 7 : Synthèse du fragment C14-C20 (2001).

Finalement, Les fragments C1-C13 **20** et C14-C20 **21** sont connectés via un couplage croisé de Negishi (Schéma 8). La déprotection de l'alcool primaire en C1 du produit de couplage et sa transformation en acide carboxylique conduisent au séco-acide **30**. Ce dernier est estérifié dans les conditions de Yamaguchi¹¹⁴ et les groupes protecteurs restant sont éliminés pour délivrer le triol C1-C20 désiré **19**.

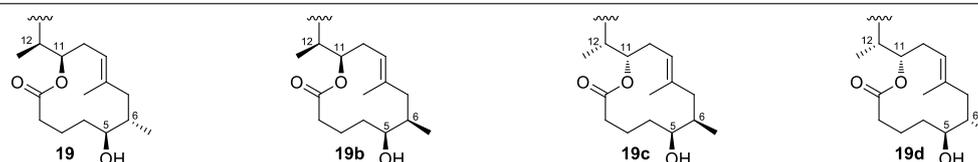
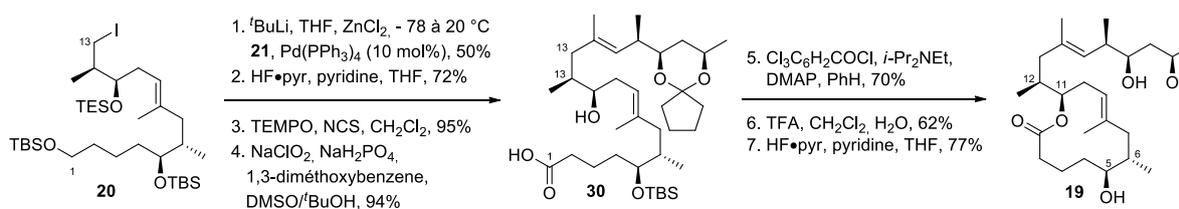


Schéma 8 : Synthèse du fragment C1-C20 (2001).

Les différents diastéréoisomères **19b-d** du fragment C1-C20 sont obtenus en suivant la même voie de synthèse. La comparaison des analyses RMN de ces quatre diastéréoisomères avec celle du fragment C1-C20 de la mycolactone naturelle (obtenu par saponification de la mycolactone A/B) permet d'identifier la stéréochimie relative des centres stéréogènes du composé **19** comme étant identique à celle de la toxine naturelle. Dans l'objectif de prouver la relation de stéréochimie entre les centres C5-C12 et C16-C19, le dérivé *épi*-(C16,C17,C19)-**19** a été préparé. La RMN ¹H des tri-ester de Mosher (*R* et *S*) de **19**, *épi*-(C16,C17,C19)-**19** et du fragment C1-C20 de la mycolactone naturelle permet

alors de confirmer que la configuration relative et absolue des stéréocentres de **19** correspond bien à ceux de la toxine naturelle.

4.2.1.3 Synthèse de composés modèles du fragment C7'-C16' (cadre (3))

Avec la stéréochimie complète du fragment C1-C20 en main, seule celle des centres C12', C13' et C15' de la chaîne pentaénique de la mycolactone A/B reste à élucider. Afin de simplifier cette étude, 4 diastéréoisomères d'un composé modèle sont préparés à partir de l'acétonide du D-glycéraldéhyde (**Schéma 9**). Une allylboration dans les conditions de Roush¹¹⁵ sur **31** fournit l'alcool **32** qui est alors transformé en un aldéhyde intermédiaire. Ce dernier subit une méthyli-cupration non sélective suivie par une étape de déprotection délivrant le 1,3-diol **33**. Après protection de **33** sous forme d'éther bis-benzylrique et déprotection de l'acétonide par traitement acide, le nouveau diol libéré est protégé sous forme d'un acétal. Ce dernier est alors ouvert de manière régiosélective par le DIBAL-H, conduisant à l'alcool primaire **34**. L'oxydation de **34**, suivie par une oléfination de Wittig et une déprotection globale permet d'accéder au triol **35**. Une séquence finale silylation/réduction/oxydation/HWE et déprotection délivre alors le diénoate **36a**.

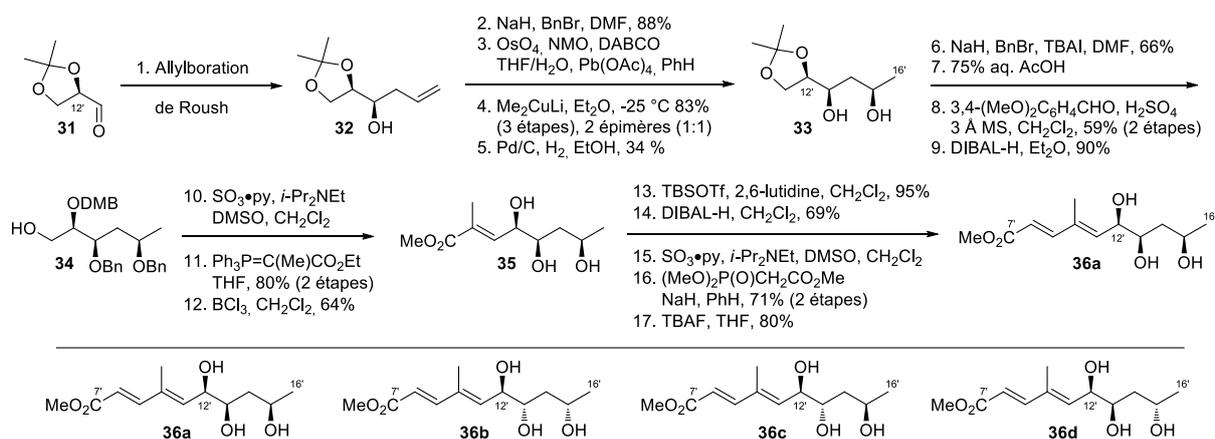


Schéma 9 : Synthèse du fragment C7'-C16' (2001).

Trois autres diastéréoisomères **36b-d** de ce composé modèle sont également obtenus en appliquant la même stratégie de synthèse. La comparaison des RMN ¹H et ¹³C de ces diastéréoisomères avec celles de la portion correspondante de la toxine naturelle démontre la relation *syn-syn* des centres C12', C13' et C15'. Des analyses RMN ¹H supplémentaires de **36a-d** et de la mycolactone A/B naturelle dans des solvants chiraux permettent finalement d'établir de façon non ambiguë la configuration absolue des stéréocentres C12', C13' et C15'.

La stéréochimie de la mycolactone A/B complètement déterminée et avec de nombreux intermédiaires avancés en main, Kishi se tourne vers la synthèse totale de la toxine naturelle. Il publie une première génération de synthèse totale en 2001, suivie d'une seconde génération en 2007 et d'une troisième génération en 2010. Ces trois générations de synthèse sont détaillées dans les paragraphes suivants.

4.2.2 Première génération de synthèse totale (2002)

Cette première génération de synthèse¹⁰² repose sur l'estérification du fragment C1-C20 précédemment synthétisé avec la chaîne inférieure C1'-C16' sous forme d'acide carboxylique, comme

présenté dans le **Schéma 1**, éq. 1. Dans cette optique, la préparation de l'ester pentaénique C1'-C16' a été revue et repose sur une réaction de type HWE entre le phosphonate **38** et l'aldéhyde **39** (**Schéma 1**, éq. 4 et **Schéma 10**). Il est important de noter ici que cette stratégie a déjà été utilisée par Gurjar lors de sa synthèse de la chaîne inférieure en 2001.¹⁰⁷

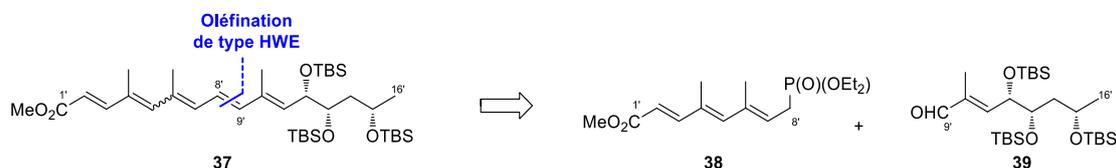


Schéma 10 : Rétrosynthèse du fragment C1'-C16' (2002).

4.2.2.1 Synthèse de la chaîne inférieure C1'-C16'

Le phosphonate **38** est préparé à partir de l'alcool allylique **40** en utilisant, après protection de ce dernier et formation de l'aldéhyde correspondant par ozonolyse, une séquence réduction/oxydation/réaction de Wittig pour allonger la chaîne carbonée et conduire à l'ester **42** (**Schéma 11**). Une nouvelle itération de cette séquence réactionnelle suivie de la déprotection de l'alcool primaire délivre le triène **43**. L'alcool primaire est ensuite converti en bromure allylique et une réaction d'Arbuzov permet d'installer le phosphonate désiré, conduisant au composé **38**.

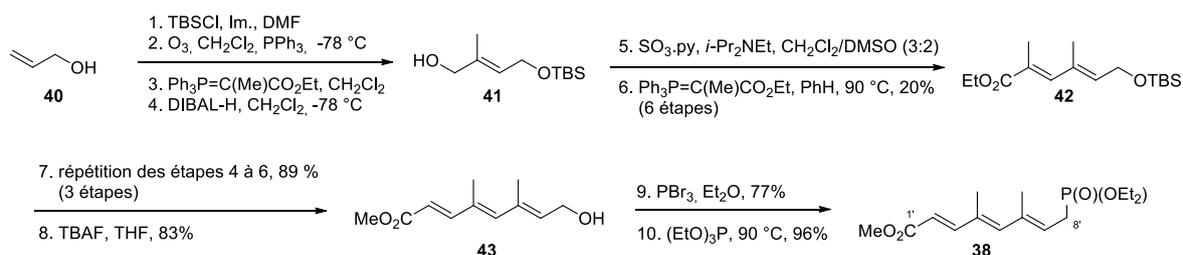


Schéma 11 : Synthèse du phosphonate C1'-C8' (2002).

Le second partenaire est obtenu à partir de l'aldéhyde **44** (**Schéma 12**). Une réaction de type HWE est réalisée et l'ester α,β -insaturé résultant est engagé dans une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless¹¹⁶ permettant d'obtenir le diol **45** avec une diastéréosélectivité modeste. Quelques manipulations supplémentaires de groupes fonctionnels fournissent l'aldéhyde α,β -insaturé **39**.

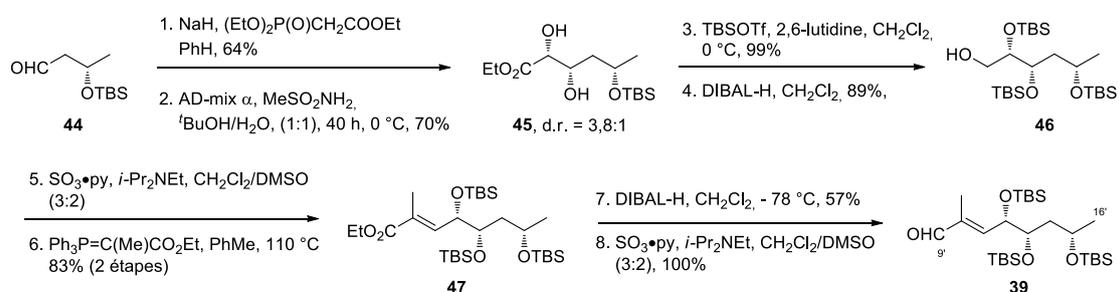


Schéma 12 : Synthèse de l'aldéhyde C9'-C16' (2002).

Les deux fragments synthétisés précédemment sont alors connectés par une réaction de type HWE (**Schéma 13**). L'anion résultant de la déprotonation de **38** par le LDA est condensé sur l'aldéhyde **39**,

conduisant à l'ester **37** sous la forme d'un mélange d'isomères géométriques. Les structures de ces derniers ont été déduites par RMN ¹H. L'ester **37** est soumis à une photoisomérisation, via une lampe à filament, et conduit à un mélange (2'E, 4'E, 6'E, 8'E, 10'E)-**37**/(2'E, 4'Z, 6'E, 8'E, 10'E)-**37**/(2'E, 4'E, 6'Z, 8'E, 10'E)-**37**/(2'E, 4'Z, 6'Z, 8'E, 10'E)-**37** = 36 : 52 : 4 : 5 avec 3% de deux isomères mineurs. Ce ratio étant plus proche de l'état d'équilibre Z-Δ^{4'-5'}/E-Δ^{4'-5'} = 60:40 de la toxine naturelle. La saponification de l'ester **37** permet finalement d'obtenir l'acide **48** sous forme d'un mélange d'isomères proche de l'équilibre naturel (l'équilibre 60 : 40 indiqué étant une simplification du mélange des isomères).

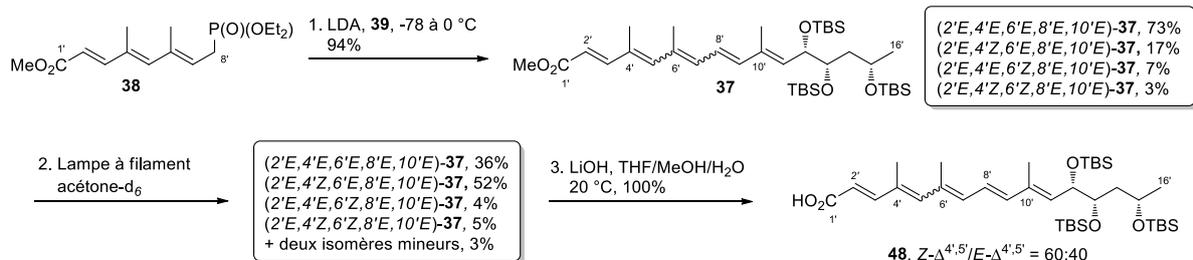


Schéma 13 : Synthèse de la chaîne inférieure C1'-C16' (2002).

4.2.2.2 Assemblage des fragments C1-C20 et C1'-C16'

Après un criblage de conditions classiques d'estérification (EDCI et BOP) n'ayant pas donné les résultats escomptés, Kishi se tourne vers les conditions de Yamaguchi pour estérifier l'acide carboxylique **48** avec le fragment C1-C20 **49**, ayant été préalablement protégé (1,1-diméthoxycyclopentane, *p*-TsOH, PhH, 80% à partir de **19**) (**Schéma 14**). L'étape de déprotection finale est réalisée dans un premier temps avec HF•pyridine. Cependant ces conditions douces ne sont pas suffisantes et conduisent seulement à 5 à 10 % de mycolactone A/B. Une séquence en deux étapes (TBAF puis solution acide aqueuse) est alors mise au point, permettant d'obtenir la toxine synthétique avec un rendement de 67%.

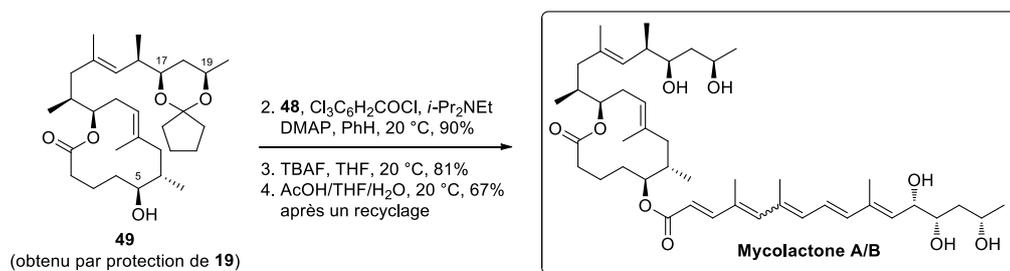


Schéma 14 : Assemblage finale des fragments C1'-C16' et C1-C20 (2002).

Les analyses RMN ¹H et ¹³C de cette mycolactone A/B synthétique dans des solvants chiraux et achiraux, ainsi que l'obtention de résultats biologiques similaires à ceux de la mycolactone A/B naturelle, permettent de confirmer que la toxine obtenue par voie chimique est bien identique à la toxine naturelle.

Une version révisée de cette élégante synthèse totale de la mycolactone A/B a été publiée en 2007 par Kishi. Cette nouvelle génération de synthèse prend en compte quelques problèmes de groupements protecteurs remarqués lors de la première génération. Ces efforts sont détaillés dans le sous-chapitre suivant.

4.2.3 Deuxième génération de synthèse totale (2007)

Suite aux problèmes survenus lors de la déprotection finale du groupement acétal dans la synthèse précédente, Kishi met au point une seconde génération de synthèse¹⁰³ dans laquelle l'acétal est remplacé par des groupements protecteurs de type éther-silylé. D'un point de vue rétrosynthétique, le fragment C1-C20 est obtenu par un couplage croisé entre le dérivé iodé C14-C20 et la macrolactone C1-C13 **51**, cette dernière provenant d'une estérification du séco-acide correspondant **52**, contrairement à la synthèse de 2002 dans laquelle l'ordre de ces étapes est inversé (**Schéma 15**, à comparer avec le **Schéma 3**). De façon similaire aux travaux de 2001 et 2002, le séco-acide **52** provient d'un couplage croisé entre les précurseurs **22** et **53**. Cependant, le carbone C1 du fragment **53** est directement au bon degré d'oxydation, alors qu'il est sous forme d'éther-silylé dans la stratégie précédente.

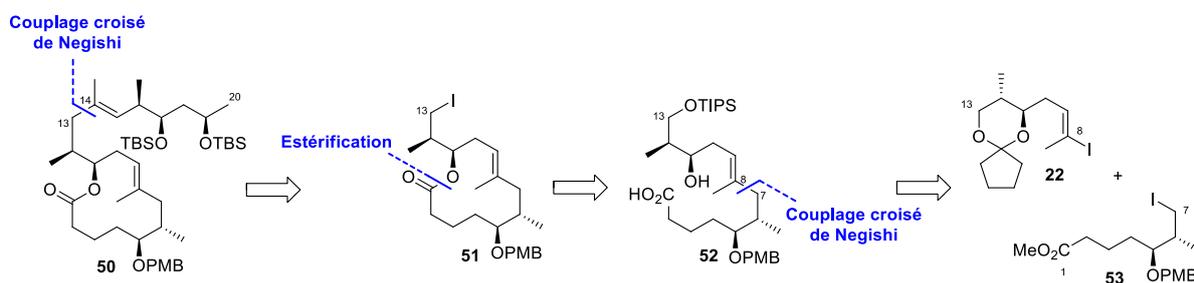


Schéma 15 : Rétrosynthèse du fragment C1-C20 (2007).

4.2.3.1 Synthèse des fragments C1-C7 et C14-C20

La synthèse des fragments C1-C7 **53** et C14-C20 **56** est similaire à celles décrites dans les paragraphes précédents, seules quelques modifications mineures ont été effectuées (**Schéma 16**). L'alcool en position C5 du fragment C1-C7 est protégé par un groupement PMB (au lieu d'un TBS) afin de pouvoir déprotéger sélectivement cette position. De plus, le carbone C1 est oxydé sous forme d'ester dans le but d'une économie d'étapes d'oxydation après le couplage croisé (éq. 1). Enfin, le diol 1,3 du fragment C14-C20 est protégé sous forme de bis-silyl éther, permettant d'éviter l'emploi de l'acétal ayant provoqué des complications lors de l'étape finale de déprotection de la première génération de synthèse (éq. 2).

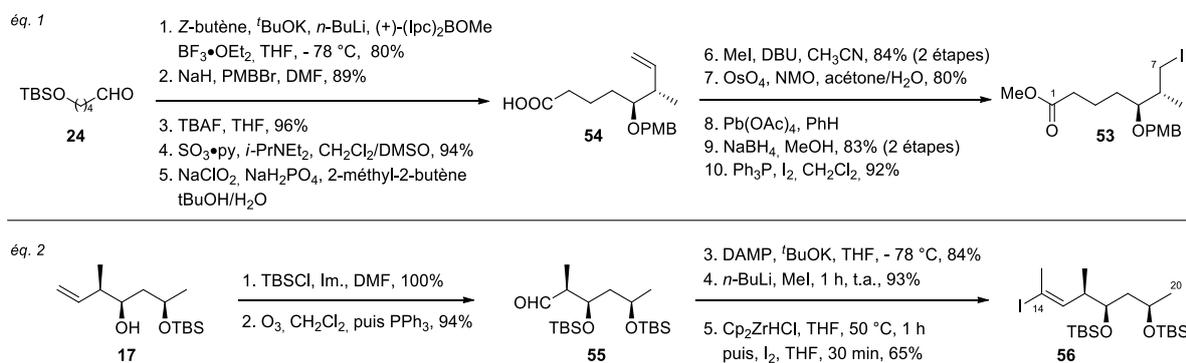


Schéma 16 : Synthèse des fragments C1-C7 (éq. 1) et C14-C20 (éq. 2) (2007).

4.2.3.2 Synthèse du fragment C8-C13

La préparation du fragment C8-C13 a été totalement revue afin d'éviter la réaction d'époxydation non sélective utilisée dans la synthèse précédente (voir **Schéma 5**). Le (*L*)-malate de diéthyle **57** est alkylé selon la procédure de Seebach pour conduire à un mélange *anti/syn* 8 : 1 de l'hydroxy-diester correspondant (**Schéma 17**). Après réduction et protection sélective de l'alcool primaire de ce dernier, le diol résultant **58** est converti en époxyde qui est alors ouvert par le propynyllithium, permettant d'introduire l'insaturation requise. Après déprotection de l'alcool primaire et protection du diol libéré en acétal, l'alcyne subit une réaction d'hydrozirconation de Schwartz, suivie d'une iodolyse pour conduire à l'iodure vinylique **22**.

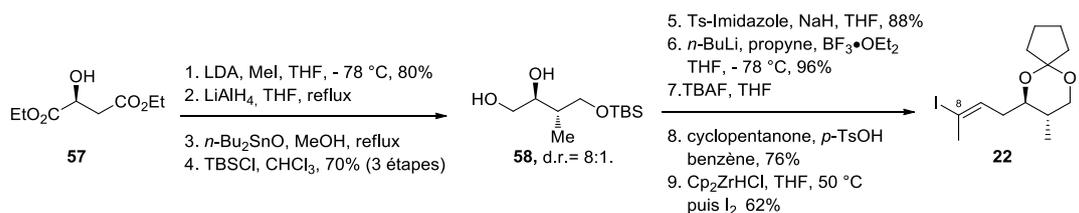


Schéma 17 : Synthèse du fragment C8-C13 (2007).

4.2.3.3 Assemblage des différents fragments

Les trois fragments synthétisés sont alors couplés pour former la mycolactone A/B synthétique (**Schéma 18**). Les conditions utilisées pour le couplage des fragments C1-C7 **53** et C8-C13 **22** ont été adaptées pour être compatibles avec la fonction ester de l'iodure d'alkyle **53**. L'utilisation du couple Zn-Cu permet l'insertion du zinc dans la liaison σ C7-I dans des conditions relativement douces et en présence de la fonction ester, et l'utilisation du système catalytique de Corey modifié (palladium(0) et LiCl) délivre le produit de couplage désiré avec un excellent rendement.¹¹⁷ Après manipulation des groupements protecteurs et saponification de l'ester, le séco-acide **52** obtenu est engagé dans une réaction de macrolactonisation dans les conditions de Yamaguchi pour former l'undécénolide correspondant. L'alcool primaire en C13 est déprotégé puis converti en iodure d'alkyle. La macrolactone résultante **51** est alors couplée avec le fragment C14-C20 dans les mêmes conditions que précédemment, afin d'éviter toute atteinte à la lactone. L'alcool en position C5 du fragment C1-C20 est alors déprotégé, conduisant à **59**, puis estérifié avec la chaîne C1'-C16' **48** (dont la synthèse n'a pas été modifiée). La déprotection globale par le TBAF conduit alors à la mycolactone A/B.

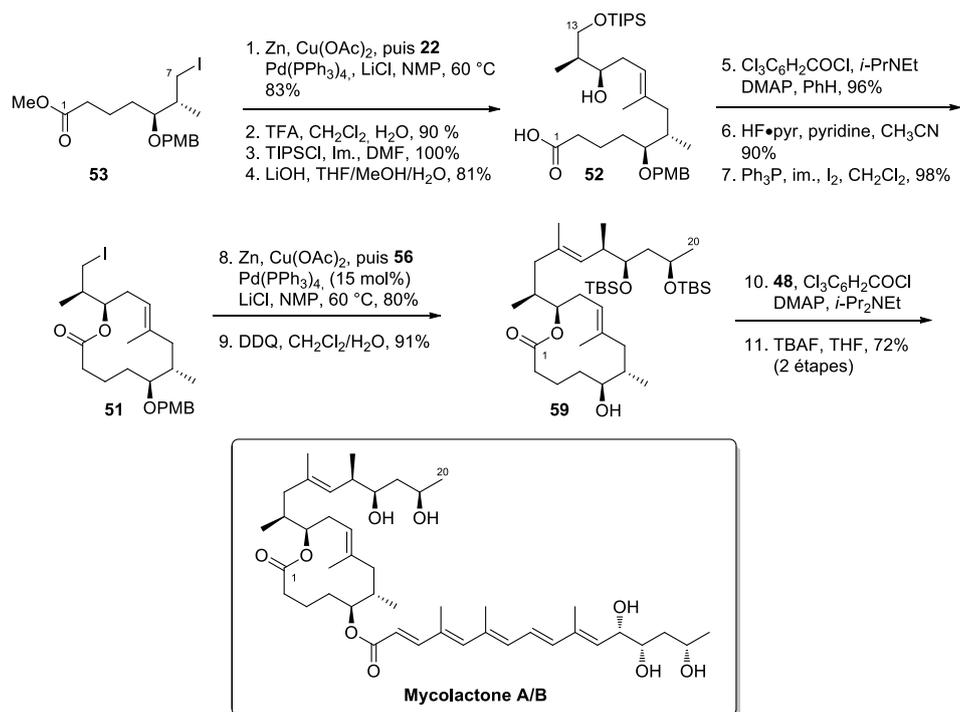


Schéma 18 : Assemblage final des fragments pour la synthèse de la mycolactone A/B (2007).

Bien que cette seconde génération de synthèse apporte beaucoup d'amélioration en terme de sélectivité et d'efficacité, Kishi publie une troisième génération de synthèse avec pour but spécifique, la diminution du nombre d'étapes pour une application de la synthèse sur plus grosse échelle.

4.2.4 Troisième génération de synthèse totale (2010)

Cette nouvelle synthèse totale de la mycolactone A/B publiée en 2010¹⁰⁴ utilise exactement les mêmes disconnexions que la seconde génération. Les efforts de recherche développés ici se sont principalement concentrés sur l'amélioration de la synthèse de chaque fragment afin de les rendre tous synthétisables à l'échelle du multigramme.

4.2.4.1 Synthèse des fragments C1-C7 et C8-C13

Le fragment C1-C7 **53** est préparé de façon similaire à la première génération de synthèse (voir **Schéma 4**) à partir de l'aldéhyde **60** (**Schéma 19**). Le carbone C1 conserve toutefois l'état d'oxydation d'un acide carboxylique. **60** subit une réaction de crotylboration de Brown *syn*-sélective conduisant à l'hydroxy-ester **61** avec un excès énantiomérique de 86%, et sans formation de la δ -lactone correspondante. Après protection de l'alcool nouvellement formé en éther de *p*-méthoxybenzyle, l'oléfine terminale est convertie en iodure d'alkyle **53** ouvrant la voie au couplage croisé.

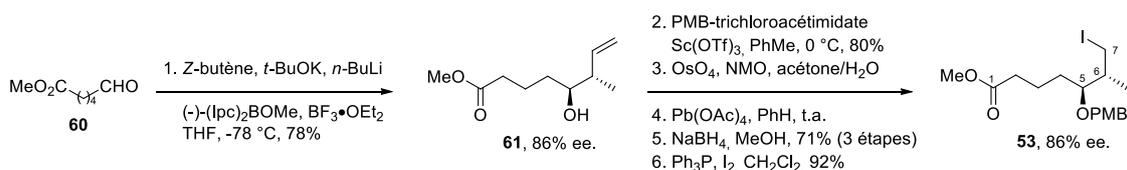


Schéma 19 : Synthèse du fragment C1-C7 (2010).

Contrairement au fragment précédent, la synthèse du fragment C8-C13 **22** a été totalement revue (**Schéma 20**). Après hydroalumination régio- et stéréosélective du diyne-1,4 **62**, dirigée par le groupe hydroxyle en position propargylique, l'alcool allylique **63** obtenu est engagé dans une réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless conduisant à l'époxyde α -hydroxylé **64** avec 80% d'excès énantiomérique. Ce dernier est ouvert de manière stéréosélective par un cuprate d'ordre supérieur¹¹⁸ afin de fixer la stéréochimie du carbone C12. Le diol libéré est protégé sous forme d'acétal, délivrant l'alcyne interne **27-anti** qui est converti en iodure vinylique **22** avec une excellente régiosélectivité (**22/65** = 22 : 1).

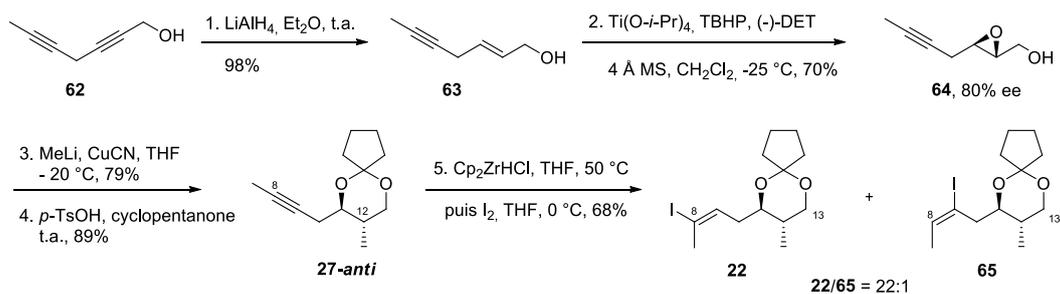


Schéma 20 : Synthèse du fragment C8-C13 (2010).

4.2.4.2 Synthèse du fragment C14-C20

Le fragment C14-C20 **56** est obtenu via une nouvelle stratégie faisant intervenir l'époxyde énantiopur **66** (**Schéma 21**). Ce dernier est converti en ényne **68** qui est alors soumis à une réaction d'époxydation asymétrique catalysée au titane en présence du ligand de Katsuki **70**,¹¹⁹ conduisant à l'époxyde intermédiaire **69** avec une excellente diastéréosélectivité de 50 : 1. Après ouverture régio- et stéréosélective de **69** et protection de l'alcool libéré, l'alcyne obtenu subit une hydrozirconation/iodolyse permettant d'accéder à l'iodure vinylique **56**.

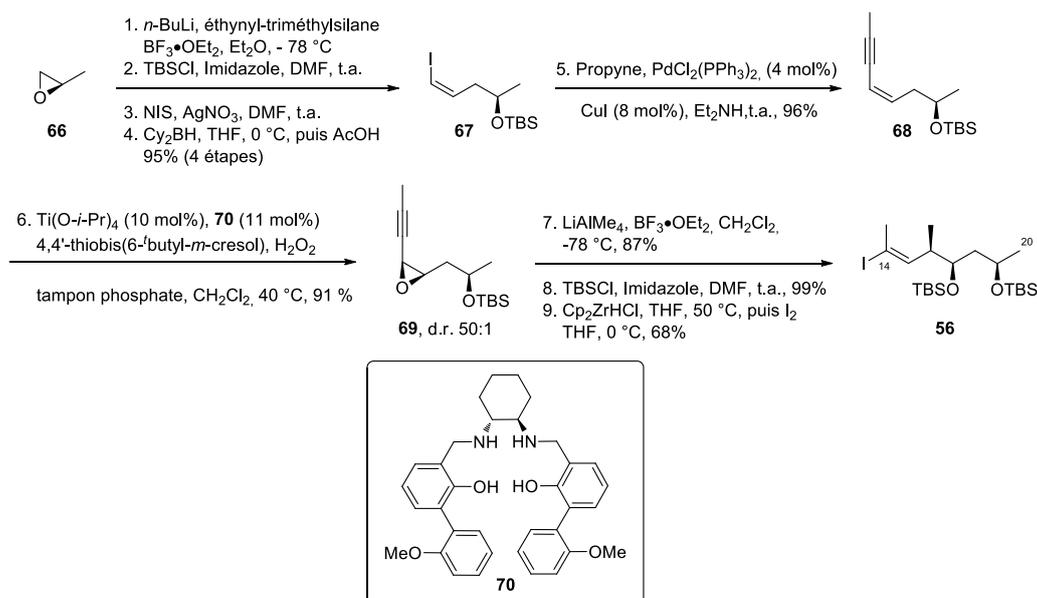


Schéma 21 : Synthèse du fragment C14-C20 (2010).

4.2.4.3 Assemblage des différents fragments

Les fragments C1-C7 **53** et C8-C13 **22** sont alors couplés, dans les conditions développées lors de la seconde génération de synthèse, avec un excellent rendement (**Schéma 22**). On note cependant la formation de diastéréoisomères minoritaires (10%). Après manipulation des groupes protecteurs et saponification de la fonction ester, le séco-acide obtenu est estérifié dans les conditions de Yamaguchi, délivrant l'undécénolide **72** énantiomériquement pur. Il est important de noter ici que l'un des diastéréoisomères minoritaires, obtenu suite au couplage des fragments C1-C7 **53** et C8-C13 **22**, est éliminé par chromatographie juste après le couplage, et que le second est séparé à ce stade de la synthèse. Après conversion de **72** en iodure d'alkyle, ce dernier est couplé avec le fragment C14-C20 **56** dans les conditions optimisées de la deuxième génération de synthèse. Une étape supplémentaire de déprotection au DDQ conduit alors au fragment C1-C20 **59**, prêt à être estérifié avec la chaîne inférieure (voir **Schéma 18**), finalisant ainsi une synthèse totale robuste et efficace de la toxine.

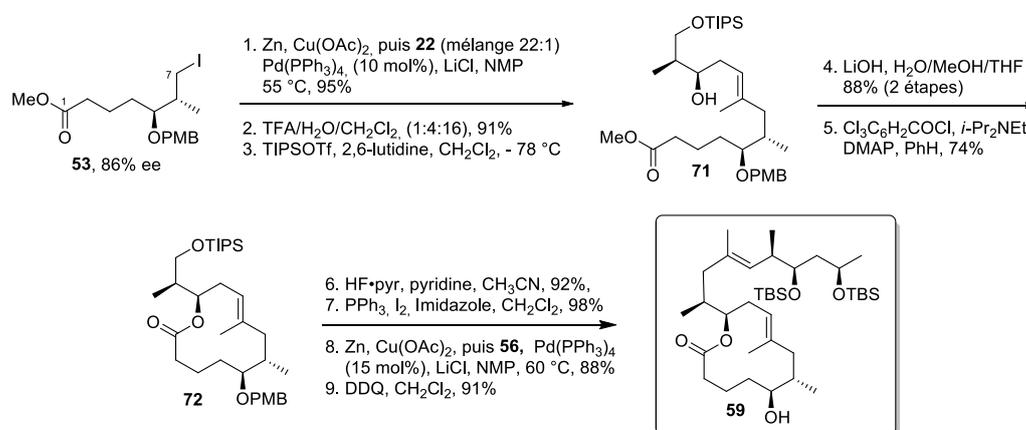


Schéma 22 : Assemblage final des fragments pour la synthèse de la mycolactone A/B (2010).

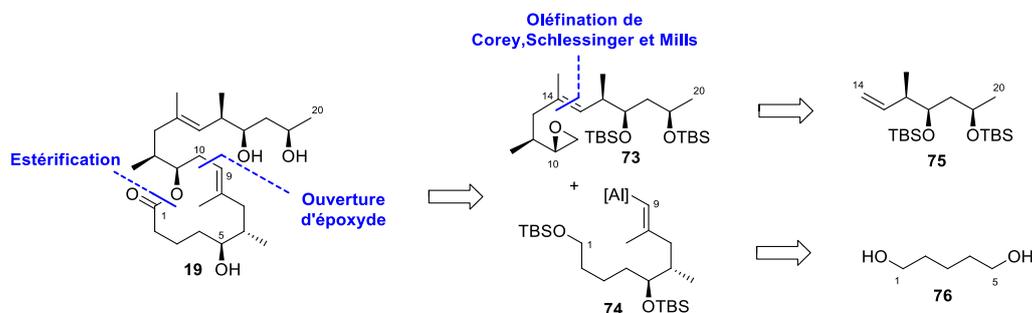
En parallèle de ces travaux, Kishi a également rapporté la synthèse totale des mycolactones C, F, *dia*-F, E et son métabolite mineur, S1 et S2 entre 2004 et 2012. Cependant ces synthèses ne seront pas détaillées dans ce manuscrit. Suite aux trois générations de synthèse rapportées par Kishi, Negishi et Altmann publient également une synthèse totale de la mycolactone A/B en 2011. Ces efforts sont présentés dans les sous-chapitres suivants.

4.3 Synthèse totale de la mycolactone A/B par Negishi (2011)

Après avoir rapporté la synthèse de la chaîne inférieure C1'-C16' de la mycolactone A/B en 2006, Negishi publie une élégante synthèse totale de la toxine en 2011,¹⁰⁵ faisant intervenir plusieurs réactions stéréosélectives pallado-catalysées et alumino-dirigées pour la formation de liaisons σ carbone-carbone. De façon analogue aux synthèses développées par Kishi et comme illustré dans le **Schéma 1**, la synthèse rapportée par Negishi repose sur une étape finale d'estérification entre l'alcool en position C5 du fragment C1-C20, et la chaîne inférieure C1'-C16' sous forme d'acide carboxylique. Cependant, les disconnections envisagées pour l'obtention de ces deux intermédiaires avancés diffèrent de celles décrites par Kishi.

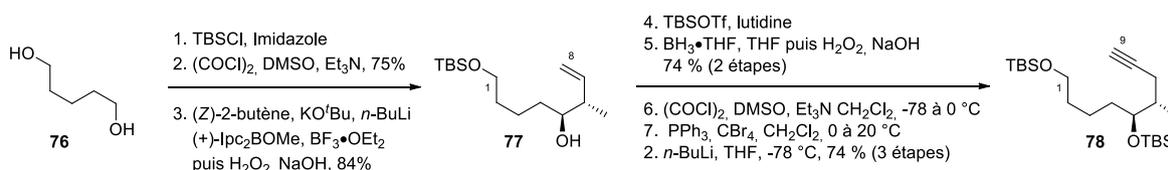
4.3.1 Synthèse du fragment C1-C20

Dans un premier temps le fragment C1-C20 est obtenu via une réaction d'estérification cyclisante, et le séco-acide intermédiaire est issu de l'ouverture contrôlée de l'époxyde **73** par le vinyl alane **74** (**Schéma 23**). Alors que l'époxyde **73** provient d'une oléfination de Corey, Schlessinger et Mills sur le composé di-silylé **75**, le dérivé aluminé **74** est obtenu via des transformations classiques à partir du diol **76**.



4.3.1.1 Synthèse des fragments C1-C9 et C10-C20

La synthèse du fragment C1-C9 **78** commence avec la mono-protection du diol **76** sous forme d'éther-silylé (**Schéma 24**). L'alcool primaire restant est oxydé dans les conditions de Swern et l'aldéhyde résultant est soumis à une réaction de crotylboration asymétrique de Brown conduisant à l'alcool homoallylique **77**. Après protection du groupe hydroxyle et hydroboration de l'oléfine terminale, l'alcool primaire résultant est transformé en dibromo-oléfine en deux étapes,¹²⁰ puis en alcyne terminal **78** selon la procédure de Corey-Fuchs.¹²¹



Le second partenaire **73** est obtenu à partir du composé di-silylé **75** (**Schéma 25**). Après dihydroxylation de l'oléfine terminale et coupure oxydante du diol résultant, l'aldéhyde formé est engagé dans une réaction d'oléfination de Corey, Schlessinger et Mills,¹²² une modification de l'oléfination de Peterson, conduisant à l'aldéhyde α,β -insaturé **79**. La fonction aldéhyde est alors convertie en bromure d'alkyle primaire. Le dérivé bromé résultant **80** est engagé dans un couplage croisé pallado-catalysé avec le vinyl-zincique **83**¹²³ délivrant, après déprotection du groupement THP, l'alcool allylique **81**. Ce dernier est alors soumis à une réaction d'époxydation asymétrique de Sharpless ayant lieu avec une parfaite diastéréo- et énantiosélectivité. Quelques transformations classiques supplémentaires permettent d'accéder à l'époxyde **73**.

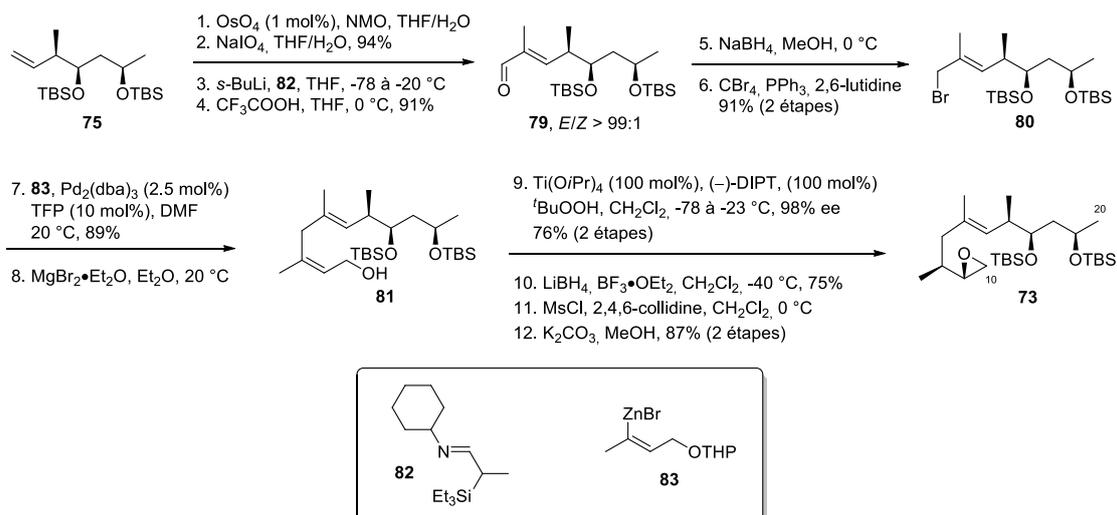


Schéma 25 : Synthèse du fragment C10-C20 (Negishi, 2011).

4.3.1.2 Assemblage des fragments C1-C9 et C10-C20

L'alcyne terminal **78** est traité par du triméthyl aluminium en présence d'une quantité catalytique de dichlorure de zirconocène (**Schéma 26**). Le vinyl alane formé est alors transformé en « ate » complexe via le *n*-BuLi, permettant ainsi l'ouverture de l'époxyde **73** dans des conditions douces.¹²⁴ Deux étapes supplémentaires classiques conduisent à l'aldéhyde **84** qui est transformé en acide carboxylique dans les conditions de Pinnick. L'estérification de cet acide avec l'alcool libre en position C11 conduit au fragment C1-C20 entièrement protégé. Après déprotection globale de ce dernier, le diol C17-C19 est re-protégé sous forme d'acétal afin d'obtenir le fragment C1-C20 **49** prêt à être estérifié avec la chaîne inférieure.

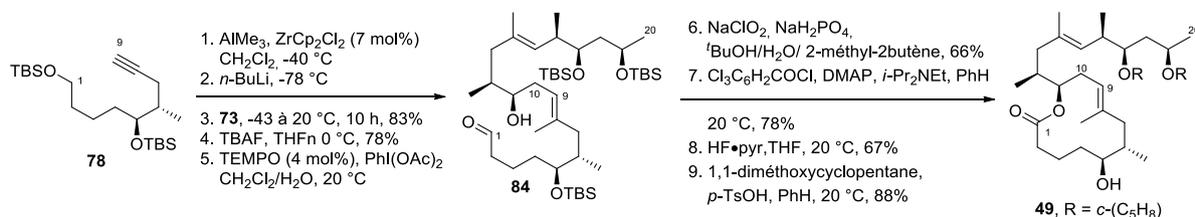


Schéma 26 : Synthèse du fragment C1-C20 (Negishi, 2011).

4.3.2 Synthèse de la chaîne inférieure des mycolactones A et B

Le fragment C1-C20 des mycolactones en main, Negishi s'intéresse à la synthèse du fragment C1'-C16', et plus particulièrement à développer un accès stéréosélectif aux chaînes inférieures *Z*- $\Delta^{4'-5'}$ et/ou *E*- $\Delta^{4'-5'}$ des mycolactones A et B respectivement. De manière générale, les chaînes C1'-C16' *Z*- $\Delta^{4'-5'}$ et *E*- $\Delta^{4'-5'}$ sont obtenues par couplage croisé de Negishi entre l'iodure vinylique (*4'Z*)-**86** ou (*4'E*)-**86**, et le fragment commun C8'-C16' **87** (**Schéma 27**).

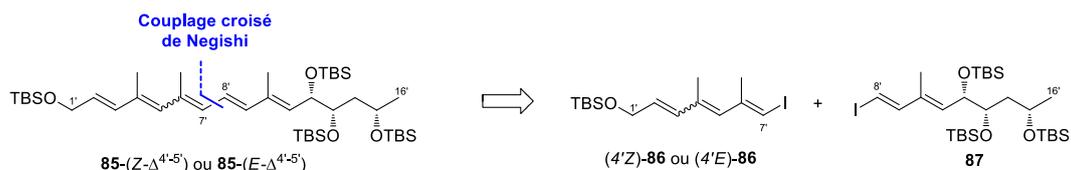


Schéma 27 : Rétrosynthèse du fragment C1'-C16' pour l'obtention sélective de la mycolactone A (Z - $\Delta^{4'-5'}$) ou de la mycolactone B (E - $\Delta^{4'-5'}$) (Negishi 2011).

4.3.2.1 Synthèse des fragments C1-C7 -(4'Z) et -(4'E)

Dans un premier temps, Negishi développe un accès indépendant aux fragments C1'-C7' (4'Z)-86 et (4'E)-86 (**Schéma 28**). Deux synthèses sont développées pour accéder au fragment (4'Z)-86, précurseur de la mycolactone A : une publiée en 2006 (éq. 1) et l'autre en 2011 (éq. 2). La synthèse de 2006 repose sur une méthylation-alcénylation *trans*-sélective de la dibromo-oléfine **89** délivrant le diène **93** stéréochimiquement pur (éq. 1). Dans la stratégie de 2011, le propyne **94** subit une bromoboration suivie d'un couplage croisé avec le vinyl-zincique **90** (éq. 2). L'iodolyse du vinyl-borane résultant conduit alors à l'iodure vinylique **95** qui, après couplage avec le diéthynylzinc **92**, délivre le diène **93**. Ce dernier subit ensuite une méthylaluminatation suivie d'une iodolyse pour donner le triène (4'Z)-86, après protection de la fonction alcool.¹²⁵

Le fragment C1'-C7' (4'E)-86, précurseur de la mycolactone B, est également obtenu à partir de l'alcool propargylique **88** (éq. 3). Après une séquence hydroaluminatation/iodolyse sur l'alcool propargylique **88**, l'iodure vinylique obtenu est engagé dans un couplage croisé pallado-catalysé avec le diéthynylzinc **92** conduisant à l'alcyne **96**. Une nouvelle itération méthylaluminatation/iodolyse de la triple liaison est réalisée, suivie du couplage croisé de l'iodure vinylique *E* formé avec le diéthynylzinc **92**. L'alcyne obtenu subit une dernière séquence méthylaluminatation/iodolyse pour conduire, après protection de l'alcool allylique, au triène (4'E)-86.¹²⁶

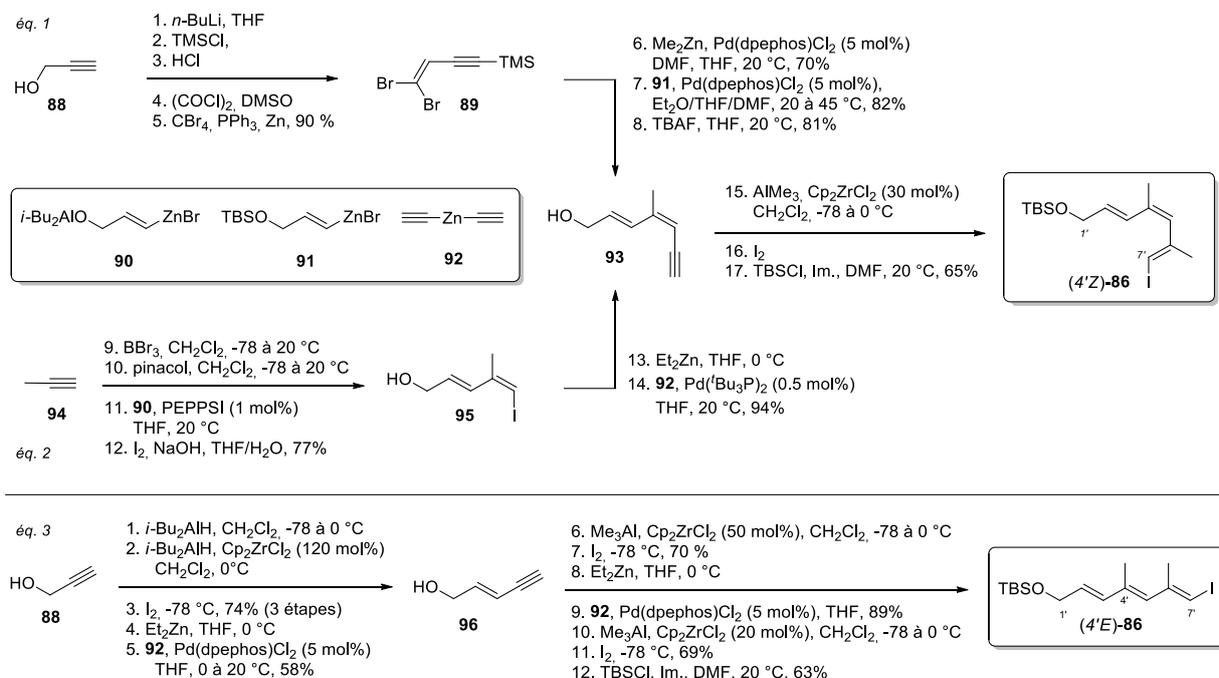


Schéma 28 : Deux générations de synthèse du fragment C1'-C7' de la mycolactone A (éqs. 1 et 2) et synthèse du fragment C1'-C7' de la mycolactone B (éq. 1) (Negishi, 2006 et 2011).

4.3.2.2 Synthèse du fragment C8'-C16'

Les travaux se focalisent ensuite sur la synthèse du fragment commun C8'-C16' **87** à partir du (S)-hydroxybutyrate d'éthyle **ent-16** (Schéma 29). Après protection de l'alcool primaire et réduction de l'ester éthylique, l'aldéhyde intermédiaire obtenu est engagé dans une réaction de crotylboration asymétrique *syn*-sélective avec l'allyl-borane **100**. La fonction alcool formée est alors protégée sous forme d'éther-silylé pour conduire au composé **97**. Ce dernier est ensuite transformé en dibromo-oléfine **98** qui subit alors un couplage croisé *trans*-sélectif avec le zincique **101**, suivie d'une méthylation en tandem en présence de diméthylzinc délivrant l'alcyne **99** stéréochimiquement pur. Les groupements protecteurs sont alors manipulés pour conduire au composé entièrement silylé, et une séquence finale d'hydrozirconation/iodolyse de l'alcyne terminal permet d'accéder à l'iodure vinylique **87**.

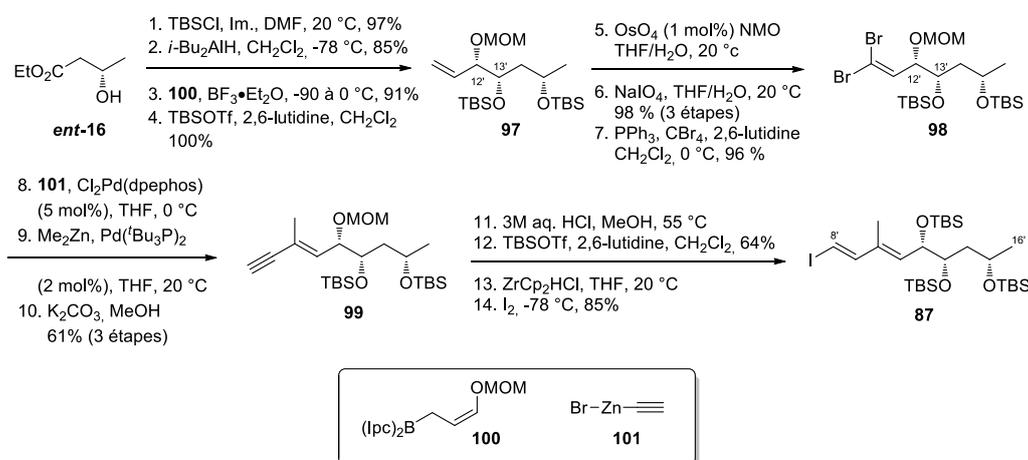


Schéma 29 : Synthèse du fragment C8'-C16' (Negishi, 2006).

4.3.3 Assemblage des différents fragments pour l'obtention des mycolactones A et B

Le couplage des deux fragments C1'-C7' (4'*Z*)-**86** et (4'*E*)-**86** avec l'iodure vinylique C8'-C16' **87** dans les conditions de Negishi délivre les deux pentaènes Z-Δ^{4'-5'} et E-Δ^{4'-5'} sous forme d'un seul isomère chacun (Schéma 30, éq. 1). La structure de ces deux pentaènes est alors confirmée par des expériences d'effet Overhauser. La déprotection de l'alcool en position allylique, suivie par une oxydation en acide carboxylique via un processus en deux étapes conduit aux fragments C1'-C16' Z-Δ^{4'-5'}-**48** et E-Δ^{4'-5'}-**48** avec des rendements respectifs de 49% et 44%. L'estérification de ces deux fragments C1'-C16' avec le fragment C1-C20 **49** précédemment synthétisé conduit aux mycolactones A (à partir de Z-Δ^{4'-5'}-**48**) et B (à partir de E-Δ^{4'-5'}-**48**) entièrement protégées sous forme d'un seul isomère dans les deux cas (éq. 2). La déprotection finale est alors réalisée en deux étapes, élimination des groupements protecteurs silylés (induisant une isomérisation de la liaison π C4'-C5' dans les deux cas) puis déprotection de l'acétal en conditions acides, conduisant aux mycolactones A/B sous forme d'un mélange d'isomères Z-Δ^{4'-5'}/E-Δ^{4'-5'} = 1 : 0,75 et 1 : 0,82 pour les deux voies de synthèse.

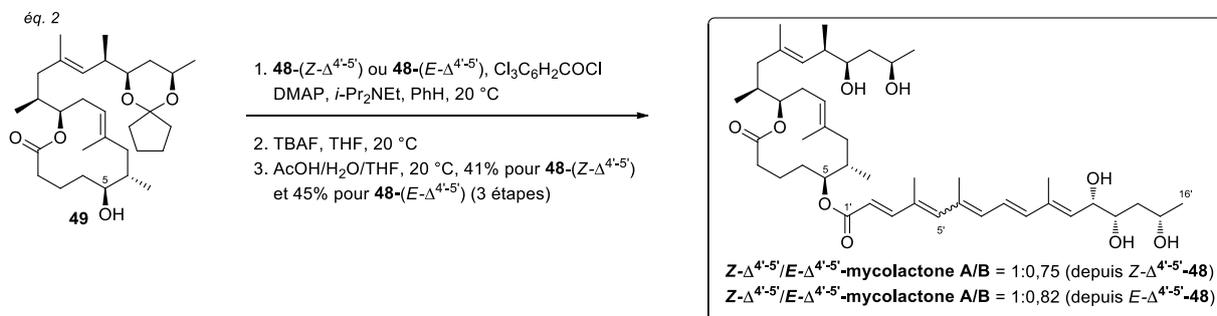
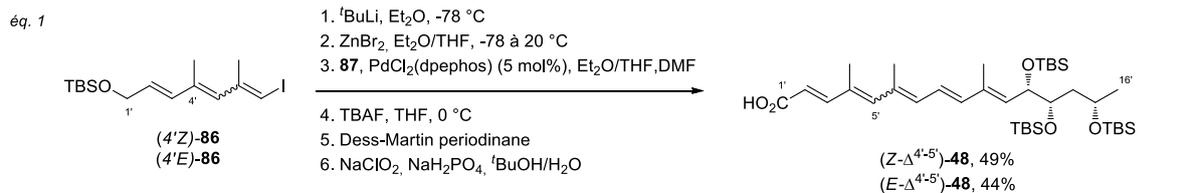


Schéma 30 : Assemblage des fragments C1-C20 et C1'-C16' (Negishi, 2011).

4.4 Synthèse totale de la mycolactone A/B par Altmann (2011)

En parallèle de celle décrite par Negishi, Altmann publie lui aussi en 2011¹⁰⁶ une nouvelle synthèse totale de la mycolactone A/B dans le but de fournir des toxines synthétiques pour des études biologiques et mettre au point une étude relation structure-activité (SAR) de ces toxines, ce qui est également le cas du groupe de Blanchard dont les analogues simplifiés seront détaillés dans le chapitre 2. La synthèse développée par Altmann repose, tout comme celles de Kishi et Negishi, sur une réaction d'estérification finale entre le fragment C1-C20 et la chaîne inférieure C1'-C16' (voir Schéma 1, éq. 1). Cependant, si la stratégie adoptée pour la synthèse de la chaîne pentaénique repose sur les mêmes disconnections que celles proposées par Kishi (voir Schéma 1, éq. 5), la synthèse du fragment C1-C20 fait intervenir de nouvelles disconnections, notamment la fermeture du macrocycle par réaction de métathèse cyclisante. Une stratégie déjà employée par le groupe de Burkart¹⁰⁹ quelques années auparavant et de façon concomitante par le groupe de Blanchard pour la synthèse d'analogues simplifiés de mycolactones (Schéma 31). Il est important de noter ici que l'utilisation de métathèse cyclisante pour la synthèse d'oléfine (*E*)-trisubstituée intégrée à un macrocycle à douze atomes est peu courante dans la littérature et s'appuie, généralement, sur la pré-organisation du précurseur de métathèse via des cycles aromatiques 1,2-disubstitués.¹²⁷ Le fragment C1-C20 **102** provient d'un couplage croisé de type Suzuki entre la macrolactone C1-C13 **103** et le fragment C14-C20 (synthétisé suivant la procédure décrite par Kishi). La fermeture du macrocycle est réalisée par métathèse cyclisante *E*-sélective sur la dioléfine **104**, elle-même obtenue par estérification entre l'alcool **105** et l'acide carboxylique **106**.

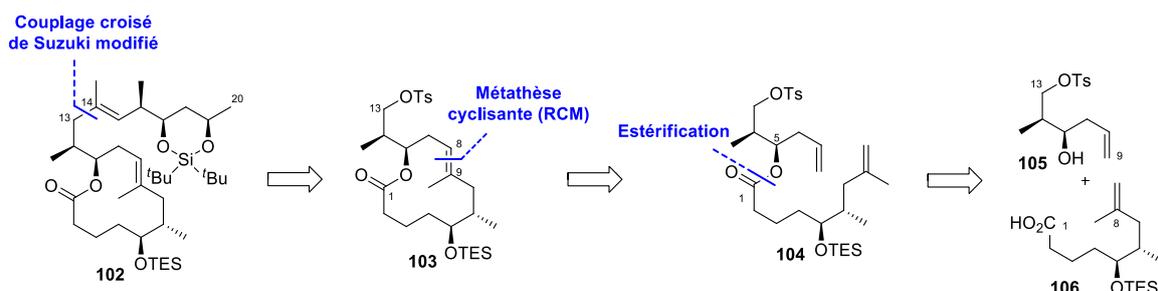


Schéma 31 : Rétrosynthèse du fragment C1-C20 par Altmann (2011).

4.4.1 Synthèse du fragment C1-C20

Dans un premier temps, Altmann se focalise sur la synthèse du premier partenaire de métathèse, le fragment C1-C8 **106** (Schéma 32, éq. 1). Après mono-protection du 1,5-pentanediol **76** sous forme d'éther de *p*-méthoxybenzyle, la fonction alcool restante est oxydée en aldéhyde qui est alors engagé dans une réaction d'aldolisation d'Oppozoler avec le sultame **110**¹²⁸ conduisant, après coupure de la copule chirale, au diol **107** avec une parfaite diastéréosélectivité. L'alcool primaire est ensuite activé sous forme de tosylate permettant la formation de l'oxétane **108** par SN₂ intramolécule. Ce dernier est ouvert via un excès d'isopropényllithium¹²⁹ et l'alcool secondaire libéré est silylé, délivrant l'oléfine **109**. Après déprotection du groupe PMB, le groupe hydroxyle libéré est converti en acide carboxylique, achevant ainsi la synthèse du fragment C1-C8 **106**.

Le second précurseur de métathèse **105-anti** est obtenu à partir du (*S*)-(+)-3-hydroxypropionate de méthyle **111** (éq. 2). Après protection de l'alcool primaire de **111** sous forme d'éther de *p*-méthoxybenzyle, l'ester méthylique est réduit en aldéhyde et engagé dans une réaction d'allylation diastéréosélective avec l'allyltributylstannane,¹³⁰ permettant d'accéder à l'alcool homoallylique **112**. Quelques transformations classiques supplémentaires délivrent le second précurseur de métathèse **105-anti**.

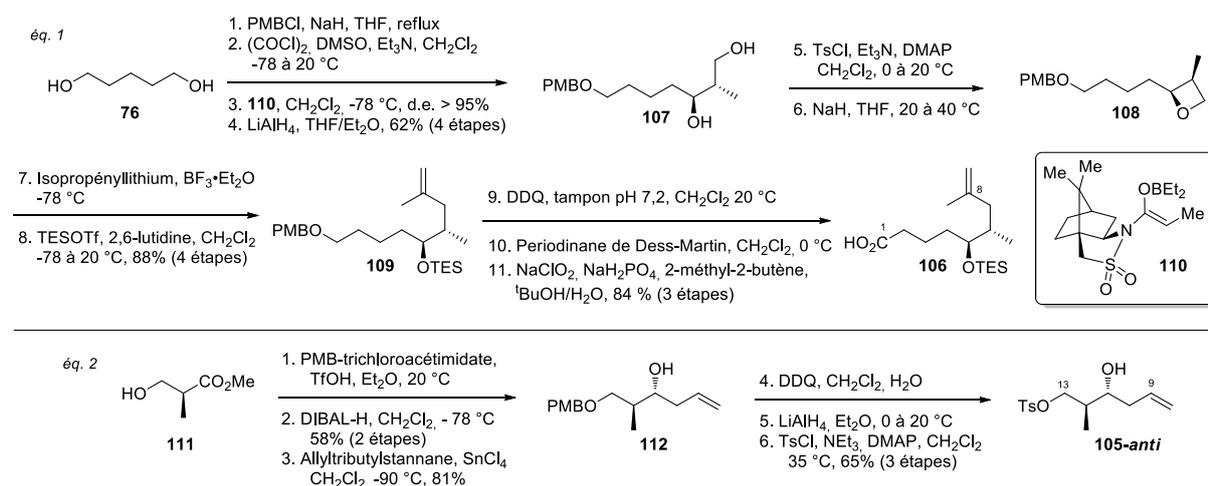


Schéma 32 : Synthèse des fragments C1-C8 et C9-C13 (Altmann, 2011).

Les fragments C1-C8 **110** et C9-C13 **105-anti** sont estérifiés dans les conditions de Steglich, conduisant au précurseur de métathèse (Schéma 33). Cependant, l'étape cruciale de métathèse cyclisante se révèle être capricieuse et difficilement reproductible. En effet, le temps de réaction nécessaire pour compléter la réaction est compris entre 2,5 et 24 h avec 12 mol% du catalyseur de Grubbs-II, une dilution du substrat à 3 mM et à reflux du dichlorométhane. Dans le meilleur des cas, l'undécénolide (*E*)-trisubstitué est obtenu avec 80% de rendement. La formation de l'undécénolide (*Z*)-trisubstitué n'est pas détectée durant la purification de cette réaction. Le groupe tosylé est ensuite transformé en iodure d'alkyle, et la macrolactone-iodée **113** résultante est engagée dans une réaction de Suzuki modifiée avec le fragment C14-C20 **115** (synthétisé via la procédure de Kishi) en présence de triphénylarsine, conduisant au produit de couplage avec un excellent rendement. Finalement, la déprotection sélective de la fonction alcool en position 5, en vue de l'estérification avec la chaîne inférieure, délivre le fragment C1-C20 **114** désiré.

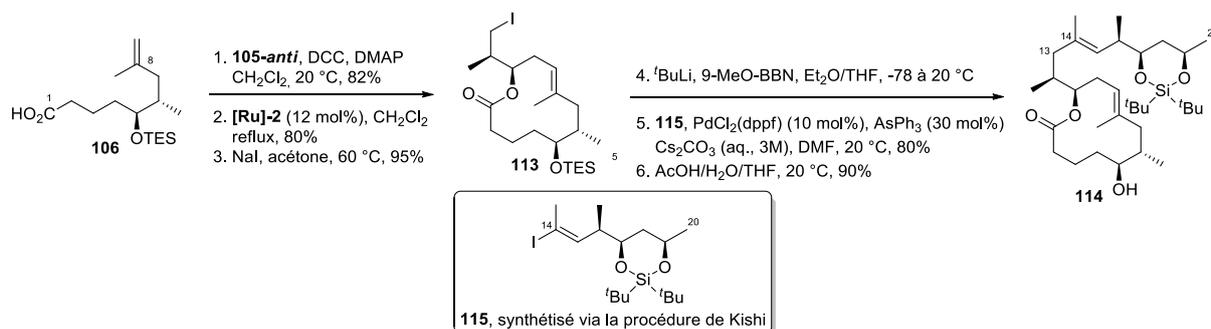


Schéma 33 : Synthèse du fragment C1-C20 (Altmann, 2011).

4.4.2 Synthèse du fragment C1'-C16'

Comme évoqué précédemment, la synthèse du fragment C1'-C16' repose sur les disconnexions décrite par Kishi, à savoir, une réaction de type HWE entre le phosphonate C1'-C8' **38** et l'aldéhyde C9'-C16' **39**. Alors que la synthèse du phosphonate **38** est également réalisée selon la procédure rapportée par Kishi (voir Schéma 11), la synthèse de l'aldéhyde **39** diffère et s'appuie sur les travaux publiés par Minnaard et Feringa en 2005¹⁰⁸ (Schéma 34, éq. 1). L' α -D-glucopyranoside **116** de départ est converti en méthyl-4,6-dichloro-4,6-didéoxy- α -D-galactopyranoside via la méthode Jennings et Jones.¹³¹ Après réduction par de l'hydrogène en présence de nickel de Raney, les fonctions aldéhyde et diol sont protégées sous forme de dithiane et d'acétonide respectivement pour donner le composé **117**. L'inversion du stéréocentre C5 est réalisée par une réaction de Mitsunobu,¹³² suivie d'une méthanolyse en présence d'hydruure de sodium conduisant au composé **118**. Après échange des groupements protecteur du diol 1,2, la fonction aldéhyde est libérée délivrant le composé tri-silylé **119**. La synthèse rejoint ensuite celle de Kishi pour la formation de l'aldéhyde **39**. Les fragments C1'-C8' **38** et C9'-C16' **39** sont finalement assemblés de façon analogue à Kishi (éq. 2).

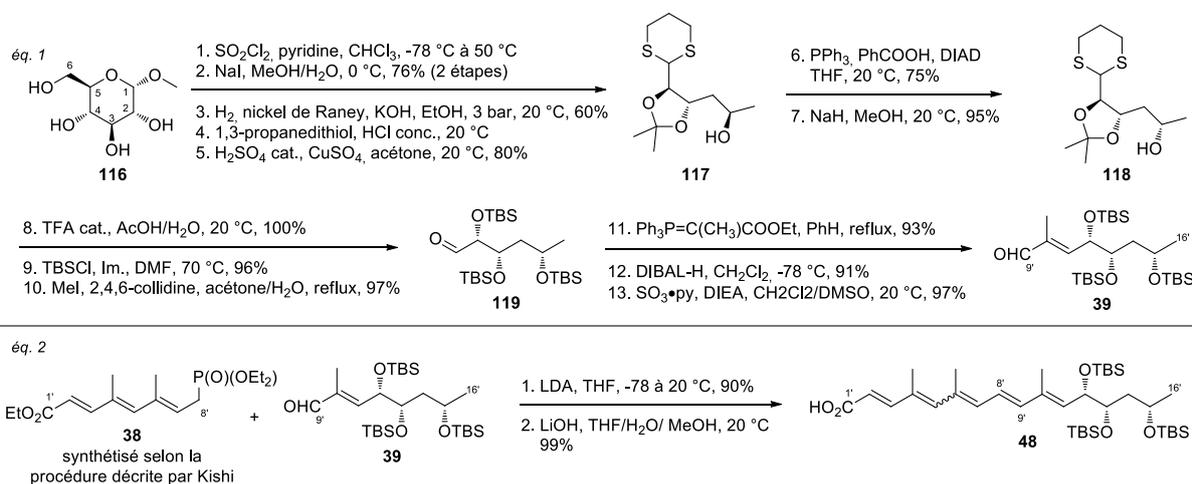


Schéma 34 : Synthèse du fragment C1'-C16' (Altmann, 2011).

4.4.3 Assemblage final des fragments C1-C20 et C1'-C16'

La synthèse est finalement achevée par estérification du fragment C1-C20 **114** avec le fragment C1'-C16' **48** (Schéma 35). La déprotection globale de la molécule en deux étapes conduit à la mycolactone A/B synthétique sous la forme d'un mélange Z - $\Delta^{4'-5'}$ / E - $\Delta^{4'-5'}$ = 1:1 avec toutefois présence de 10% d'autres d'isomères géométriques.

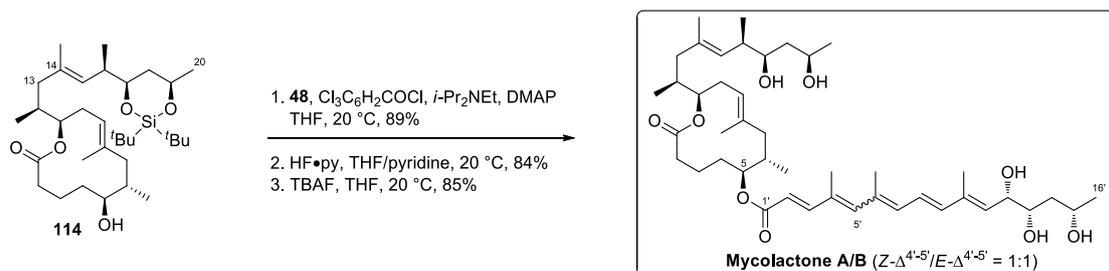


Schéma 35 : Assemblage des fragments C1-C20 et C1'-C16' (Altmann, 2011).

4.5 Comportement photochimique de la mycolactone A/B par Kishi (2012)

Suite à l'observation de mycolactones A/B ayant totalement perdu leur cytotoxicité après une exposition d'une demi-heure à la lumière à l'hôpital Karolinska de Stockholm, Kishi publie en 2012 une étude complète du comportement photochimique de la toxine.⁴¹ Il réalise cette étude à travers l'analyse de mycolactones A/B synthétiques et de composés modèles soumis à une irradiation par une lampe UV (filtre 365 nm) ou par la lumière visible naturelle.

L'irradiation de mycolactones synthétiques à 365 nm dans l'acétone à 30 °C, conduit à un mélange de quatre photoproduits possédant les doubles liaisons C2'-C3' et C10'-C11' inchangées (**Schéma 36**, éq. 1). Il soumet alors l'hypothèse qu'une cycloaddition [4+2] du triène C4'-C9' est à l'origine de la formation du motif bicyclo[3,1,0]hexène identifié chez les photomycolactones. Cependant, la difficulté rencontrée pour séparer les différents constituants du mélange le mène à étudier des modèles simplifiés **120a-d** (éq. 2). L'irradiation du tétraène **120a** à 365 nm, dans l'acétone à 30 °C pendant 2,5 h conduit à un mélange de 4 isomères géométriques dans les proportions suivantes : (4'E,6'E,8'E,10'E)-**120a**/(4'Z,6'E,8'E,10'E)-**120b**/(4'E,6'Z,8'E,10'E)-**120c**/(4'Z,6'Z,8'E,10'E)-**120d** = 2 : 7 : 1 : 1 et dont la structure a été déterminée via des expériences RMN. Au fur et mesure du temps, le mélange évolue lentement via une cycloaddition [4+2] menant après deux jours d'exposition à un mélange de quatre photoproduits. Après purification par colonne chromatographique sur gel de silice, traitement au TBAF et purification par HPLC chirale, les composés bicycliques **121a-d** sont obtenus et classés en deux sous-groupes appelés A et B différant principalement par la configuration relative des centres C4', C7' et C8'. La stéréochimie relative et absolue de **121a-d** est déterminée par des expériences RMN et la structure aux rayons X du tri-*p*-bromobenzoate de **121a**, confirmant ainsi l'hypothèse de la cycloaddition [4+2].

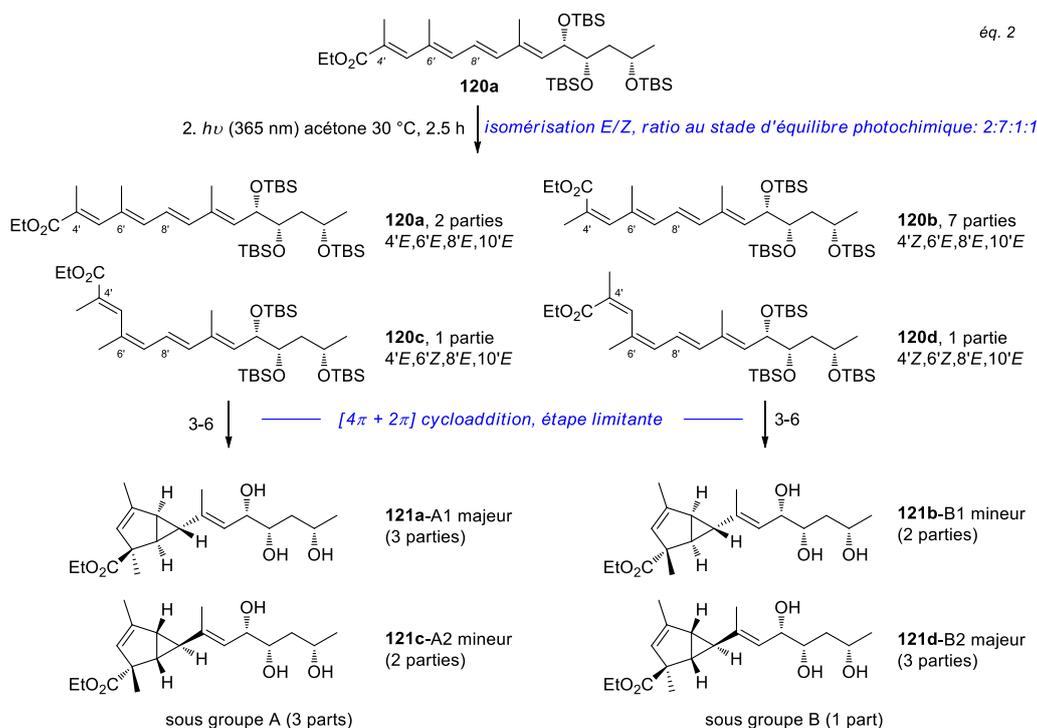
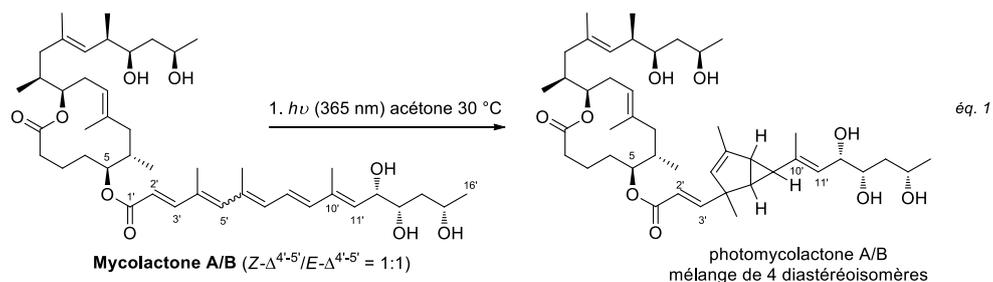


Schéma 36 : Transformation photochimique de la mycolactone A/B (éq. 1) et de tétraénoates modèles (éq. 2).⁹ (3) $h\nu$ (365 nm), acétone 30 °C, 2 jours; (4) chromatographie sur gel de silice; (5) TBAF, THF, 20 °C; (6) séparation par HPLC chirale. Schéma adapté de la réf. 9 avec permission. Copyright 2013 – *Natural Product Reports*.

Le composé **121a** est ensuite transformé en fragment C1'-C16' **122a** via cinq transformations successives, puis estérifié avec le fragment C1-C20 des mycolactones, conduisant au composé **123a** (**Schéma 37**). Les photoproduits **121b-d** sont alors transformés de la même manière délivrant les composés **123b-d**. Finalement, les analyses RMN ¹H ainsi que les temps de rétention HPLC de chacun des composés **123a-d** permettent d'identifier clairement les photoadduits obtenus à partir de la mycolactone A/B synthétique.

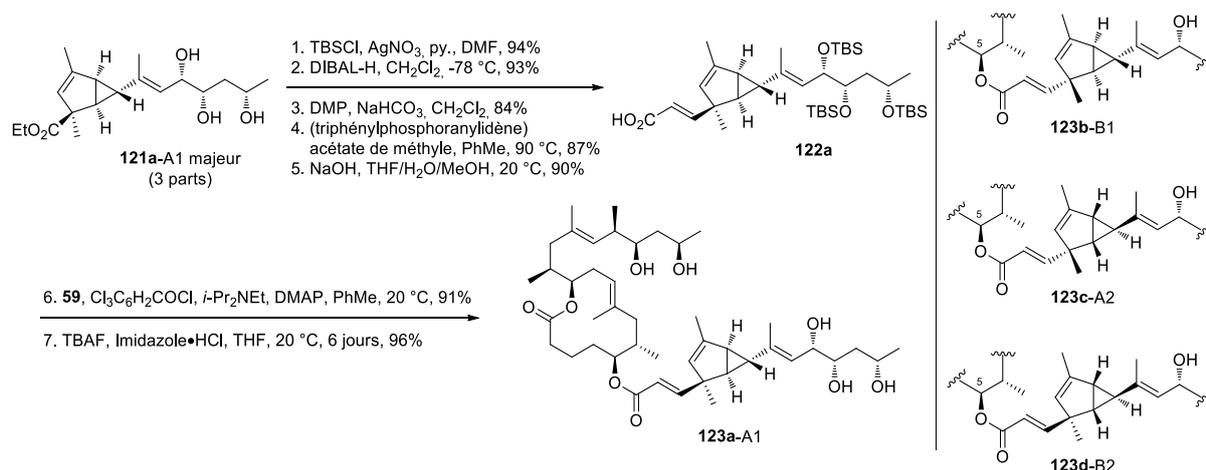


Schéma 37 : Transformation des photoproduits modèles en photomycolactones.⁹ Schéma adapté de la réf. 9 avec permission. Copyright 2013 – *Natural Product Reports*.

5. Conclusion

Les découvertes de *M. ulcerans*, mycobactérie responsable de la maladie de l'ulcère de Buruli, en 1948 par Peter MacCallum et de la mycolactone A/B, principal agent pathogène sécrété par la mycobactérie, en 1999 par Small ont constitué de véritables tournants dans l'histoire de la maladie, et ont radicalement changé la vision que nous avons des polycétides bioactifs. De par leur structure atypique et leurs effets biologiques inédits, les mycolactones ont rapidement suscité un vif intérêt des communautés scientifiques biologique et chimique, notamment ces quinze dernières années.

D'un point de vue chimique, les nombreuses synthèses totales et partielles de la mycolactone A/B, ainsi que les synthèses totales des autres mycolactones (C, E, F, *dia*-F, S1 et S2) rapportées entre 2001 et 2012 constituent un patrimoine chimique important pour la préparation de ces toxines et témoignent du contexte extrêmement compétitif dans lequel se sont déroulés ces travaux.

D'autre part, la découverte en 2013 de WASP et *N*-WASP, cibles biologiques des mycolactones, par Demangel a permis un début de compréhension du mode d'action de la maladie. Cependant, la compréhension du mécanisme d'action de la toxine au niveau moléculaire, et notamment des interactions ayant lieu entre les mycolactones et leur cible protéique, n'est que partielle à l'heure actuelle, et reste d'une importance capitale pour la mise au point de nouvelles méthodes de diagnostic et de traitements spécifiques de la maladie.

Dans l'optique de fournir de nouveaux outils moléculaires pour explorer les interactions entre la toxine et sa cible biologique, les groupes d'Altmann et de Blanchard se sont penchés sur la synthèse d'analogues de mycolactones et la mise au point d'une étude relation structure-activité (SAR) de ces toxines. Ces efforts de recherche sont détaillés dans le chapitre suivant et ont également fait l'objet de la première partie de cette thèse.

Chapitre 2 :

Synthèse d'analogues de mycolactones et étude des relations structure-activité (SAR)

Chapitre 2 : Synthèse d'analogues de mycolactones et étude des relations structure-activité (SAR)

Outre la synthèse des mycolactones présentes naturellement dans l'environnement, les chimistes se sont également attachés à mettre au point des voies de synthèse modulaires ouvrant un accès à des analogues de ces puissantes toxines. En effet, depuis quelques années, de plus en plus de projets visant à améliorer la compréhension de mécanismes biologiques se sont tournés vers une stratégie d'exploration fonctionnelle de composés bioactifs (ou « Function-Oriented-Synthesis »), en utilisant comme principal outil, la synthèse totale dérivée (« Diverted Total Synthesis » ou DTS) de produits naturels ayant des propriétés biologiques. Ce type de synthèse dérivée permet l'obtention d'analogues de produits naturels qui peuvent alors être utilisés pour explorer l'environnement et les interactions moléculaires se produisant entre le ligand endogène (dans notre cas, la mycolactone A/B) et sa cible biologique à travers la mise au point d'études relation structure-activité (SAR). De telles études peuvent fournir des informations cruciales pour la compréhension du mécanisme d'action de produits naturels bioactifs.

Dans cette optique, les groupes de Kishi,¹³³ Altmann^{63,106} et notamment Blanchard⁸³ ont rapporté la synthèse d'analogues de mycolactones ayant permis de mettre au point les premières études SAR de ces toxines entre 2011 et aujourd'hui. Les efforts de recherche de ces différents groupes ainsi que les études SAR résultantes sont décrits dans les paragraphes suivants. Comme évoqué précédemment, la première partie de cette thèse s'est concentrée sur la préparation de nouveaux analogues de mycolactones par extension de la voie de synthèse décrite par notre laboratoire en 2011, dans le but d'améliorer la compréhension du mécanisme d'action de ces intrigantes toxines. La synthèse de ces nouveaux analogues est décrite dans la deuxième partie de ce chapitre, suivie des résultats de l'évaluation biologique de ces analogues.

1. Analogues de mycolactones rapportés dans la littérature

Durant l'élucidation de la structure de la mycolactone A/B en 1999, le groupe de Small rapporte plusieurs modifications chimiques de la mycolactone A/B, obtenue par fermentation, telles que des peracétylation des groupes hydroxyles ou des hydrogénations des doubles liaisons.³⁷ Ces modifications structurales, se traduisant par une perte totale de l'activité cytotoxique, sont les premiers analogues de mycolactones rapportés. De façon similaire, Kishi rapporte la synthèse de composés modèles lors de la détermination de la stéréochimie de la mycolactone A/B en 2001.⁴² Puis, entre 2011 et 2013, les groupes d'Altmann, Kishi et Blanchard rapportent la synthèse d'analogues de mycolactone préparés dans le but spécifique de mettre au point une étude SAR.

1.1 Analogues de mycolactones rapportés par Altmann et Kishi (2011-2013)

En 2011, Altmann rapporte deux analogues simplifiés de mycolactones¹⁰⁶ dont la chaîne supérieure est remplacée par un groupement isopropyle : la macrolactone **124** qui ne possède pas de chaîne inférieure et le composé **125** dont la chaîne inférieure est dérivée de l'acide sorbique (**Figure 15**, éq. 1). **124** est obtenu à partir de la macrolactone tosylée **103**, intermédiaire avancé de sa synthèse totale

de la mycolactone A/B, par réduction du tosyle via NaBH_4 à $100\text{ }^\circ\text{C}$, suivie de la déprotection de la position C5 par traitement avec $\text{AcOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$. **125** est ensuite obtenu par simple estérification de **124** avec l'acide sorbique. En 2013, six nouveaux analogues complets, présentant des modifications de la chaîne supérieure **126-128** ou de la chaîne inférieure **129-131**, sont rapportés par le même groupe de recherche (éqs. 2 et 3).⁶³ Ces nouveaux analogues sont alors obtenus via des intermédiaires avancés préparés lors de la mise au point de sa synthèse totale de la mycolactone A/B détaillée dans le chapitre précédent. Finalement Kishi publie lui aussi deux analogues de mycolactones possédant une chaîne inférieure modifiée **132** et **133** en 2011, également obtenus à l'aide d'intermédiaires de synthèse avancés issus de ses synthèses totales de la mycolactone A/B (éq. 3).¹³³ Les activités biologiques de ces différents composés seront présentées en paragraphe 1.3.

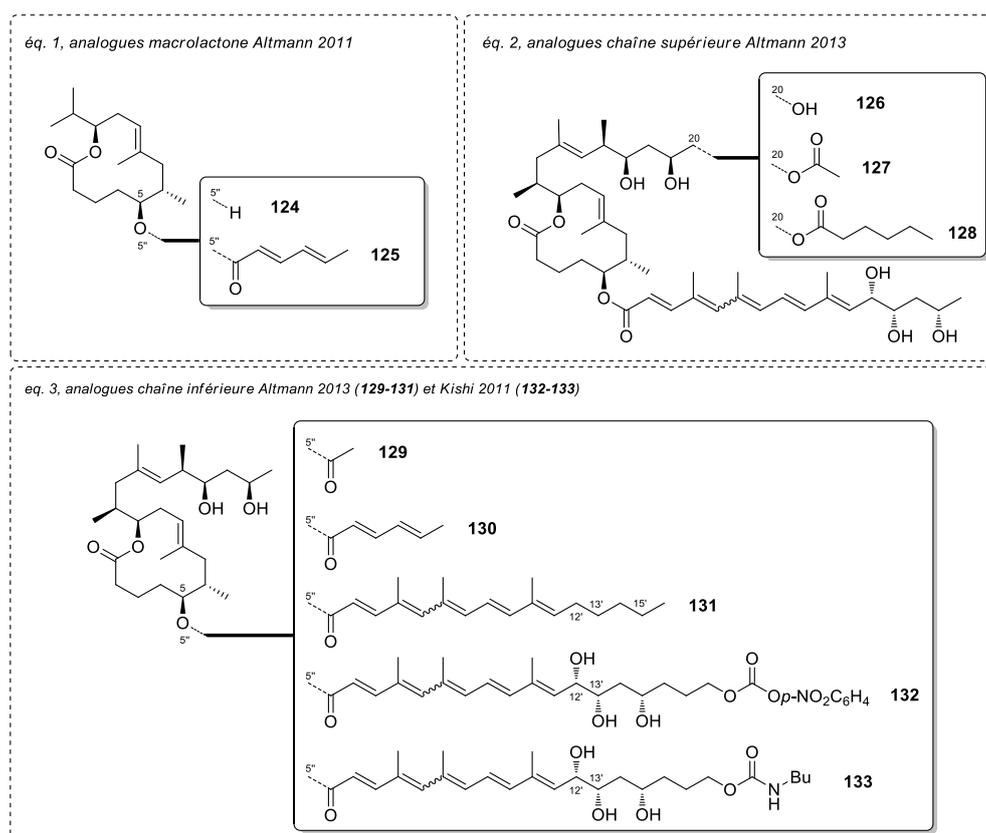


Figure 15 : Analogues de mycolactones par Altmann (2011, éq. 1; 2013 éqs. 2 et 3) et par Kishi (2011, éq.3).^{63,106,133}

Notre laboratoire s'est également fortement impliqué dans la synthèse d'analogues de mycolactones. Les analogues préparés, ainsi que la voie de synthèse développée pour les obtenir sont détaillés dans le paragraphe suivant.

1.2 Analogues de mycolactones par notre laboratoire (2011)

Depuis 2006, notre laboratoire s'est concentré sur la mise au point d'une voie de synthèse modulaire permettant un accès rapide à un large éventail d'analogues de mycolactones.⁸³ La stratégie développée repose également sur une estérification finale du fragment C1-C20 (C8-desméthylé) avec différentes chaînes inférieures C1'-C16'. Il est important de noter ici que chacune des mycolactones naturelles (A/B à S2) possède une activité biologique très différente des autres, et qu'elles se distinguent les unes des autres uniquement par la nature de la chaîne inférieure C1'-C16', soulignant

l'importance de cette dernière pour l'activité biologique. En se basant sur ces données, cette stratégie d'estérification finale, permettant d'insérer différentes chaînes inférieures sur le même précurseur C1-C20, en fin de synthèse, est totalement appropriée pour la préparation d'analogues.

1.2.1 Voie de synthèse développée pour l'obtention d'analogues de mycolactones

Dans un premier temps, le fragment C1-C20 C8-desméthylé **134** est obtenu par un couplage de Negishi entre la macrolactone iodée **135** et le fragment C14-C20 correspondant, lui-même obtenu selon la procédure décrite par Kishi (**Schéma 38**).¹³³ L'intermédiaire avancé **135** provient alors d'une réaction de métathèse cyclisante, pour former l'oléfine (*E*)-C8-C9, réalisée après estérification des précurseurs **105-anti** et **136**. Cette stratégie, reposant sur une réaction de métathèse cyclisante, a été développée dès 2006 mais publiée rapidement par le groupe de Burkart.¹⁰⁹ La reconnaissance d'une stéréochimie identique pour les centres stéréogènes C6 et C12 des deux précurseurs **136** et **105-anti** permet de revenir à un intermédiaire commun **111**, les stéréochimies relatives *syn* ou *anti* des centres C6/C5 et C11/C12 reposant alors sur une étape d'allylboration asymétrique via le (-)- ou le (+)-Ipc₂allylborane respectivement.

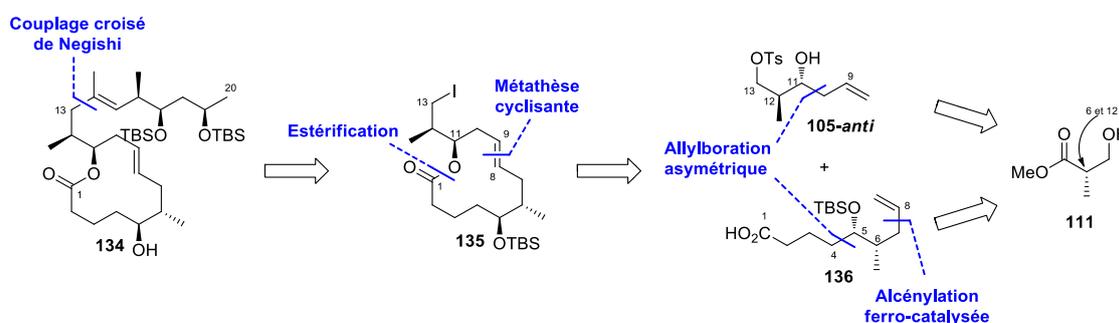


Schéma 38 : Rétrosynthèse du fragment C1-C20, C8-desméthylé (Blanchard, 2011).⁸³

1.2.1.1 Synthèse du fragment C1-C20

En s'appuyant sur la procédure de Fürstner,¹³⁴ le (*S*)-(+)-3-hydroxypropionate de méthyle **111** est tosylé puis converti en aldéhyde **137**, ouvrant la voie pour l'étape d'allylboration de Brown,¹³⁵ permettant de fixer la configuration *syn* ou *anti* des centres C5/C6 et C11/C12 via les (-)- et (+)-Ipc₂allylboranes respectivement (**Schéma 39**, éq. 1). Cette courte séquence permet un accès rapide aux alcools homo-allyliques **105-syn** et **105-anti** qui sont tous deux obtenus avec une parfaite diastéréosélectivité, même à l'échelle du multigramme. **105-syn** est ensuite protégé sous forme d'éther silylé, avant de subir une réaction de métathèse croisée avec l'acide acrylique, en présence de 3 mol% de catalyseur de Grubbs-II (éq. 2). L'oléfine interne résultante est hydrogénée via le réactif de Pearlman, conduisant à **138** et le groupement tosylé est transformé en iodure d'alkyle primaire via une réaction de Finkelstein. L'iodure d'alkyle résultant est engagé dans une réaction d'alcénylation ferro-catalysée en utilisant les conditions développées par Cossy¹³⁶ pour donner l'oléfine terminale **136**. Il est important de noter ici que cette étape d'alcénylation ferro-catalysée tolère l'acide carboxylique en C1 et permet d'économiser une séquence protection/déprotection/oxydation supplémentaire. L'estérification de **136** avec **105-anti**, précédemment synthétisé, délivre le diène correspondant. Ce dernier subit une réaction de métathèse cyclisante à 90 °C au micro-onde en présence de 10 mol% de catalyseur de Grubbs-II, conduisant uniquement à l'isomère (*E*) de l'undécénolide désiré. Après conversion du groupe tosylé en iodure d'alkyle, la macrolactone iodée **135** est convertie en alkyl zincique par le zinc de Rieke, puis couplée avec le fragment C14-C20 **56** dans les conditions de Negishi. Finalement, la déprotection sélective de l'alcool en position C5 délivre le fragment C1-C20 **134**.

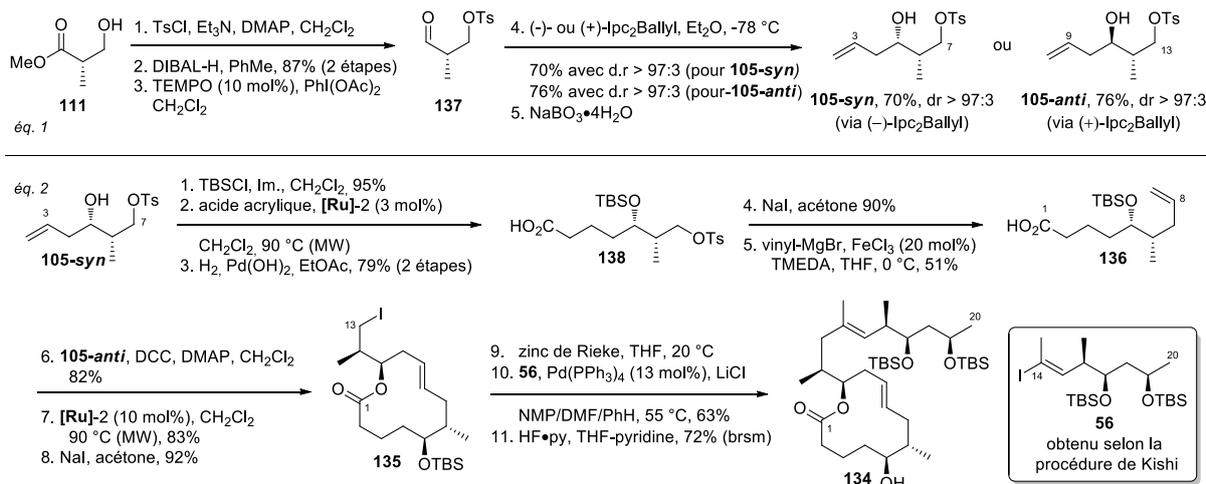


Schéma 39 : Synthèse du fragment C1-C20 des analogues C8-desméthylés de mycolactones (Blanchard, 2011).⁸³

1.2.1.2 Synthèse du fragment C1'-C16'

Le fragment C1'-C16' **139** est obtenu par formation de la liaison σ C7'-C8' via un couplage de Liebeskind, à partir des précurseurs **140** et **141**, et le contrôle des stéréocentres C12', C13' et C15' du fragment C8'-C16' est assuré par une séquence dihydroxylation asymétrique/réduction pallado-catalysé (**Schéma 40**).^{137,138}

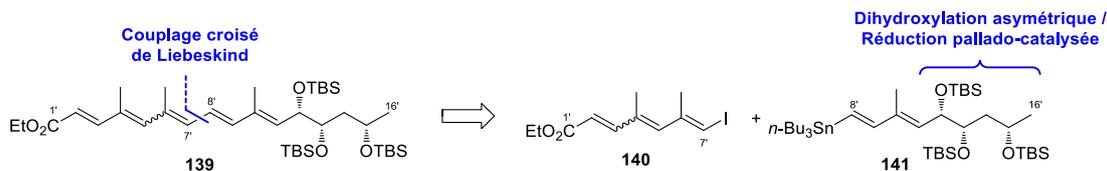


Schéma 40 : Rétrosynthèse du fragment C1'-C16' (Blanchard, 2011).⁸³

Les travaux se sont ensuite orientés vers la préparation du fragment C1'-C7' **140**, obtenu à partir du méthylmalonate de diéthyle **142** (**Schéma 41**). L'anion généré par action de NaH sur **142** est alkylé avec de l'iodoforme, puis saponifié avec KOH au reflux de l'éthanol. Le di-acide résultant se décarboxyle spontanément pour conduire à l'acide **143**. L'intérêt de cette séquence réside dans sa facilité de mise en œuvre permettant de l'appliquer sur l'échelle du multigramme. Après une séquence réduction/oxydation de la fonction acide, l'aldéhyde obtenu est soumis à une réaction de Wittig. Une seconde itération réduction/oxydation/Wittig délivre le triène C1'-C7' **140**.

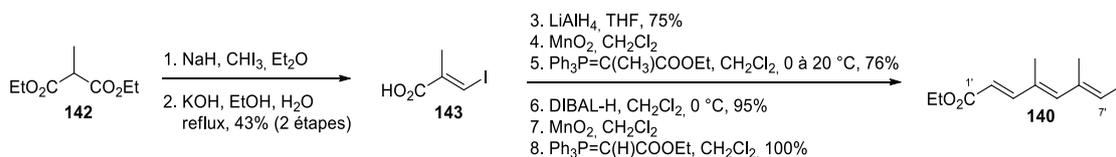


Schéma 41 : Synthèse du fragment C1'-C7' (Blanchard 2011).⁸³

La synthèse du fragment C1'-C16' est ensuite complétée à partir du triénoate **144** (**Schéma 42**). Ce dernier est engagé dans une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless se produisant uniquement sur la double liaison la plus riche en électrons pour conduire au diol-*syn* correspondant avec 86% d'excès énantiomérique. L'activation de ce diol sous forme de carbonate mène au composé

145 qui est ensuite soumis à une réaction de réduction pallado-catalysée permettant de s'affranchir du groupe hydroxyle en position C14' délivrant ainsi le diène **146-(E,E)**. Cette séquence en deux étapes proposée par O'Doherty¹³⁸ permet de moduler facilement la configuration absolue du stéréocentre C15' en jouant sur l'AD-mix (α ou β) utilisé lors de l'étape de dihydroxylation précédente. Une seconde réaction de dihydroxylation asymétrique est alors réalisée conduisant à nouveau au diol-*syn* correspondant avec une parfaite régio- et stéréosélectivité. Le diol ainsi obtenu est protégé sous forme d'éther silylé pour donner le composé tri-silylé **47**. Ici encore, l'utilisation de l'un ou l'autre des AD-mix offre un accès à différentes configurations des centres C12' et C13'. La fonction ester de **47** est ensuite convertie en aldéhyde, et une homologation dans les conditions rapportées par Hodgson¹³⁹ délivre le diénylstannane-(*E,E*) **141**. Ce dernier est alors couplé au fragment C1'-C7' **140** dans les conditions de Liebeskind, utilisant le thiophène carboxylate de cuivre(I) comme catalyseur et le diphenylphosphinate de tétrabutylammonium en tant que séquestrant des sels d'étain.¹⁴⁰ L'ester C1'-C16' est alors obtenu sous la forme d'un mélange $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'} = 20 : 80$. Après saponification de la fonction ester, l'acide C1'-C16' **48** est photoisomérisé pour atteindre l'équilibre naturel $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'} = 60 : 40$.

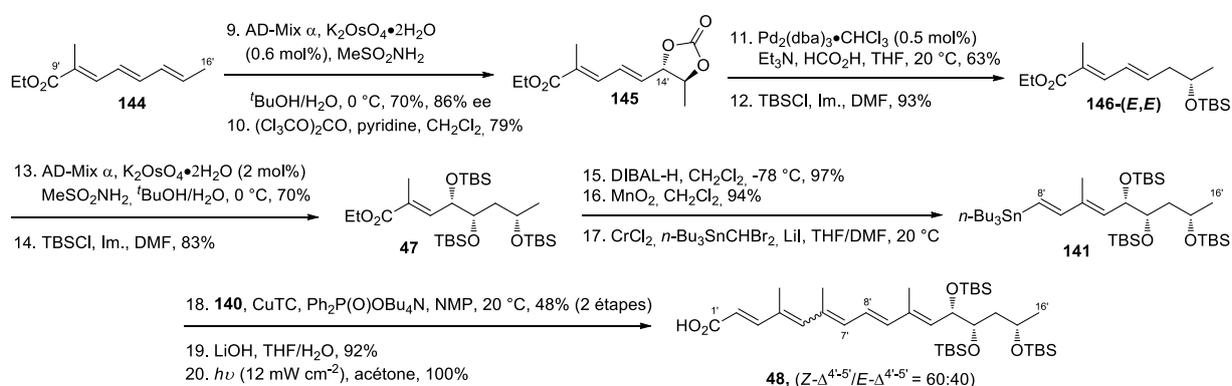


Schéma 42 : Synthèse du fragment C1'-C16' (Blanchard, 2011).⁸³

1.2.1.3 Synthèse de la mycolactone A/B C8-desméthylée

Les fragments C1-C20 **134** et C1'-C16' **48** synthétisés précédemment sont ensuite estérifiés dans les conditions de Yamaguchi pour conduire, après déprotection globale de la molécule au TBAF, à la mycolactone A/B C8-desméthylée **147** désirée (Schéma 43).

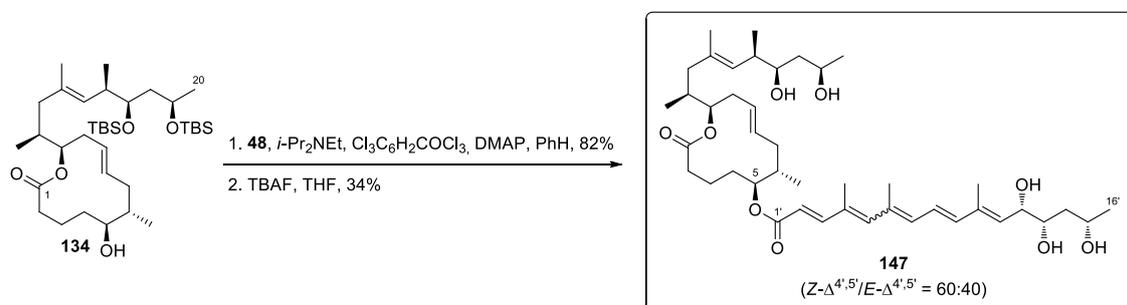


Schéma 43 : Assemblage finale des fragments C1-C20 et C1'-C16' (Blanchard, 2011).⁸³

1.2.2 Analogues obtenus avec la voie de synthèse précédente

En appliquant la voie de synthèse décrite dans le paragraphe précédent, notre groupe a rapporté en 2011 neufs nouveaux analogues de mycolactones (**Figure 16**).⁸³ Ces analogues peuvent être classés en trois catégories :

- Les analogues complets C8-desméthylés dont l'alcool en position C5 est libre **148** ou estérifié, avec la chaîne inférieure naturelle de la mycolactone A/B **147** ou des variantes de la chaîne inférieure **147b-d** (éq.1). Les analogues **147b-d** ont été obtenus en modulant l'AD-mix utilisé lors des étapes de dihydroxylations asymétriques (**147b** et **147c**) ou en ajoutant une séquence de O'Doherty supplémentaire (**147d**).
- Les analogues simplifiés C8-desméthylés dont la chaîne supérieure est remplacée par un groupe isopropyle et l'alcool en position C5 est libre **149** ou estérifié avec la chaîne inférieure naturelle de la mycolactone A/B **150** (éq. 2). Ces derniers ont été obtenus en réduisant l'iodure d'alkyle **135** via un traitement avec naphthalène, Li, ZnCl₂ dans un mélange THF/PhH/DMF, suivi d'une hydrolyse (voir **Schéma 39**).
- Un analogue de la chaîne inférieure **151** (éq. 3).

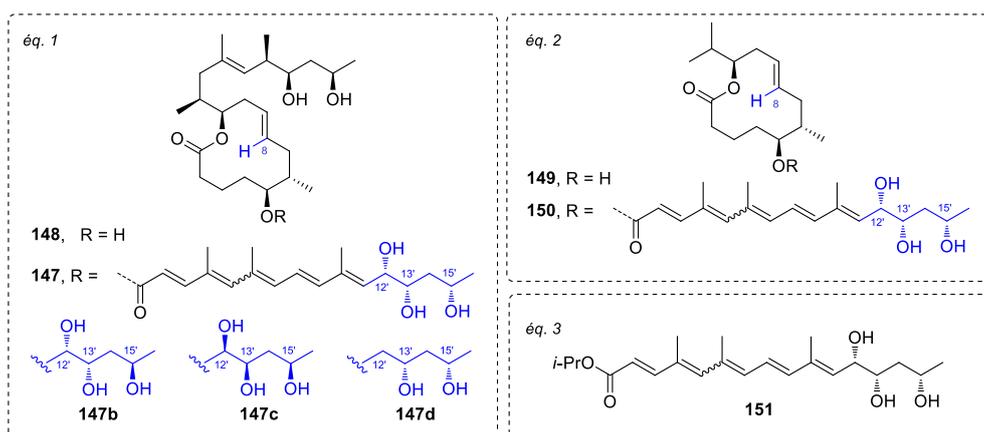


Figure 16 : Analogues de mycolactones rapportés par Blanchard (2011).^{9,83} Figure adaptée de la réf. 9 avec permission. Copyright 2013 – *Natural Product Reports*.

Tous comme ceux rapportés par Altmann et Kishi, les propriétés biologiques de ces analogues ont été évaluées afin de mettre au point une étude SAR. Cette dernière est présentée en paragraphe 1.4, après la synthèse des analogues fluorescents publiée par Small en 2003 et Blanchard en 2011.

1.3 Synthèse d'analogues fluorescents

Comme évoqué dans le chapitre précédent, des analogues fluorescents de mycolactones ont été utilisés pour localiser la toxine dans le milieu cellulaire et, plus récemment, ont contribué à la découverte des premières cibles protéiques de ces toxines. La synthèse de ces analogues est décrite dans ce paragraphe (**Schéma 44**).

En 2003, Small rapporte la synthèse d'un analogue fluorescent à partir d'une mycolactone A/B obtenue par extraction de cultures de *M. ulcerans*.⁸² Cette mycolactone naturelle est soumise à une coupure oxydante avec HIO₄ pour conduire à l'aldéhyde **152**. Ce dernier est ensuite conjugué avec un

hydrazide fluorescent commerciale : le Bodipy® FL D-2371, délivrant la Bodipy-mycolactone **153**, après purification sur une colonne C18 (éq. 1). Bien que l'activité cytopathique de cette toxine fluorescente soit légèrement inférieure à celle de la toxine naturelle (concentration efficace minimum de 130 nM pour **153** contre 20 nM pour la mycolactone A/B), elle exprime le même phénotype que la mycolactone A/B. **153** est alors incubée avec des cultures de fibroblastes et suivie via un microscope confocal. Ces études ont démontré que la toxine traverse la membrane cellulaire par diffusion passive, et reste localisée dans le cytoplasme sans atteindre le noyau cellulaire. De plus aucune co-localisation avec les mitochondries ou l'actine n'est observée, conduisant Small à proposer l'hypothèse que la Bodipy-mycolactone s'attache lentement et de façon irréversible à une protéine cytoplasmique. Ces résultats sont cependant remis en question avec la découverte de WASP et N-WASP en tant que cible biologique des mycolactones.

Dans l'optique de poursuivre l'étude SAR et prenant en compte l'importance cruciale de la stéréotriade C12', C13', C15' de la mycolactone A/B pour l'activité cytopathique, notre groupe a rapporté en 2011 la synthèse d'une nouvelle Bodipy-mycolactone possédant les centres C12', C13' et C15' intacts (éq. 2).⁸³ L'intermédiaire avancé **154**, obtenu lors de la synthèse précédente (voir Schéma 39), est converti en azoture primaire. La fonction alcool en position C5 est alors libérée puis estérifiée avec la chaîne inférieure naturelle de la mycolactone A/B pour conduire, après déprotection globale au triol **156**. Ce dernier est ensuite engagé dans une réaction de cycloaddition [3+2] catalysée au cuivre(I) avec l'alcyne-Bodipy **157** (obtenu selon la procédure décrite par Overkleeft)¹⁴¹ pour conduire à la Bodipy-mycolactone **158**. Ce dérivé fluorescent a contribué à la découverte de la première cible protéique des mycolactones, démontrant à nouveau l'importance des analogues de produits naturels en tant qu'outils essentiels pour la compréhension de mécanismes biologiques.

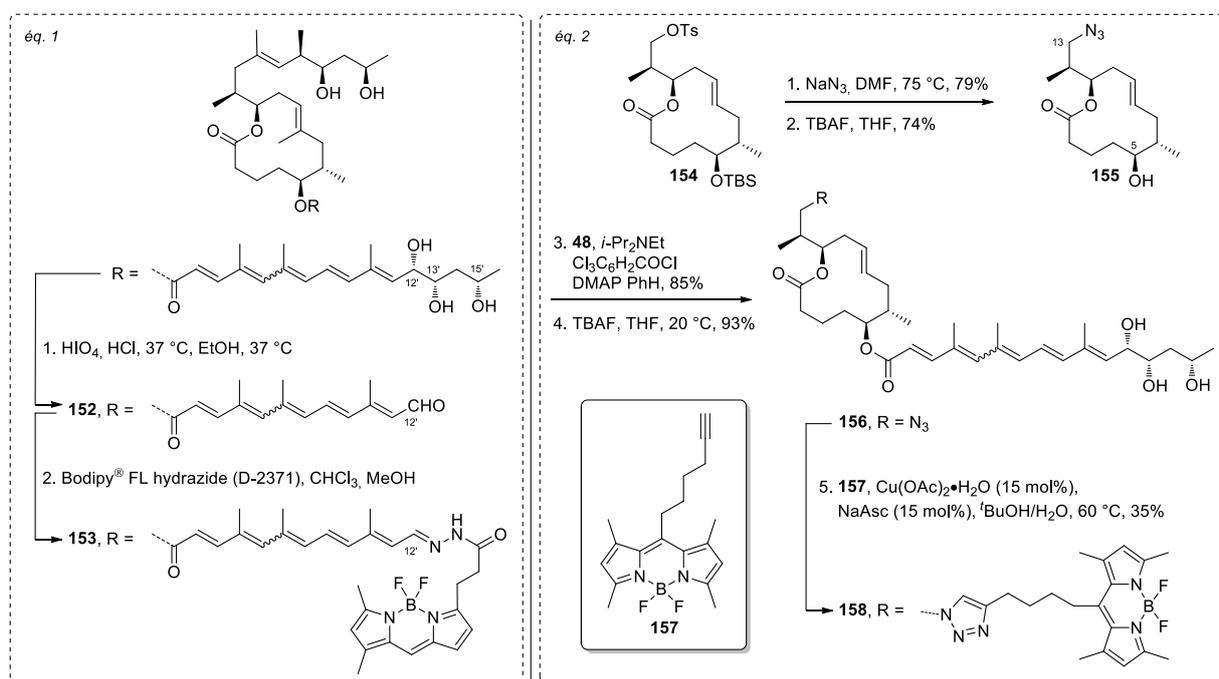


Schéma 44 : Synthèse d'analogues fluorescents par Small (éq. 1, 2003)⁸² et Blanchard (éq. 2, 2011).^{9,83} Schéma adapté de la réf. 9 avec permission. Copyright 2013 – *Natural Product Reports*.

1.4 Etudes des relations structure-activité (SAR)

Les nombreuses synthèses partielles et totales des différentes mycolactones naturelles rapportées entre 1999 et 2012, ainsi que les nombreux analogues synthétisés ces trois dernières années, constituent une véritable bibliothèque de produits. Même si tous ces composés n'ont pas été systématiquement évalués biologiquement, la littérature est déjà riche en informations permettant de dégager des tendances de SAR, études cruciales pour une meilleure compréhension du mécanisme d'action des mycolactones au niveau moléculaire. Dans l'objectif de faire le bilan sur ces travaux, cette partie se propose de regrouper tous les résultats biologiques connus sur les mycolactones présentes naturellement dans l'environnement, ainsi que ceux de tous les analogues de ces toxines rapportés dans la littérature jusqu'à aujourd'hui.

1.4.1 Résultats biologiques des mycolactones présentes naturellement dans l'environnement

Les activités biologiques (cytotoxiques et immunosuppressives) connues sur les mycolactones (A/B, C, D, E, métabolite mineur de E, F *dia*-F, S1 et S2, voir **Figure 7** pour les structures) présentes naturellement dans l'environnement sont récapitulées en **Figure 17**. Il est important de rappeler que toutes ces mycolactones ne diffèrent les unes des autres que par la nature de la chaîne inférieure. Par conséquent, toutes les différences d'activité biologique détaillées ci-dessous témoignent de l'importance de la chaîne pentaénique.

Parmi les mycolactones affectant les humains (A/B, C, D, S1 et S2), la mycolactone A/B est la plus active et servira de référence pour la suite de cette partie. En effet, la concentration minimale de cette dernière requise pour observer un effet cytopathique sur les cellules L929 est déterminée à 25 pg/mL (0,033 nM) par Small en 1999.³⁷ Des études plus récentes menées par cytométrie en flux ont permis de déterminer la LC₅₀ (concentration d'une molécule à laquelle 50% des cellules cibles sont tuées) de cette toxine à 12 nM et son IC₅₀ (concentration d'une molécule nécessaire pour inhiber à 50% une fonction biologique donnée) à 5 nM. Le rapport LC₅₀/IC₅₀ est alors déterminé à 2.4, permettant de conclure que la toxine inhibe plus vite les fonctions biologiques qu'elle ne tue la cellule.⁶³ De plus cette toxine est également connue pour inhiber 75% de la production d'IL-2 et de TNF à 16 ng/mL (21,5 nM). L'activité cytopathique de la mycolactone C est déterminée, en 2003 lors de l'élucidation de sa structure, comme étant dix-mille fois moins active que la mycolactone A/B.⁶¹ Cependant, les résultats rapportés en 2013 par cytométrie en flux déterminent sa LC₅₀ à 186 nM et son IC₅₀ à 122 nM, la définissant ainsi comme seulement 15.5 fois moins active.⁶² Cette diminution brutale d'activité, en comparaison avec la mycolactone A/B souligne l'importance du groupe hydroxyle en position C12'. Aucune donnée supplémentaire concernant les mycolactones D, S1 et S2 n'a été rapportée pour le moment.

Les activités cytopathiques de la mycolactone E et du métabolite mineur de E affectant les grenouilles sont déterminées comme étant de 100 ng/mL (140 nM) pour la première et par une GI₅₀ (la GI₅₀ est utilisée en remplacement de l'IC₅₀ dans le cas spécifique de l'inhibition de la croissance d'une cellule et correspond à la concentration pour laquelle 50% de la croissance cellulaire est inhibée) de 15 ng/mL (21 nM) pour la seconde, soit cent fois moins active que la mycolactone A/B.^{67,69}

Les mycolactones F et *dia*-F affectent les poissons d'eau salée et d'eau douce respectivement. L'activité cytopathique de la mycolactone F est déterminée par une LC₅₀ de 29 nM et une IC₅₀ de 9 nM alors que la mycolactone *dia*-F est mille fois moins active, mettant en évidence l'importance de la configuration absolue des groupes hydroxyle terminaux de la chaîne inférieure.^{63,72}

Finalement, la mycolactone G, bien que n'étant pas présente naturellement dans l'environnement, ne présente aucune activité cytopathique même à 1 mg/mL.⁷¹

Ces données tendent à prouver, de manière générale, l'importance de la chaîne inférieure pour l'activité biologique, et plus particulièrement la présence (mycolactone C vs A/B) et la configuration absolue (mycolactone F vs *dia*-F) des groupes hydroxyles de cette dernière.

Nom usuel	Elucidation complète de la structure	isolée de	Activité biologique	Référence représentative
Mycolactone A/B	2001	pathogène humain (<i>M. ulcerans</i>)	ACP* sur les fibroblastes L929 : 1 ng/mL (1,34 nM) LC ₅₀ = 12 nM, IC ₅₀ = 5 nM	63,67
			Pas d'activité antimicrobienne	63
			Inhibition de la production d'IL-2 à 16 ng/mL (21,5 nM) >75%	94
			Inhibition de la production de TNF à 16 ng/mL (21,5 nM) >75%	88d
Mycolactone C	2003	pathogène humain (<i>M. ulcerans</i>)	ACP* sur les fibroblastes L929 : LC ₅₀ = 186 nM, IC ₅₀ = 122 nM	63
Mycolactone D	2003	pathogène humain (<i>M. ulcerans</i>)	Non rapportée	
Mycolactone S1	2012	pathogène humain (<i>M. ulcerans</i> subsp. <i>shinshuense</i>)	Non rapportée	
Mycolactone S2	2012	pathogène humain (<i>M. ulcerans</i> subsp. <i>shinshuense</i>)	Non rapportée	
Mycolactone E	2008	pathogène de grenouille (<i>M. ulcerans</i> ecovar <i>Liflandii</i>)	ACP* sur les fibroblastes L929 : 100 ng/mL (140 nM)	67
Mycolactone E (métabolite mineur)	2010	pathogène de grenouille (<i>M. ulcerans</i> ecovar <i>Liflandii</i>)	GI ₅₀ = 15 ng/mL (21 nM)	69
Mycolactone F	2008	pathogène de poisson eau salée (<i>M. marinum</i> M)	ACP* sur les fibroblastes L929 : LC ₅₀ = 29 nM, IC ₅₀ = 9 nM	63
Mycolactone <i>dia</i> -F	2009	pathogène de poisson eau douce (<i>M. marinum</i> M)	"1000 fois moins active que la mycolactone F"	72
Mycolactone G	2007	<i>M. marinum</i> DL045 clonée avec MUP_053	Pas de cytotoxicité jusqu'à 1 mg/mL après 24 h sur les cellules T Jurkat	71b

Figure 17 : Vue d'ensemble des activités biologiques connues des différentes mycolactones.⁹ *ACP : activité cytopathique, LC₅₀ : concentration d'une molécule à laquelle 50% des cellules cibles sont tuées, IC₅₀ : concentration d'une molécule nécessaire pour inhiber à 50% une fonction biologique donnée. Figure adaptée de la réf. 9 avec permission. Copyright 2013 – *Natural Product Reports*.

1.4.2 Résultats biologiques d'analogues obtenus par modification chimique de mycolactones naturelles

De nouvelles données concernant la relation entre la structure de la toxine et son activité biologique sont obtenues grâce aux modifications réalisées par Small en 1999 sur une mycolactone A/B extraite à partir de cultures de *M. ulcerans*.³⁷ Ces modifications, évoquées en début de ce sous chapitre, comprennent des peracétylations des fonctions hydroxyles de la toxine ainsi que la réduction

de ses doubles liaisons. La perte totale d'activité cytopathique de ces toxines modifiées vient renforcer les soupçons pesant sur l'importance des fonctions hydroxyles.

En 2003, Small rapporte également un analogue ne possédant pas de chaîne inférieure.⁶¹ Ce dernier, obtenu par hydrolyse d'une mycolactone A/B issue de culture de *M. ulcerans*, est évalué comme étant dix-mille fois moins actif que son congénère complet, bien qu'un phénotype similaire soit observé sur les fibroblastes L929. La même année, Small rapporte la synthèse d'un analogue fluorescent (détaillée dans la partie précédente, voir **Schéma 44**, éq. 1, composé **153**) obtenue également via une mycolactone A/B isolée de cultures de *M. ulcerans*.⁸² Les activités biologiques de ce dernier, ainsi que celles de l'intermédiaire de synthèse portant un aldéhyde en position C12' **152**, sont évaluées. Les activités cytopathiques sont alors évaluées à 190 nM pour l'aldéhyde **152** et 130 nM pour la sonde fluorescente **153**, ce qui correspond à des valeurs dix fois et 6.5 fois inférieures à la mycolactone A/B respectivement (**Figure 18**, éq. 1). Ces données semblent également confirmer l'importance de la chaîne inférieure et notamment de la portion C12'-C16' pour l'activité biologique.

Cependant l'exploitation des données obtenues à partir de mycolactones naturelles est difficile du fait que la même mycobactérie peut produire différentes mycolactones. Un exemple représentatif est celui de la souche Australienne qui produit majoritairement la mycolactone C, mais également et de façon minoritaire la mycolactone A/B. A ceci s'ajoute la difficulté de purification de ces mycolactones naturelles pouvant altérer les résultats obtenus. Ces contraintes peuvent être contournées par la préparation de mycolactones ou d'analogues synthétiques, démontrant à nouveau l'importance de la chimie de synthèse en tant qu'outil pour la compréhension de mécanismes biologiques.

1.4.3 Résultats biologiques des analogues synthétisés par les groupes d'Altmann, Kishi et Blanchard

Les dernières données disponibles pour les études SAR sont celles fournies par l'évaluation biologique des analogues récemment rapportés par les groupes d'Altmann,^{63,106} Kishi¹³³ et Blanchard.⁸³ Les résultats biologiques de ces différents analogues sont récapitulés en **Figure 18** (éqs. 2 à 4).

En 2011, Kishi rapporte deux nouveaux analogues de la mycolactone A/B dont la chaîne inférieure est étendue avec un groupement carbonate **132** ou carbamate **133**, mais possède la stéréotriade C12', C13', C15' intacte (éq. 2).¹³³ Seul le composé **133** portant un carbamate est évalué, et son activité cytopathique est déterminée à 30 nM, une valeur relativement proche de la mycolactone A/B (12 nM). Ce résultat démontre que la chaîne inférieure peut être allongée par un groupement polaire sans grande incidence sur l'activité cytopathique.

Entre 2011¹⁰⁶ et 2013,⁶³ Altmann publie huit nouveaux analogues de mycolactones (éq. 3). Pour chacun de ces analogues, l'apoptose et la nécrose de fibroblastes L929 sont étudiées, ainsi que l'activité métabolique des cellules après incubation avec les analogues. Ces études sont réalisées par cytométrie en flux et par microscopie fluorescente. Les analogues proposés peuvent être regroupés en trois catégories. La première inclut des analogues dont la chaîne supérieure est remplacée par un groupement isopropyle et l'alcool en position C5 est libre **124** ou acylé avec l'acide sorbique **125**. Cependant aucune activité cytopathique n'est observée pour ces composés. La seconde catégorie regroupe des analogues de la mycolactone A/B dont la chaîne supérieure est modifiée par ajout d'un alcool primaire **126**, ou d'un ester **127** et **128**. Tous les analogues de cette catégorie possèdent une LC₅₀ inférieure à 50 nM, avec 15 nM pour **126**, 45 nM pour **127** et 50 nM pour **128**. Ces valeurs proches de celles de la mycolactone A/B (12 nM) prouvent que la chaîne supérieure peut également être prolongée avec diverses fonctions polaires sans perdre significativement l'effet cytopathique. Enfin, la dernière catégorie comprend des analogues de mycolactones dont la chaîne inférieure est remplacée par un acétate **129**, par un ester bis-insaturé **130** ou par la chaîne inférieure de la mycolactone A/B

sans les groupes hydroxyles en position C12', C13' et C15' **131**. Tous ces analogues présentent une LC₅₀ >3000 nM, démontrant non seulement l'importance de la chaîne inférieure pour l'activité cytopathique mais également l'importance des groupes hydroxyles en positions C12', C13' et C15'.

De façon concomitante avec les groupes d'Altmann et Kishi, celui de Blanchard publie en 2011 neuf nouveaux analogues dont un fluorescent (éq. 4).⁸³ Dans un premier temps, l'effet cytopathique de l'analogue **147**, qui ne diffère de la mycolactone A/B que par le remplacement du substituant méthyle en C8 par un atome d'hydrogène, est évaluée sur des fibroblastes L929. La concentration minimale pour laquelle 90% des cellules sont arrondies est alors estimée à 5 µM avec **147** contre 40 nM pour la mycolactone A/B naturelle. **147** est donc 125 fois moins actif que la toxine naturelle ce qui constitue un résultat inattendu, et met en évidence l'importance du méthyle en position C8 pour l'activité cytopathique.

Le composé **147** est ensuite pris en référence pour la suite des tests biologiques. L'effet cytopathique des autres analogues est évalué sur des fibroblastes murins L929 par détermination du pourcentage de cellules arrondies après 48 h d'incubation avec 10 µM de l'analogue testé. Comme précédemment, ces analogues peuvent être regroupés en quatre catégories.

La première comprend le fragment C1-C20 C8-desméthylé dont la fonction alcool en position C5 est libre **148** ou estérifiée avec différents diastéréoisomères de la chaîne inférieure polyinsaturée **147b-d**. Le composé **148** ne conduit qu'à 27% d'arrondissement alors que 100% d'arrondissement sont obtenus avec l'analogue de référence **147** et celui dont la configuration absolue du centre C15' est inversée **147b**, suggérant que cette dernière n'est pas d'une importance capitale. Au contraire le composé **147c** dont la configuration absolue de la stéréotriade entière est inversée mène seulement à 10% d'arrondissement. De plus le composé **147d** qui ne possède pas de groupe hydroxyle en position C12' conduit à 49% d'arrondissement, ce résultat étant logique au vu de l'activité diminuée de la mycolactone C. La seconde catégorie inclut des analogues dont la chaîne supérieure est remplacée par un groupement isopropyle et dont l'alcool en position C5 est libre **149** ou estérifié avec la chaîne inférieure naturelle de la mycolactone A/B **150**. Seulement 29 et 53% d'arrondissement sont obtenus respectivement, en accord avec les résultats précédents d'Altmann. La troisième catégorie comprend un analogue de la chaîne inférieure **151** qui ne conduit qu'à 5% d'arrondissement. La dernière catégorie concerne l'analogue fluorescent **158**. Ce dernier est alors évalué à 90% d'arrondissement. Plus important encore, aucun arrondissement n'est observé à 0.5 µM, concentration à laquelle sont réalisées les expériences d'absorption. Ces dernières ont confirmé une diffusion rapide de la toxine à travers la membrane cellulaire et une localisation dans le cytoplasme exclusivement, en accord avec les résultats de Small. Cet analogue fluorescent a également contribué à la découverte de la première cible protéique des mycolactones.

Finalement, un dernier analogue C8-desméthylé **147e**, se caractérisant par l'absence du groupe hydroxyle en position C15', a été synthétisé plus récemment par notre laboratoire. L'évaluation biologique de ce dernier conduit à 40% d'arrondissement, démontrant l'importance relative de la position C15' pour l'activité cytopathique.

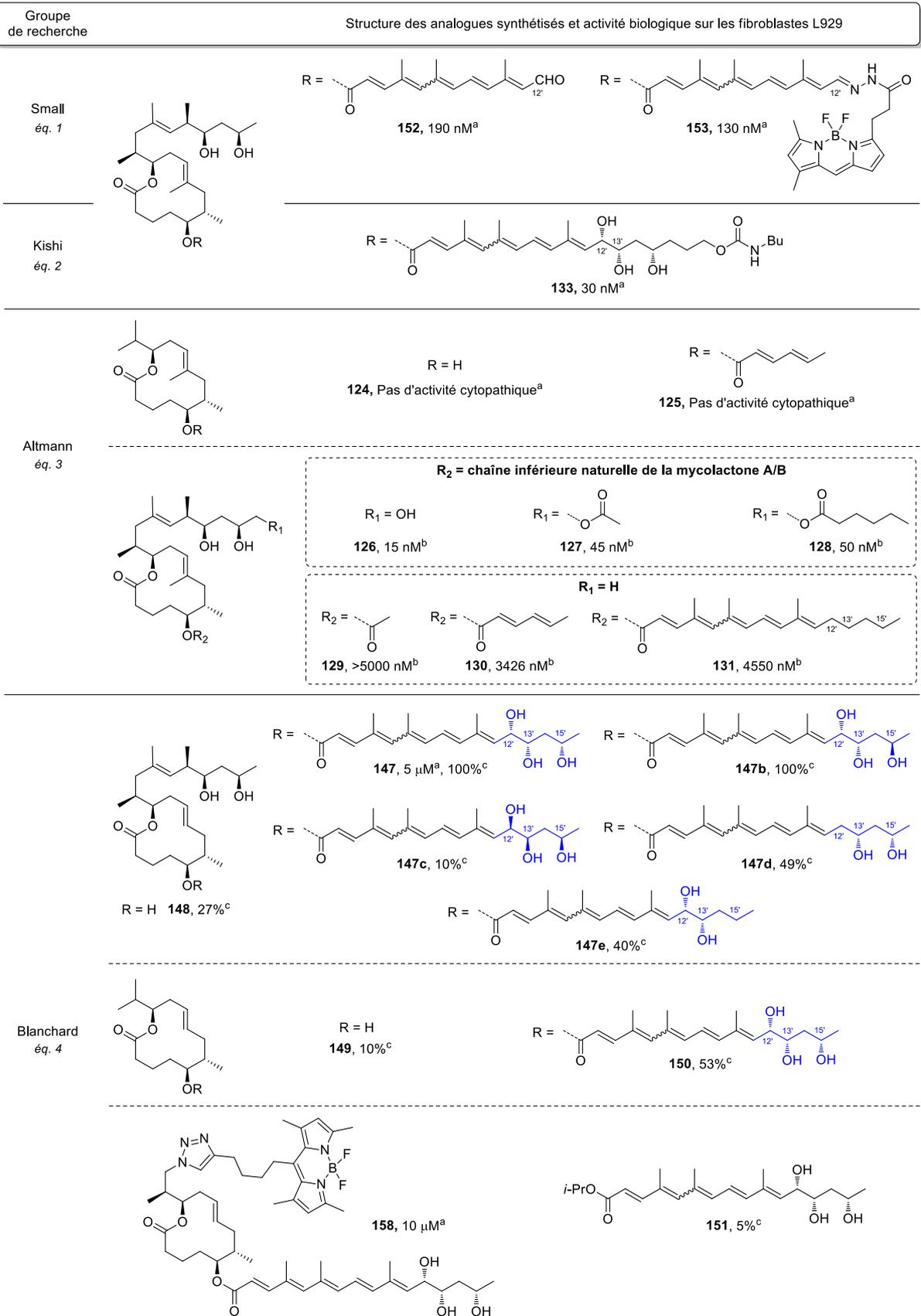


Figure 18 : Vue d'ensemble des activités biologiques connues sur les fibroblastes L929 des différents analogues de mycolactones rapportés dans la littérature. ^a Activité cytopathique définie comme la concentration minimum pour laquelle 90% des cellules sont arrondies, ^b LC₅₀ après 48 h d'incubation, ^c Pourcentage de cellules arrondies à 10 μM après 48 h d'incubation.

1.4.4 Résumé des études SAR précédentes

En résumé des SAR précédentes, le fragment C14-C20 est important pour l'activité cytopathique mais peut toutefois être étendu par des fonctions polaires, comme l'ont démontré les analogues rapportés par Altmann (**Figure 19**, éq. 2). Le substituant méthyle en position C8 est important pour l'activité cytopathique puisque la mycolactone A/B C8-desméthylée est 125 fois moins active que son congénère naturel méthylé. De manière générale, toutes les études SAR précédentes et plus particulièrement celle rapportée par notre groupe, ont démontrées que la chaîne inférieure C1'-C16' est capitale pour l'activité cytopathique, et notamment la stéréotriade C12', C13', C15'. Alors que la configuration absolue du centre C15' peut être inversée sans modification significative de l'activité cytopathique, une perte complète de l'activité cytotoxique est observée si la stéréotriade entière est inversée. De plus, la présence des groupes hydroxyles en positions C12', C13' et C15' semble être requise pour l'activité cytopathique et plus particulièrement celui en position C12'.

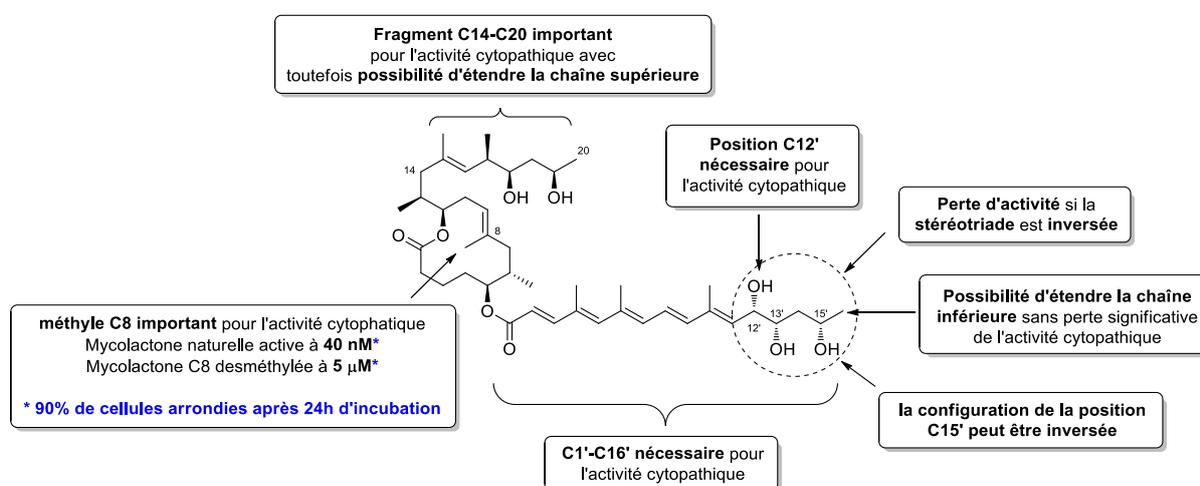


Figure 19 : Résumé des informations concernant l'activité cytotoxique (1999-2013).

Cette première génération de SAR a permis d'identifier les principales fonctions chimiques de la mycolactone A/B impliquées dans l'activité biologique. Ces études ont également mis en évidence le rôle majeur de la chaîne inférieure, et plus particulièrement celui de la stéréotriade C12', C13', C15' pour l'activité cytotoxique de la toxine. Malgré l'avancée majeure que ces informations représentent pour la compréhension du mécanisme d'action de la toxine, et au vu des résultats exposés précédemment, une étude SAR plus fine permettant d'évaluer avec précision le rôle et l'implication de chacun des stéréocentres C12', C13' et C15' est hautement désirable.

2. Première partie du projet : préparation de nouveaux analogues par extension de la voie de synthèse précédente

La première partie de ce projet de thèse s'inscrit dans la continuité des travaux publiés par notre groupe en 2011. Ces travaux, réalisés au sein du laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique de Mulhouse (COB), se sont focalisés sur l'extension de la voie de synthèse précédente pour l'obtention de nouveaux analogues de mycolactones. En effet, les données acquises lors de l'étude SAR de 2011⁸³ ont permis de cibler, de manière plus fine, certaines fonctions chimiques de la mycolactone A/B fortement impliquées dans l'activité cytotoxique et immunosuppressive de ces toxines. En s'appuyant sur ces nouvelles connaissances, les modifications structurales à réaliser ont pu être orientées

efficacement pour affiner davantage l'étude SAR, et mieux comprendre comment ces fonctions chimiques impactent le déroulement de cette pathologie.

Les évaluations biologiques des composés synthétisés ont été réalisées en collaboration avec l'Unité d'Immunobiologie de l'Infection de l'Institut Pasteur à Paris (Dr. C. Demangel) qui s'intéresse à la pathogénèse de l'ulcère de Buruli. Outre cette collaboration, de nombreuses personnes ont été impliquées dans ce projet au cours des trois dernières années, notamment le Dr. Anne-Caroline Chany (post-doctorat 2011-2012), dont la contribution significative a mené à la préparation de nouveaux analogues qui seront brièvement présentés.

2.1 Modifications structurales visées et stratégie de synthèse

Sur la base des résultats obtenus lors de la SAR publiée en 2011,⁸³ quatre sites de la mycolactone A/B ont été identifiés comme particulièrement intéressants pour des perturbations structurales (**Figure 20**) : la chaîne supérieure C14-C20 (cadre (1)), la position C8 (cadre (2)), le fragment C1'-C11' de la chaîne inférieure (cadre (3)) et la stéréotriade C12',C13',C15' (cadre (4)).

Dans l'objectif d'affiner les informations préliminaires obtenues sur la stéréotriade et d'évaluer l'implication de chacun des centres C12', C13' et C15' dans l'activité biologique de la molécule, nos travaux se sont axés sur la modulation de ces centres stéréogènes. Ces modifications structurales, comprenant l'inversion de la configuration d'un ou plusieurs de ces centres ainsi que la suppression d'une ou plusieurs fonctions hydroxyles de la chaîne inférieure, ont fait l'objet de la première partie de cette thèse et ont conduit à la préparation de quatorze nouveaux analogues.

En parallèle de ces travaux, le Dr. Anne-Caroline Chany s'est penchée sur la modulation du fragment C1'-C11' dans le but d'étudier l'importance du motif pentaénique, notamment via l'insertion de cycles aromatiques et la réduction du nombre d'insaturations de ce motif. D'autre part, elle a également étudié l'insertion de nouveaux motifs fluorescents sur le fragment C14-C20. Ces modifications ont menées à la préparation de neuf nouveaux analogues qui seront brièvement présentés dans les paragraphes 2.3.2 et 2.4.

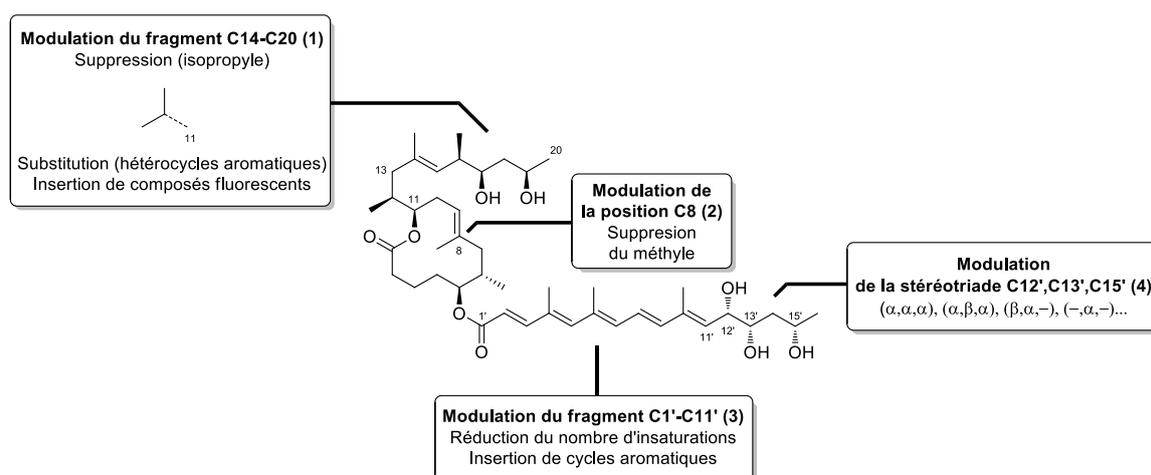


Figure 20 : Vue d'ensemble des modifications structurales visées.

Au vu des résultats biologiques encourageants obtenus sur l'analogue C8-desméthylé **150** dont la chaîne supérieure est remplacée par un groupe isopropyle (voir **Figure 16**, éq. 2),⁸³ et afin de faciliter

la synthèse des nouveaux analogues, les modulations de la chaîne inférieure ont été réalisées sur des analogues simplifiés tels que **150**. La stratégie mise en place pour l'obtention de ces analogues repose sur une estérification finale de la macrolactone simplifiée, avec différentes chaînes inférieures modifiées.

2.2 Synthèse de la macrolactone C11-isopropyle-C8-desméthylée

La macrolactone C11-isopropyle-C8-desméthylée, fragment commun à tous les analogues se différenciant par la nature de la chaîne inférieure, est obtenue de façon similaire à la voie de synthèse mise en place en 2011,⁸³ avec toutefois quelques modifications (comparer **Schéma 39** et **Schéma 45**). Dans l'optique de simplifier la synthèse, l'étape d'alcénylation ferro-catalysée de Cossy¹³⁶ destinée à introduire une diversité moléculaire sur la position C8,¹⁴² est remplacée par une séquence en deux étapes qui avait déjà été étudiée au laboratoire (**Schéma 45**, cadre (1)). Le groupe tosyloxy de **138** est substitué par un complexe commercial acétylure de lithium•éthylènediamine, et l'alcyne terminal résultant est partiellement hydrogéné via le palladium de Lindlar pour conduire à l'oléfine terminale **136**. D'autre part, l'étape finale de couplage croisé visant à insérer le fragment supérieur est remplacée par la formation d'un alkyl zincique, suivie d'une hydrolyse pour conduire, après déprotection via HF•pyridine, au composé **149** (**Schéma 45**, cadre (2)).

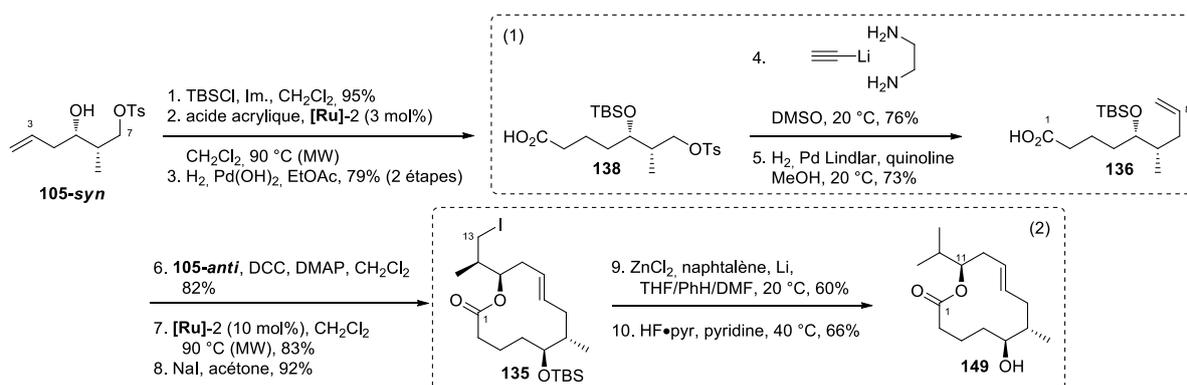


Schéma 45 : modifications de la synthèse de la macrolactone (seules les étapes encadrées diffèrent de la voie décrite en 2011).

Ce fragment clé en main, la modulation de la chaîne inférieure a été étudiée.

2.3 Modulation de la chaîne inférieure

Comme pour la synthèse publiée en 2011,⁸³ l'obtention des différentes chaînes inférieures repose sur un couplage de Liebeskind entre le fragment C1'-C7' et le fragment C8'-C16'. La synthèse du fragment C1'-C7', commun à tous les analogues synthétisés, n'a pas été modifiée (voir **Schéma 41**).

2.3.1 Modulation de la stéréotriade

Au contraire, le fragment C8'-C16' sur lequel ont lieu les modulations de la stéréotriade, est préparé de différentes façons en fonction des modifications visées (**Figure 21**). Les analogues synthétisés peuvent être classés en quatre catégories : les *syn*-C12'/C13', les *anti*-C12'/C13', les déoxy et les didéoxy. Les différentes voies de synthèse développées sont décrites dans les paragraphes suivants.

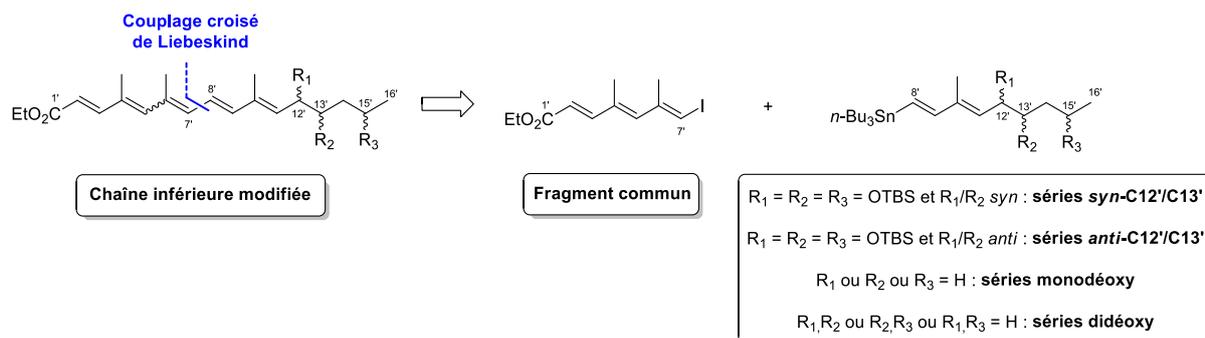


Figure 21 : Stratégie mise en place pour la modulation de la stéréotriade C12', C13', C15'.

2.3.1.1 Synthèse d'analogues *syn*-C12'/C13'

Dans un premier temps, la synthèse d'analogues comportant une configuration relative *syn*-C12'/C13' a été étudiée. Afin de fournir rapidement ces analogues à l'Institut Pasteur en vue de leur évaluation biologique, la méthode décrite par Kishi¹⁰² a été utilisée pour synthétiser les différents fragments C8'-C16', en modifiant toutefois certaines étapes clés. Cette nouvelle stratégie, fait intervenir le (*S*)- ou le (*R*)-hydroxybutyrate de méthyle en tant que produit de départ, permettant ainsi de fixer la configuration du centre C15'.

La synthèse a tout d'abord été appliquée à la préparation du fragment C8'-C16' de la chaîne inférieure naturelle de la mycolactone A/B (**Schéma 46**, éq. 1). Suivant la méthode décrite par Kishi,¹⁰² l'ester α,β -insaturé **160-(E)** est obtenu en trois étapes à partir du (*S*)-hydroxybutyrate de méthyle **159** avec une stéréosélectivité complète. L'application d'une séquence réduction/oxydation/Wittig sur **160-(E)** délivre le diène **146-(E,E)**. Ce dernier subit ensuite une dihydroxylation asymétrique de Sharpless avec l'AD-mix α pour conduire au diol **161**, fixant ainsi la configuration des centres C12' et C13'. Il est intéressant de noter que Kishi réalise la réaction de dihydroxylation asymétrique directement sur la monooléfine avec une faible diastéréosélectivité (r.d. = 3,8 : 1), alors que l'utilisation de cette même réaction sur le diène **146-(E,E)** conduit au diol correspondant avec d'excellentes régio- et diastéréosélectivités (r.d. > 96 : 4, déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel). Après protection du diol formé et transformation de la fonction ester en aldéhyde, une réaction d'oléfination de Takai¹⁴³ permet d'accéder à l'iodure vinylique **87**, précurseur direct du couplage de Liebeskind.¹⁴⁰ Cette voie de synthèse présente l'intérêt d'être facilement modulable et donne accès à différents composés *syn*-C12'/C13' en jouant sur l'AD-mix utilisé et sur la configuration du centre stéréogène porté par le produit de départ. En effet, l'utilisation de l'AD-mix β sur le diène **146-(E,E)** conduit à l'iodure vinylique **87b** dont la configuration des centres C12' et C13' est inversée (éq. 2). De la même façon l'utilisation de l'AD-mix α ou β sur le diène *ent*-**146-(E,E)**, obtenu à partir du (*R*)-hydroxybutyrate de méthyle *ent*-**159**, délivre deux nouveaux diastéréoisomères *ent*-**87b** et *ent*-**87** (éqs. 3 et 4).

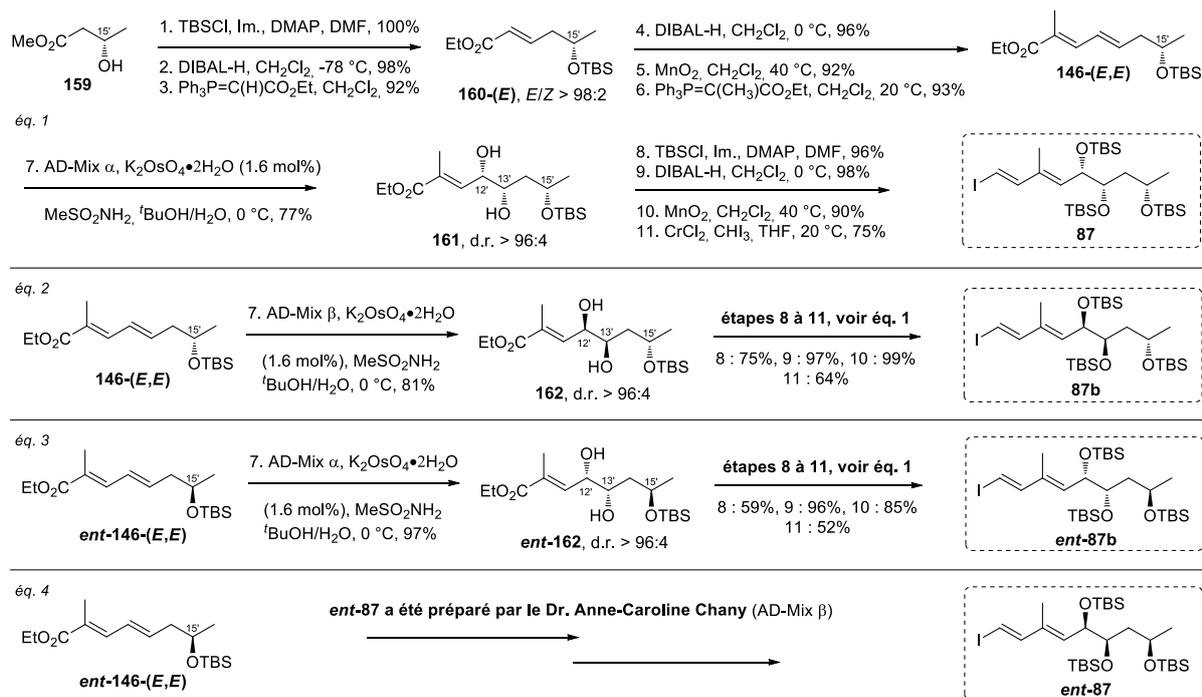


Schéma 46 : Synthèse des différents fragments C8'-C16'-*syn*-C12'/C13'.

La synthèse des différentes chaînes inférieures *syn*-C12'/C13 est ensuite complétée en suivant la voie décrite en 2011⁸³ (Schéma 47, éqs. 1-4). Les chaînes C1'-C16' sont alors obtenues sous forme d'un mélange *Z*- $\Delta^{4'-5'}$ /*E*- $\Delta^{4'-5'}$ = 20 : 80. Ces dernières peuvent être conservées plusieurs mois au congélateur et à l'abri de la lumière. De manière générale, les rendements modestes obtenus pour l'étape de couplage croisé s'expliquent en partie, par la formation possible du produit de proto-déstannylation du vinyl-stannane intermédiaire, et par la difficulté de purification des chaînes après couplage de Liebeskind due à la co-élution du fragment C1'-C7' restant.

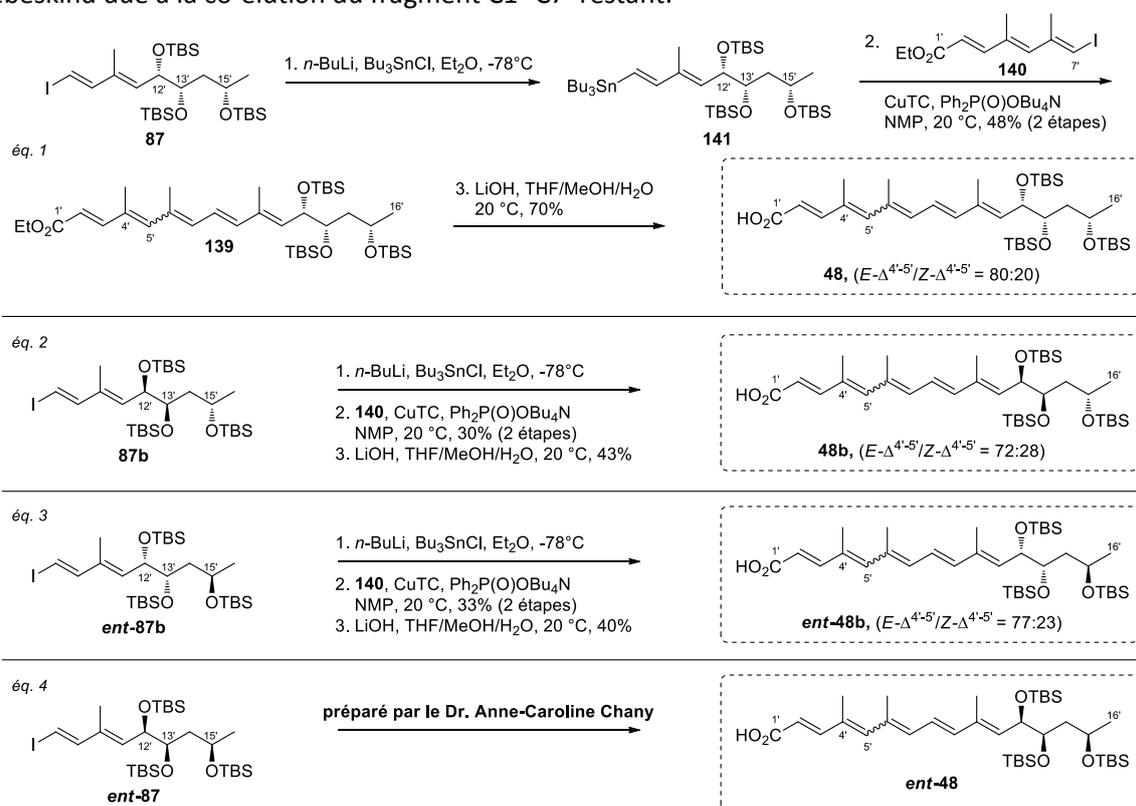


Schéma 47 : Synthèse des différentes chaînes inférieures *syn*-C12'/C13'.

Toutes les configurations *syn*-C12',C13' obtenues, nos travaux se sont orientés vers la préparation d'analogues *anti*-C12'/C13'.

2.3.1.2 Synthèse d'analogues *anti*-C12'/C13'

Afin de modifier au minimum la voie de synthèse précédente, deux stratégies ont été envisagées pour l'obtention d'analogues *anti*-C12'/C13', reposant toutes deux sur un intermédiaire *anti*-C12'/C13' de type **163** (Schéma 48). La première stratégie (**A**) est basée sur l'inversion de configuration d'un des deux centres C12' ou C13', après protection sélective d'une des fonctions alcools de l'intermédiaire **166** obtenu lors de la synthèse précédente. Bien que permettant de repartir d'un intermédiaire avancé, cette stratégie apparaît compliquée du fait de la difficulté évidente pour protéger sélectivement le groupe hydroxyle C12' ou C13'. La seconde stratégie (**B**) repose sur l'élongation d'un intermédiaire *anti*-C12'/C13' de type **168**, obtenu par dihydroxylation asymétrique *syn*-sélective sur une oléfine-(*Z*) telle que **169-(Z)**. Cette seconde approche présente l'avantage d'être facilement modulable, et peut conduire à toute une gamme d'analogues, suivant le produit de départ et l'AD-mix utilisé. Pour ces raisons et celles évoquées précédemment, seule la seconde stratégie a été étudiée, et notamment l'étape clé de dihydroxylation asymétrique d'oléfine *Z*.

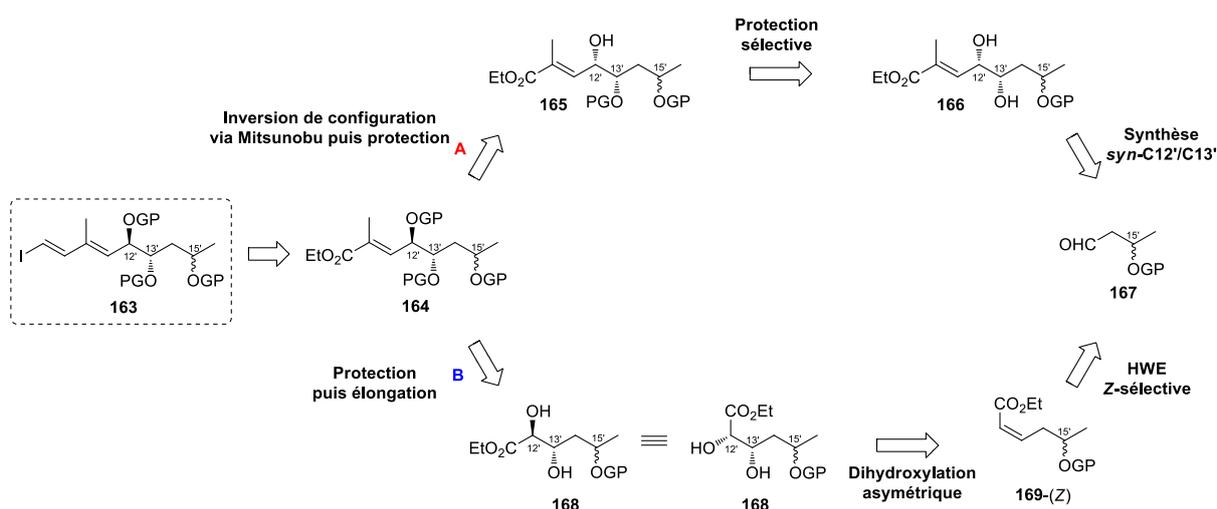
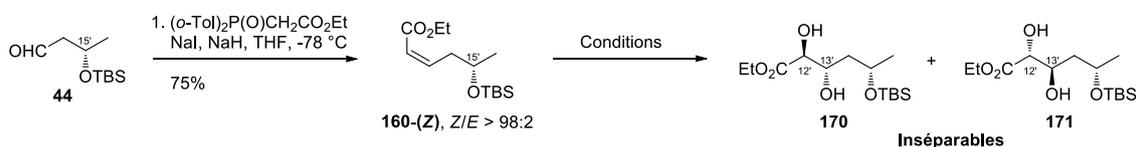


Schéma 48 : Stratégies envisagées pour l'obtention de composés *anti*-C12'/C13'.

L'ester α,β -insaturé **160-(Z)** est préparé à partir de l'aldéhyde **44** via une réaction de type HWE, en utilisant le réactif d'Ando¹⁴⁴ dans les conditions décrites par Pihko¹⁴⁵ (Schéma 49). L'utilisation de NaH comme base et de NaI en tant que contre-ion délivre **160-(Z)** avec une excellente stéréosélectivité (déterminée par RMN ¹H du brut réactionnel). La dihydroxylation asymétrique d'oléfines *Z* étant connue pour être plus difficile et donner de moins bonnes stéréosélectivités que celle d'oléfines *E*, cette étape clé de notre voie de synthèse a nécessité une courte optimisation.¹³⁷ Dans un premier temps, l'utilisation de l'AD-mix α a été étudiée (entrées 1 à 4). Les conditions utilisées avec succès lors de la synthèse des dérivés *syn*-C12'/C13' ont été appliquées en faisant varier la quantité d'osmium de 1 à 2 mol%, conduisant à des diastéréosélectivités modestes (entrées 1 et 2). L'utilisation de 1% d'osmium avec 5% de ligand (DHQ)₂PHAL délivre le diol désiré avec un ratio diastéréoisomérique de 92 : 8 (entrée 3). L'augmentation de la quantité d'osmium à 2% et de ligand à 10% conduit également à un ratio diastéréoisomérique de 92 : 8, en abaissant le temps de réaction de 48 à 6 h (entrée 4). Malgré un temps de réaction moins long avec les dernières conditions, celles décrites en entrée 3 ont été conservées pour la suite de la synthèse, du fait du prix élevé des ligands (DHQ)₂PHAL et (DHQD)₂PHAL. Ces conditions optimisées ont été ensuite utilisées avec l'AD-mix β , conduisant à une

moins bonne diastéréosélectivité qu'avec l'AD-mix α (entrée 5). Finalement une tentative avec le ligand (DHQD)₂AQN ayant été utilisé avec succès sur des substrats similaires¹⁴⁶ conduit à une faible diastéréosélectivité (entrée 6). Bien que les diols **170** et **171** ne soient pas séparables à ce stade de la synthèse, ces derniers se sont révélés séparables après protection sous forme d'éther-silylés et réduction de la fonction ester en alcool.



Entrée	Conditions	Rendement	ratio 170/171 ^a
1	AD-mix α , K ₂ OsO ₄ •2H ₂ O (0.6 mol%), MeSO ₂ NH ₂ , ^t BuOH/H ₂ O, 0 °C, 48 h	61%	74/26
2	AD-mix α , K ₂ OsO ₄ •2H ₂ O (1.6 mol%), MeSO ₂ NH ₂ , ^t BuOH/H ₂ O, 0 °C, 48 h	57%	79/21
3	AD-mix α , K ₂ OsO ₄ •2H ₂ O (0.6 mol%), (DHQ) ₂ PHAL (4 mol%), MeSO ₂ NH ₂ , ^t BuOH/H ₂ O, 0 °C, 48 h	67%	92/8
4	AD-mix α , K ₂ OsO ₄ •2H ₂ O (1.6 mol%), (DHQ) ₂ PHAL (9 mol%), MeSO ₂ NH ₂ , ^t BuOH/H ₂ O, 0 °C, 6 h	66%	92/8
5	AD-mix β , K ₂ OsO ₄ •2H ₂ O (0.6 mol%), (DHQD) ₂ PHAL (4 mol%), MeSO ₂ NH ₂ , ^t BuOH/H ₂ O, 0 °C, 48 h	68%	20/80
6	AD-mix β , K ₂ OsO ₄ •2H ₂ O (0.6 mol%), (DHQD) ₂ AQN (5 mol%), K ₂ CO ₃ , K ₃ Fe(CN) ₆ , MeSO ₂ NH ₂ , ^t BuOH/H ₂ O, 0 °C, 48 h	63%	67/33

Schéma 49 : Optimisation de la réaction de dihydroxylation asymétrique d'oléfine Z. ^a Déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel.

En parallèle de cette optimisation, la réaction de dihydroxylation asymétrique sur le diène **146-(E,Z)** a été rapidement étudiée (**Schéma 50**). En effet, la différence de diastéréosélectivité observée, pour l'étape de dihydroxylation asymétrique, entre les voies de Kishi¹⁰², et celle publiée par notre équipe en 2011⁸³ (comparer **Schéma 12** et **Schéma 42**), nous a poussé à étudier cette seconde approche. Le diène **146-(E,Z)** est obtenu via une séquence classique réduction/oxydation/Wittig à partir de l'ester α,β -insaturé **160-(Z)** (**Schéma 50**). Il est intéressant de noter ici que l'étape d'oxydation isolée conduit à une isomérisation de la double liaison Z alors que la séquence oxydation/Wittig en monotope délivre le diène **146-(E,Z)** avec une excellente stéréosélectivité. Cependant et malgré les différentes conditions testées, la dihydroxylation asymétrique de **146-(E,Z)** conduit, dans le meilleur des cas, à un ratio diastéréoisomérique de 1 : 1, avec formation du produit de dihydroxylation de la double liaison E trisubstituée.

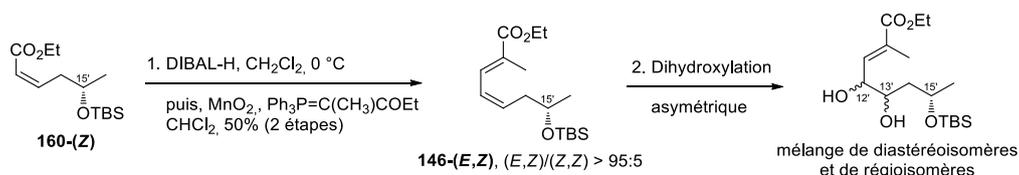


Schéma 50 : Tentative de dihydroxylation asymétrique de diène-(E,Z).

Avec l'étape de dihydroxylation asymétrique optimisée, l'ester α,β -insaturé **160-(Z)** est transformé en diol **170** avec une bonne diastéréosélectivité (**Schéma 51**, éq. 1). Après protection du diol via le TBSCl et réduction de la fonction ester en alcool, les deux diastéréoisomères sont séparés par colonne

chromatographique sur gel de silice. L'alcool tri-silylé diastéréopur correspondant est ensuite transformé en iodure vinylique **87c** en suivant la voie de synthèse décrite précédemment. L'utilisation de l'AD-mix α ou β sur l'aldéhyde (*S*) **44** ou (*R*) **ent-44** en suivant le même schéma réactionnel permet ensuite d'obtenir les trois autres diastéréoisomères (**ent**)-**87c-d** (éqs. 2-4).

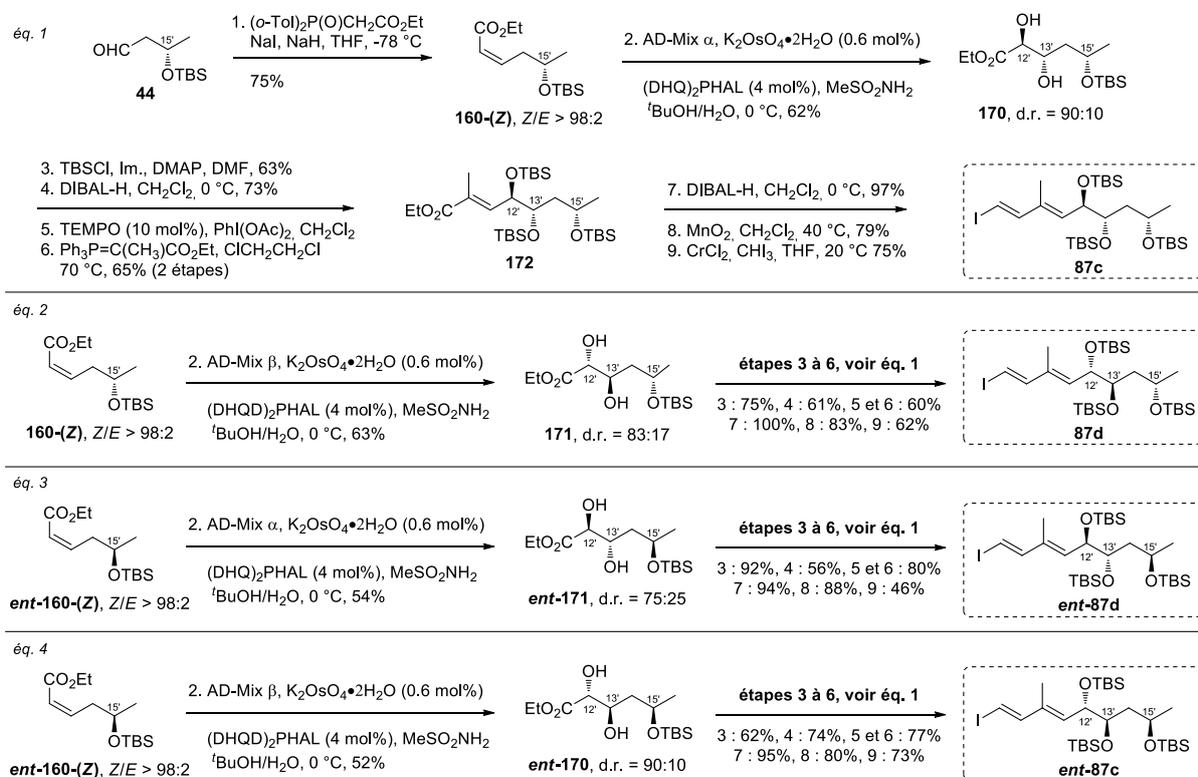


Schéma 51 : Synthèse des différents fragments C8'-C16'-anti-C12'/C13'.

La synthèse des différentes chaînes inférieures *anti*-C12'/C13' (**ent**)-**48c-d** est ensuite complétée en suivant la voie décrite en 2011⁸³ (**Schéma 52**, éqs. 1-4). Ici également les chaînes C1'-C16' sont obtenues sous forme d'un mélange Z - $\Delta^{4'-5'}/E$ - $\Delta^{4'-5'} = 20 : 80$ et peuvent être conservées plusieurs mois au congélateur et à l'abri de la lumière.

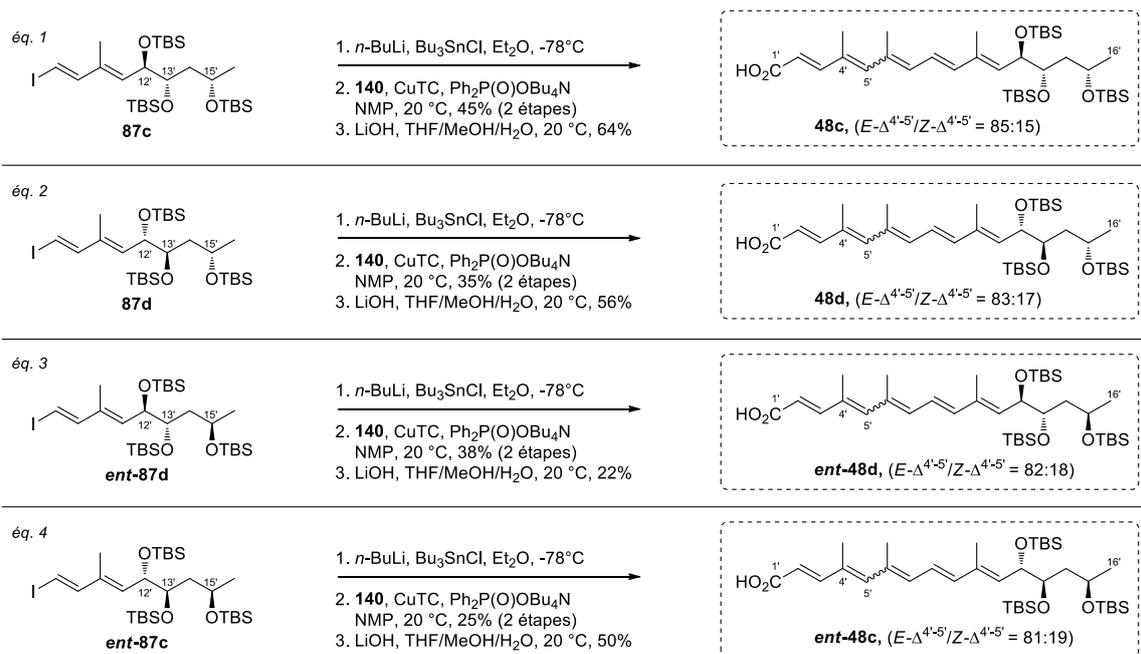


Schéma 52 : Synthèse des différentes chaînes inférieures *anti*-C12'/C13'

Toutes les configurations possibles de la stéréotriade ayant été réalisées, la suppression d'un ou plusieurs des groupes hydroxyles en position C12', C13' et C15' a été étudiée.

2.3.1.3 Synthèse d'analogues monodéoxy

De manière générale, la préparation des analogues monodéoxy repose la voie de synthèse utilisée pour la préparation des analogues *syn*-C12'/C13', en introduisant judicieusement une réaction de réduction de O'Doherty¹³⁸ supplémentaire sur un intermédiaire clé.

Le premier analogue monodéoxy synthétisé est le déoxy-C12'. L'intermédiaire **161**, synthétisé précédemment, subit alors une réduction pallado-catalysée de O'Doherty en deux étapes conduisant à l'ester α,β-insaturé **176**, via le complexe π-allyl **174** (**Schéma 53**). Ce dernier est ensuite transformé en iodure vinylique **87e** en quatre étapes.

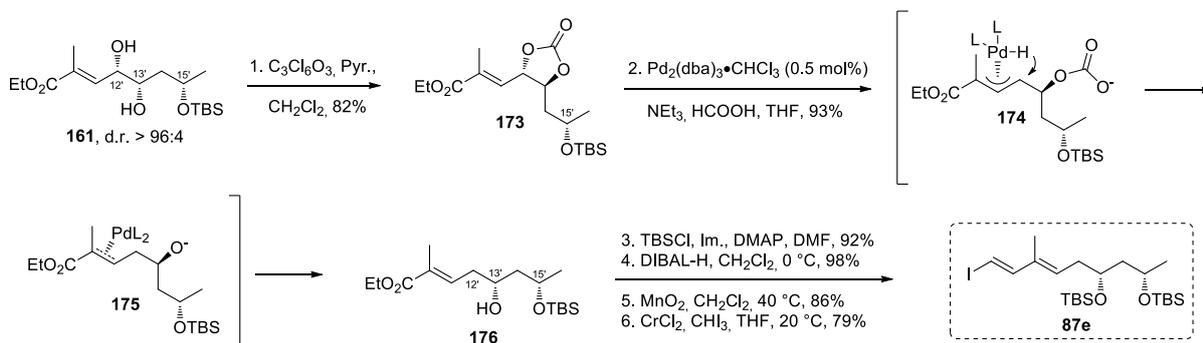


Schéma 53 : Synthèse du fragment C8'-C16'-déoxy-C12'.

Le second groupe hydroxyle supprimé est celui en position C15'. L'utilisation de l'hexenal **177** en tant que produit de départ permet, dès le début de la synthèse, de s'affranchir de l'alcool en position C15' (**Schéma 54**, éq. 1). Après une réaction de Wittig sur **177**, le diène résultant **178** est soumis à une réaction de dihydroxylation asymétrique conduisant au diol **179** énantiomériquement pur. Quatre

étapes classiques supplémentaires délivrent l'iodure vinylique **87f**, précurseur du couplage de Liebeskind.¹⁴⁰ De façon similaire, l'utilisation de l'AD-mix β sur le diène **178** permet d'accéder au second énantiomère **ent-87f** (éq. 2).

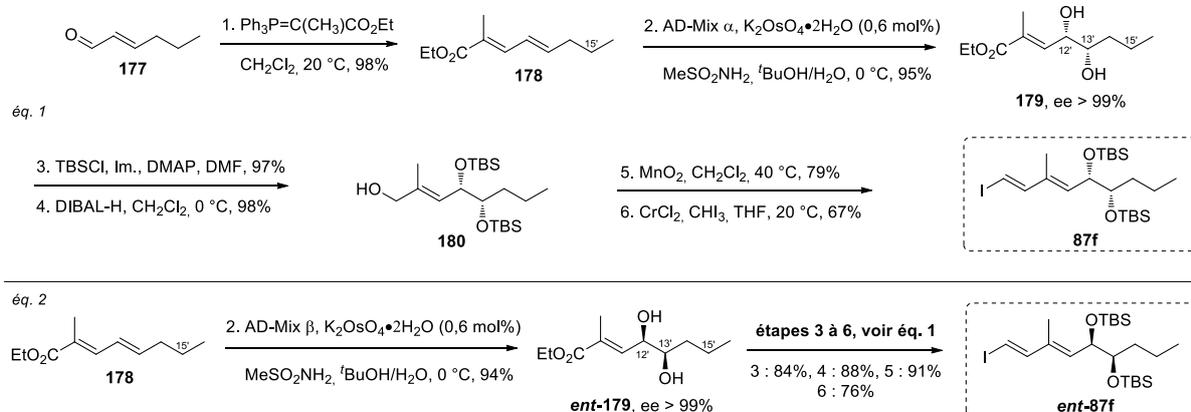


Schéma 54 : Synthèse de différents fragments C8'-C16'-déoxy-C15'.

Le couplage du fragment C1'-C7' avec les différents fragments C8'-C16' conduit à trois nouveaux analogues en séries monodéoxy (Schéma 55, éqs. 1-3). Contrairement aux analogues précédents, les composés (**ent**)-**48e-f** se sont révélés très instables et peuvent se dégrader en quelques semaines, même en étant conservés au congélateur en matrice solide de benzène.

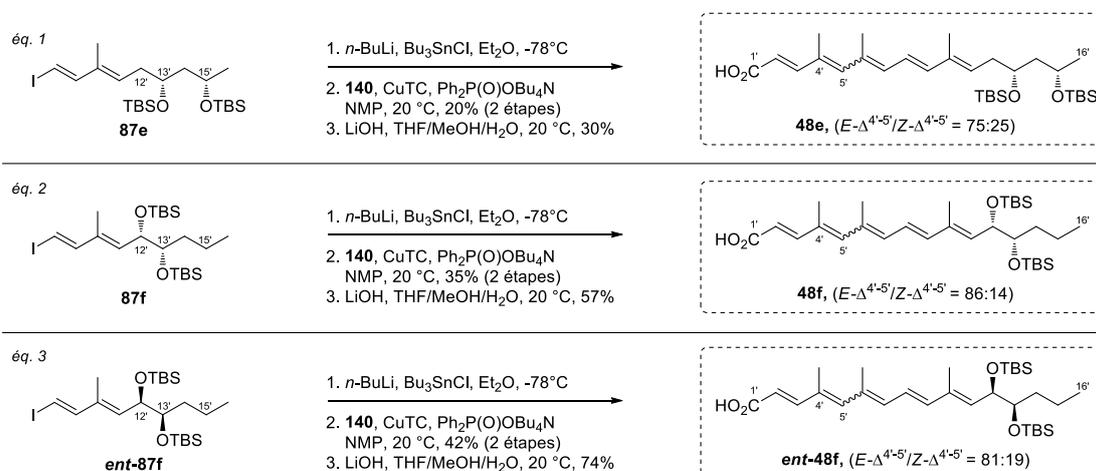


Schéma 55 : Synthèse de différentes chaînes inférieures monodéoxy.

En parallèle de ces travaux, la suppression de deux des trois groupes hydroxyles de la stéréotriade C12', C13', C15' a été étudiée.

2.3.1.4 Synthèse d'analogues didéoxy

Trois stratégies différentes ont été adoptées pour la préparation de ces analogues. Dans un premier temps l'analogue didéoxy-C12',C13' est obtenu par hydrogénation de la double liaison de l'intermédiaire **160-(E)** (Schéma 56). L'ester α,β -saturé **181** est ensuite transformé en iodure vinylique **87g** en six étapes.

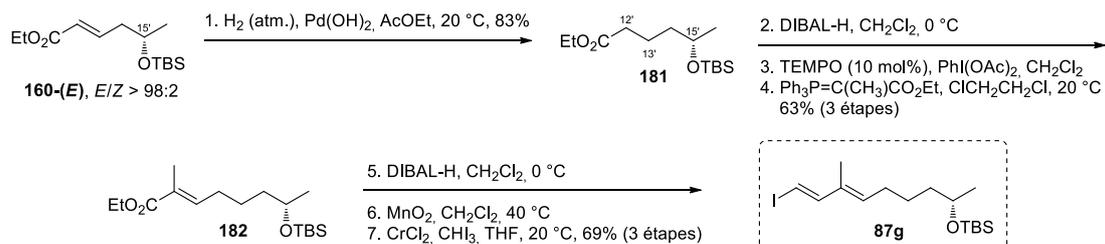


Schéma 56 : Synthèse du fragment C8'-C16'-didéoxy-C12',C13'.

Dans un second temps, l'analogue didéoxy-C12',C15' est obtenu à partir de l'intermédiaire **179** isolé lors de la synthèse de dérivés monodéoxy (Schéma 57). Une séquence de O'Doherty¹³⁸ sur ce dernier permet de s'affranchir du groupe hydroxyle en position C12' et conduit à l'ester α,β -insaturé **183**. Quatre transformations classiques supplémentaires permettent alors d'obtenir l'iodure vinylique **87h**.

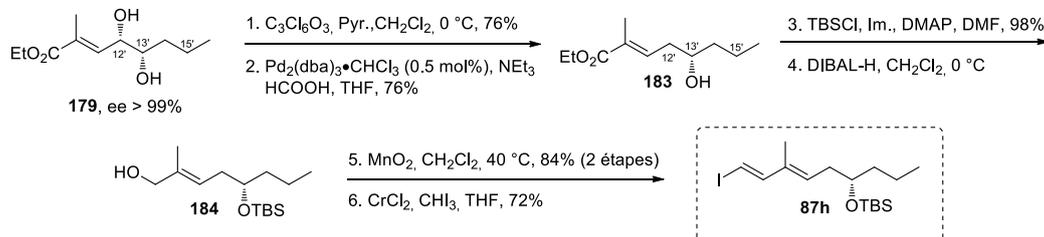


Schéma 57 : Synthèse du fragment C8'-C16'-didéoxy-C12',C15'.

Enfin, l'analogue didéoxy-C13',C15' est obtenu à partir du composé di-silylé **185** énantiomériquement pur (Schéma 58). Ce dernier a été synthétisé en deux étapes par le Dr. A.-C. Chany, via une réaction de dédoublement cinétique hydrolytique de Jacobsen (HKR) sur le 1,2-epoxyhexane, suivie de la protection du diol formé sous forme de bis-éther silylé. Après déprotection sélective de l'alcool primaire **185**, une séquence oxydation/Wittig est réalisée conduisant à l'ester **187**. Ce dernier est ensuite transformé en iodure vinylique **87i** en trois étapes.

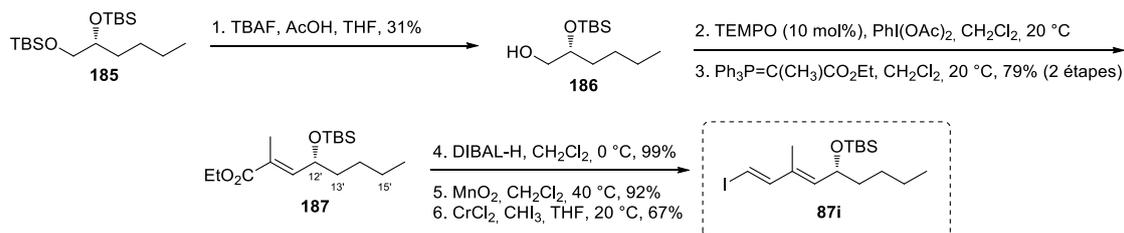


Schéma 58 : Synthèse du fragment C8'-C16'-didéoxy-C13',C15'.

Finalement, les différents fragments C8'-C16' obtenus sont couplés avec le fragment C1'-C7' pour conduire, après saponification, à trois nouveaux analogues de la chaîne inférieure en séries didéoxy (Schéma 59, éqs. 1-3). De façon similaire aux chaînes inférieures monodéoxy, les composés **48g-i** se sont montrés très instables et doivent être estérifiés rapidement, sous peine de dégradation complète en l'espace de quelques semaines, même dans des conditions de conservation strictes.

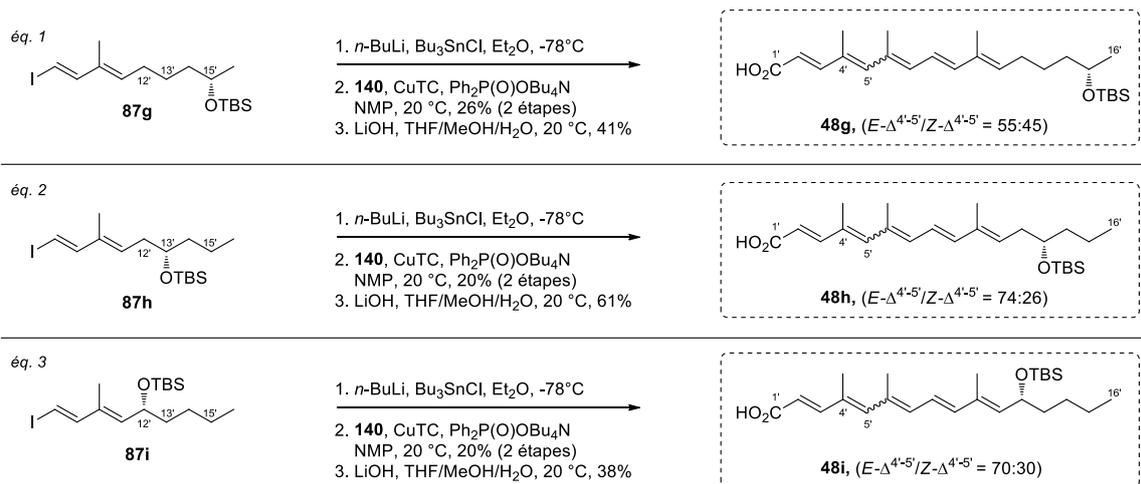


Schéma 59 : Synthèse des différentes chaînes inférieures didéoxy.

2.3.2 Modulation du fragment C1'-C11'

En parallèle de ces travaux, le Dr. Anne-Caroline Chany a préparé trois analogues de la chaîne inférieure **48j-l** comportant un cycle aromatique ainsi qu'une chaîne carbonée plus ou moins longue (**Schéma 60**). Ces différents analogues ont pour but d'évaluer l'influence du motif pentaénique de la mycolactone A/B, en rigidifiant davantage la chaîne inférieure via l'insertion d'un cycle aromatique.

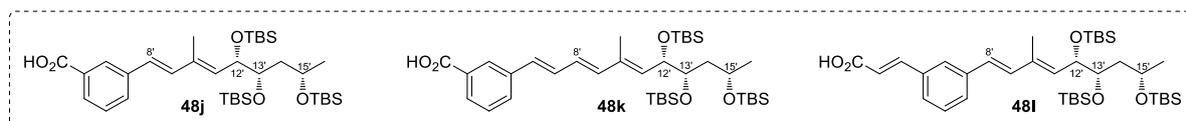


Schéma 60 : Analogues de la chaîne inférieure incluant un cycle aromatique (Dr. A.-C. Chany).

2.3.3 Estérification des différentes chaînes inférieures avec la macrolactone simplifiée

Les différentes chaînes inférieures synthétisées précédemment ont ensuite été estérifiées avec la macrolactone **149** dans les conditions de Yamaguchi (**Schéma 61**). La déprotection finale au TBAF délivre alors 17 nouveaux analogues simplifiés de mycolactones **150b-q**.

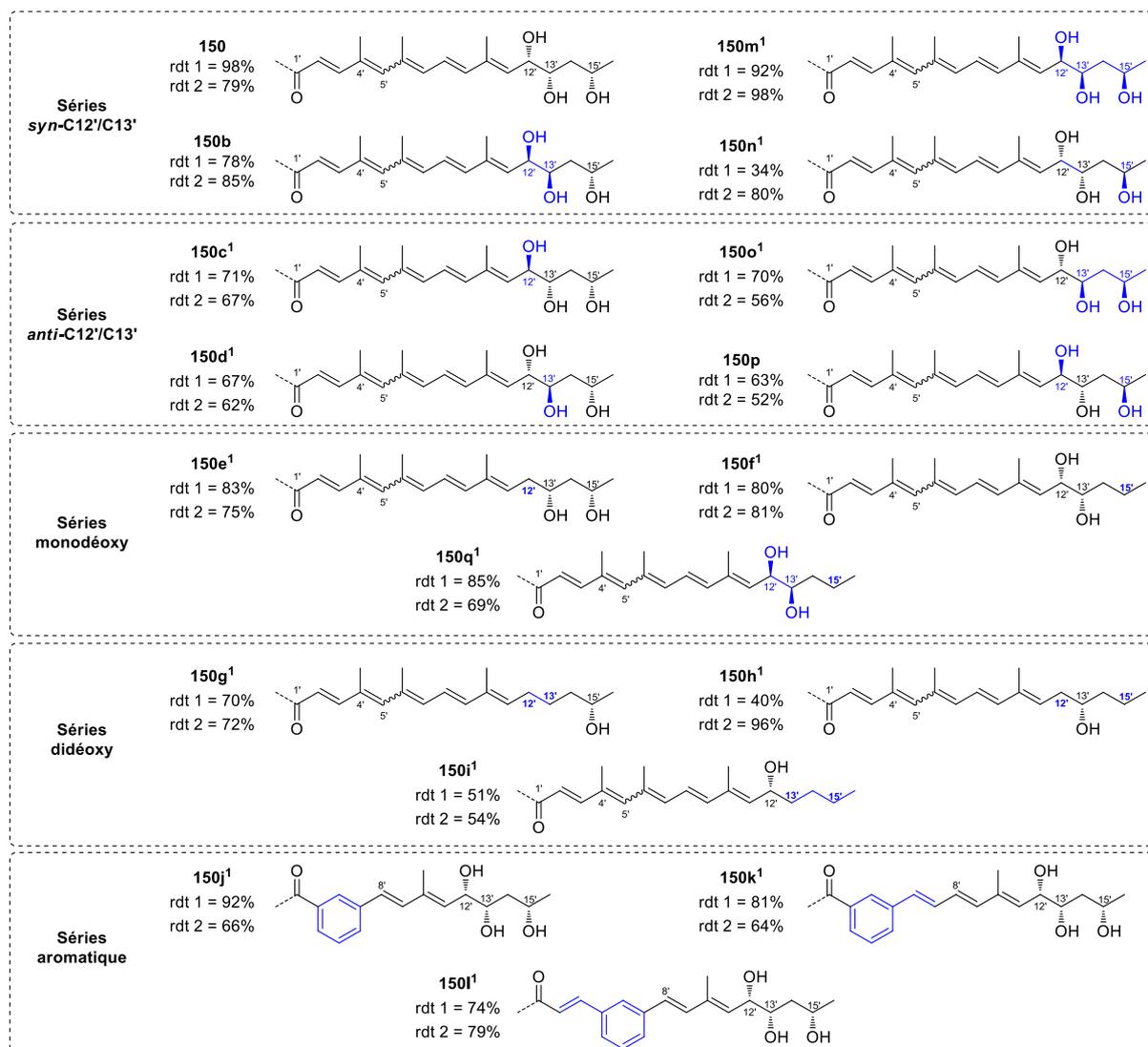
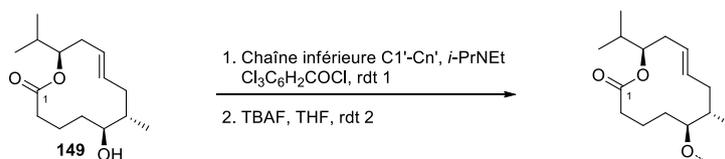


Schéma 61 : Synthèse des différents analogues de mycolactones. ¹ L'estérification et la déprotection finale ont été réalisées par le Dr. Anne-Caroline Chany.

2.4 Modulation de la chaîne supérieure et insertion de motifs fluorescents (Dr. A-C Chany)

D'autres analogues ont également été synthétisés par le Dr. Anne-Caroline Chany (**Figure 22**). Les modifications réalisées comprennent l'hydrogénation de la double liaison intra-cyclique C8-C9 **188** (éq. 1), la chaîne inférieure naturelle estérifiée par le cyclohexanol **189** (éq. 2), l'introduction de motifs hétéroaromatiques **190b** et **190c** et l'introduction de motifs fluorescents **190a** et **190d** sur la chaîne supérieure (éq. 3).

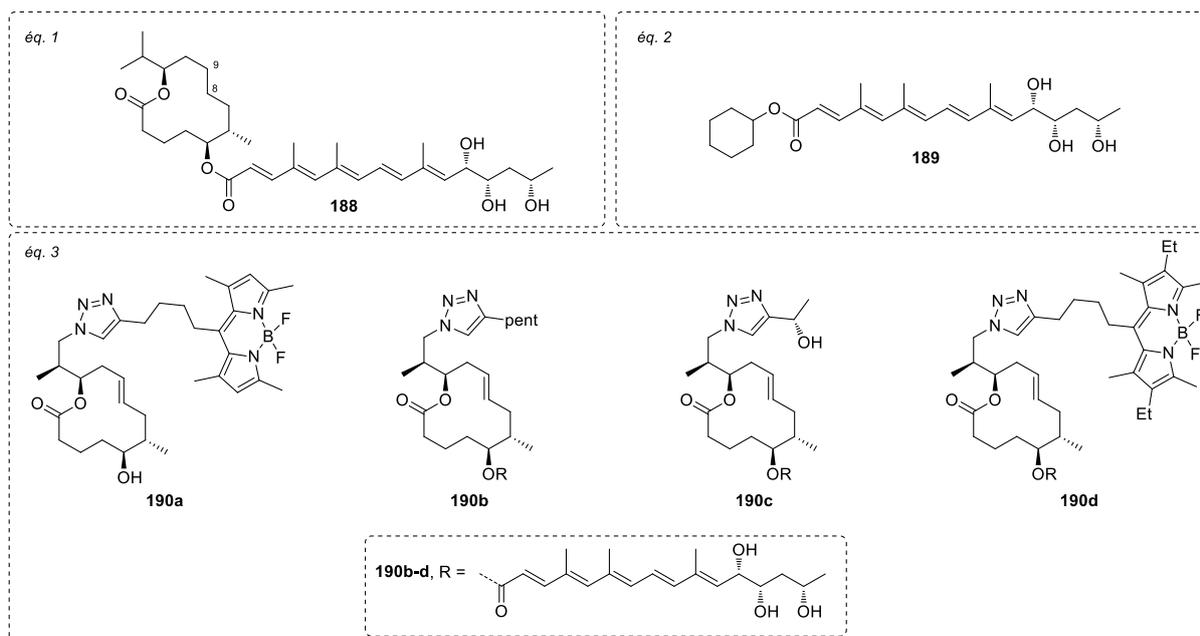


Figure 22 : Autres analogues synthésés (Dr. A.-C. Chany).

3. Résultats biologiques et étude SAR améliorée

Dans le cadre de la collaboration avec l'équipe « Unité d'Immunobiologie de l'Infection » du Dr. Demangel de l'Institut Pasteur, l'ensemble des analogues synthésés précédemment ont été envoyés à l'Institut Pasteur pour évaluation de leur activité biologique. Cependant, la découverte récente de WASP et *N*-WASP (voir section 3.4), protéines impliquées dans la régulation de l'actine, en tant que cibles biologiques activées par les mycolactones, a poussé l'équipe du Dr. Demangel à orienter différemment les tests biologiques réalisés.^{84,147}

En effet, le Dr. Demangel a démontré que parmi les 502 acides aminés composant WASP, seule une séquence linéaire de 114 acides aminés (AA 200-313) est impliquée dans les interactions avec la mycolactone A/B. De la même façon, les interactions entre la toxine et *N*-WASP, composée de 505 acides aminés, implique une séquence de 91 acides aminés (AA 186-276). Ainsi, deux sites d'interactions ont pu être identifiés. Le premier en aval de la région CRIB (voir **Figure 11**) représente 14 acides aminés chez WASP (AA 238-251) et également chez *N*-WASP (AA 203-216), et le second dans une région basique riche en lysines comprend 12 acides aminés chez WASP (AA 224-235) et 15 chez *N*-WASP (AA 186-200).

Afin d'évaluer l'efficacité avec laquelle nos analogues se lient à WASP et *N*-WASP, des tests ELISA ont été réalisés, mesurant le déplacement d'un dérivé biotinylé de mycolactone dans le domaine de liaison des mycolactones de WASP et *N*-WASP. Les résultats obtenus expriment la concentration minimale d'analogue nécessaire pour déplacer 50% du dérivé biotinylé (IC₅₀) et sont décrits dans les paragraphes suivants. Par ailleurs, des tests mesurant l'activité cytopathique des nouveaux analogues synthésés, comme ceux réalisés en 2011, sont toujours en cours à l'heure actuelle.

3.1 Mise en relation des nouveaux résultats biologiques avec ceux de 2011

Suivant cette nouvelle orientation, de nouveaux tests biologiques ont été réalisés sur les analogues synthétisés en 2011⁸³ afin d'évaluer leur capacité à se lier aux domaines de WASP et *N*-WASP présentés dans le paragraphe précédent. Les nouveaux résultats obtenus pour ces analogues, ainsi que l'activité cytopathique correspondante rapportée en 2011 sont récapitulés en **Figure 23**. Cependant seules les IC_{50} observées avec WASP sont indiquées, des résultats comparables ayant été remarqués avec *N*-WASP.

Dans un premier temps, l' IC_{50} de la mycolactone A/B a été évaluée à $32,3 \pm 22,1 \mu\text{M}$, fournissant ainsi une valeur de référence pour les analogues synthétisés. Les analogues ne présentant pas de chaîne inférieure, et dont la chaîne supérieure naturelle est simplifiée **149** ou conservée **148**, présentent une IC_{50} supérieure à $1000 \mu\text{M}$, cette faible affinité étant en accord avec la cytotoxicité diminuée observée en 2011 (10% et 27% d'arrondissement respectivement, éq. 1). De façon beaucoup plus surprenante, la mycolactone A/B C8-desméthylée **147**, identifiée comme 125 fois moins cytotoxique que la mycolactone A/B ($IC_{50} = 5 \mu\text{M}$ vs 40 nM), possède une affinité de liaison seulement trois fois inférieure à la toxine naturelle ($IC_{50} = 97,5 \pm 32,3 \mu\text{M}$ vs $32,3 \pm 22,1 \mu\text{M}$, éq. 2). De la même manière, l'analogue **147e** C15'-deshydroxylé dont l'activité cytotoxique est beaucoup plus faible que la mycolactone A/B (40% vs 100% d'arrondissement), se lie à WASP avec une IC_{50} seulement deux fois plus faible ($IC_{50} = 70,0 \pm 14,1 \mu\text{M}$ vs $32,3 \pm 22,1 \mu\text{M}$). L'évaluation des analogues C8-desméthylés **147b** et **147c** ($IC_{50} = 40,5 \pm 28,7 \mu\text{M}$ et $33,0 \pm 9,9 \mu\text{M}$ respectivement) indique que les configurations relatives et absolues des stéréocentres C12', C13' et C15' peuvent être modifiées tout en conservant une bonne affinité de liaison pour WASP et *N*-WASP (éq. 3). Ce résultat est d'autant plus surprenant que l'analogue **147c**, dont la stéréotriade C12', C13', C15' est complètement inversée, possède une faible activité cytotoxique (10% d'arrondissement). Enfin, l'analogue C8-desméthylé **150** dont la chaîne supérieure est simplifiée se lie à WASP avec une IC_{50} de $21,5 \pm 0,7 \mu\text{M}$ (vs $32,3 \pm 22,1 \mu\text{M}$ pour la mycolactone A/B).

De manière générale, ces résultats démontrent qu'une bonne affinité de liaison pour WASP peut être obtenue, même avec des analogues simplifiés ne présentant ni le méthyle en position C8, ni la chaîne supérieure naturelle, l'analogue **150** en étant le meilleur exemple. Cette observation très intéressante a d'ailleurs contribué à donner une nouvelle orientation au sujet qui sera développée au début du chapitre 3, et fait de **150** l'analogue de référence pour la suite des évaluations biologiques.

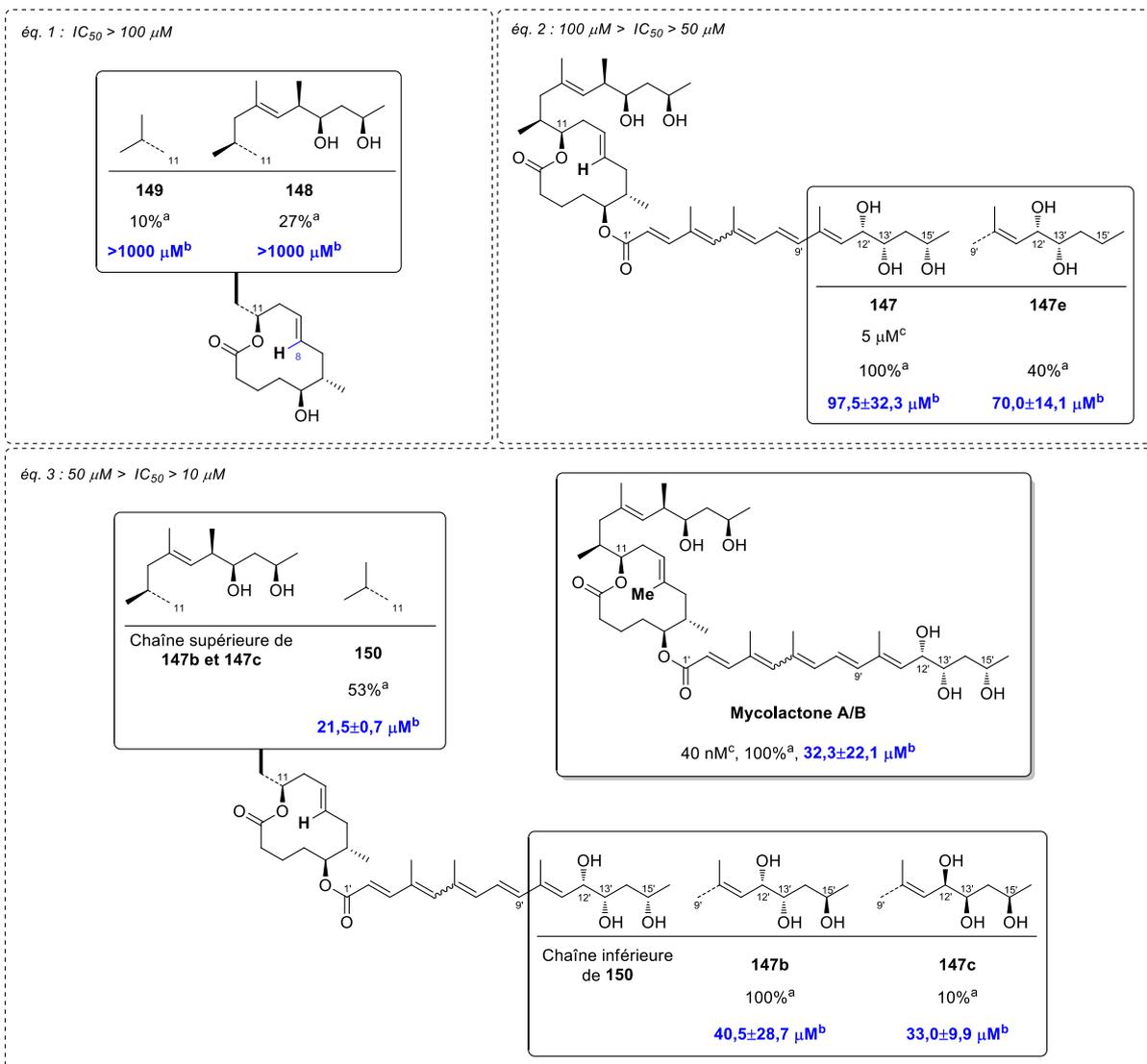


Figure 23 : Mise à jour des évaluations biologiques des analogues synthésés en 2011. Les analogues sont classés en fonction de leur affinité pour WASP et *N*-WASP, $IC_{50} > 100 \mu M$ (éq. 1), $100 \mu M > IC_{50} > 50 \mu M$ (éq. 2) et $50 \mu M > IC_{50} > 10 \mu M$ (éq. 3). ^a Pourcentage de cellules arrondies à $10 \mu M$ après 48 h d'incubation (2011), ^b Capacité des analogues à se lier à WASP et *N*-WASP, IC_{50} définie comme la concentration minimale requise pour déplacer 50% d'un dérivé biotinylé de mycolactone du domaine d'interaction de WASP (2014). Marges d'erreur calculées sur plusieurs évaluations ($n \geq 2$). ^c Activité cytopathique définie comme la concentration minimum pour laquelle 90% des cellules sont arrondies (2011).

3.2 Résultats biologiques des nouveaux analogues

L'affinité pour WASP des analogues synthésés en 2014 a également été évaluée et les résultats obtenus sont regroupés en **Figure 24**. Des résultats comparables ayant été obtenus avec *N*-WASP, pour plus de clarté seuls les résultats sur WASP sont indiqués. Ces nouveaux analogues ont été classés en trois catégories, en fonction de leur affinité pour les cibles protéiques : ceux dont l' IC_{50} est supérieure à $100 \mu M$ (éq. 1), comprise entre 100 et $50 \mu M$ (éq. 2), et inférieure à $50 \mu M$ (éq. 3).

Analyse des analogues présentant une IC_{50} supérieure à $100 \mu M$ (éq. 1) : en comparaison avec l'analogue de référence **150** ($IC_{50} = 21,5 \pm 0,7 \mu M$), l'introduction d'un motif triazole- α -hydroxylé sur la chaîne supérieure conduit à une chute significative de l'affinité (**190c**, $IC_{50} = 170 \mu M$). De façon intéressante, l'analogue de la chaîne inférieure **189** présente une IC_{50} de $135 \pm 21,2 \mu M$, une affinité 10

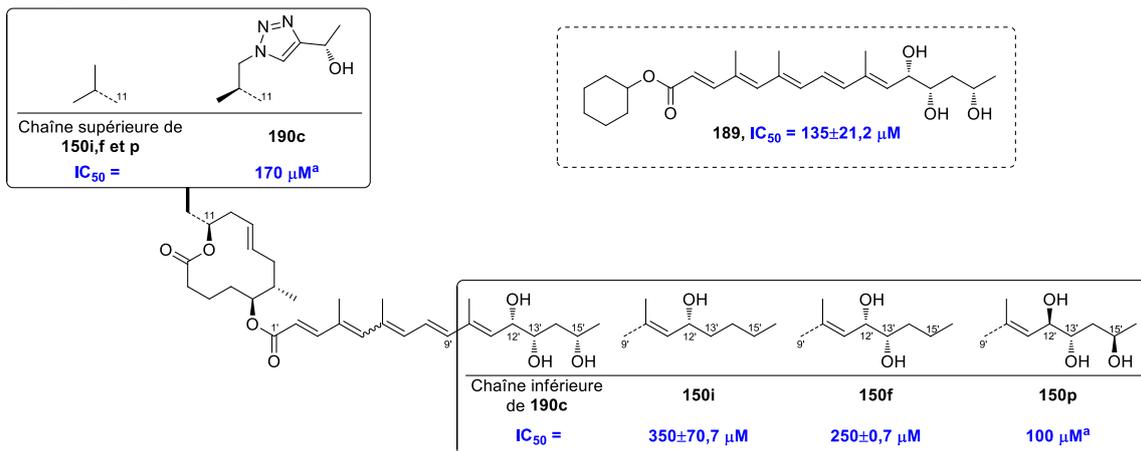
fois supérieure à celles obtenues avec la macrolactone simplifiée **149** et la macrolactone complète **148**. Ce résultat démontre que la chaîne inférieure est le fragment de la toxine le plus important vis-à-vis des interactions avec WASP et *N*-WASP. Alors que la suppression simultanée des groupes hydroxyles en positions C13' et C15' conduit à une IC₅₀ de 350±70,7 µM (**150i**), la suppression seule du groupe hydroxyle en position C15' conduit à une IC₅₀ de 250±0,7 µM (**150f**). Enfin, l'inversion de la configuration absolue des centres C12' et C15' résulte en une baisse modérée de l'affinité pour WASP (**150p**, IC₅₀ = 100 µM).

Analyse des analogues présentant une IC₅₀ comprise entre 100 et 50 µM (éq. 2) : contrairement aux modifications présentées dans le paragraphe précédent, la saturation de la liaison C8-C9, ainsi que l'introduction de cycles aromatiques *mé*ta-disubstitués sur le carbonyle C1' ont un impact moins conséquent sur l'affinité de liaison pour WASP (**188** IC₅₀ = 65,0±7,1 µM, **150j** IC₅₀ = 70,0±0,7 µM et **150k** IC₅₀ = 60,0±0,7 µM vs 21,5±0,7 µM pour l'analogue de référence **150**). Par opposition avec l'analogue **150i**, la suppression simultanée des groupes hydroxyles en positions C12' et C13' conduit à une IC₅₀ de 75,0±7,1 µM (**150g**). Cette observation indique une implication relative plus importante du centre C15', dans les interactions avec WASP, que le centre C12' (**150g**, IC₅₀ = 75,0±7,1 µM vs **150i**, IC₅₀ = 350±70,7 µM).

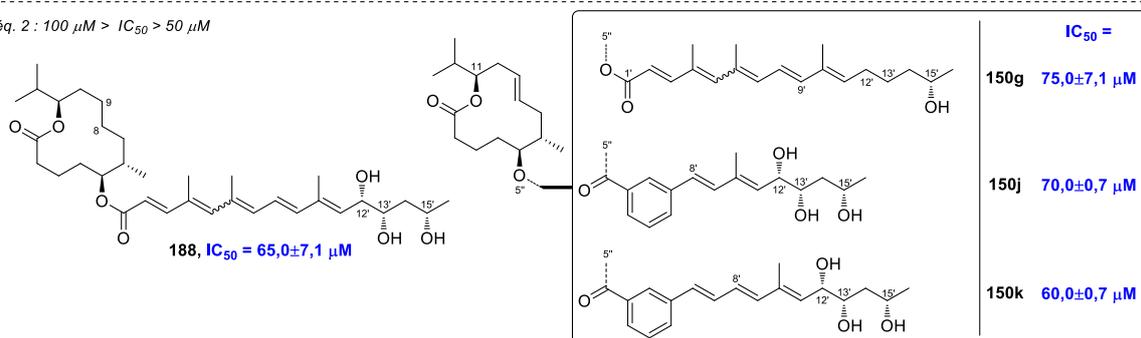
Analyse des analogues présentant une IC₅₀ inférieure à 50 µM : contrairement au composé **190c**, l'analogue **190b** présentant un motif triazole substitué par une chaîne alkyl est bien toléré (**190c**, IC₅₀ = 170 µM vs **190b**, IC₅₀ = 35,0±7,1 µM). De façon similaire l'introduction d'un cycle aromatique *mé*ta-disubstitué est mieux tolérée quand ce dernier est connecté à la position C3' comme le démontre l'analogue **150l** (IC₅₀ = 35,0±7,1 µM vs 70,0±0,7 µM et 60,0±0,7 µM pour **150j** et **150k**). La suppression simultanée des groupes hydroxyles en positions C12' et C15' conduit à une IC₅₀ de 23 µM (**150h**). Cette affinité suprenante contraste avec celles observées sur les autres composés didéoxy **150i** et **150g** et semble indiquer une implication relative des trois centres C12', C13' et C15' pour l'affinité avec WASP comme suit : C13' > C15' >> C12' (**150h**, IC₅₀ = 23µM vs **150g**, IC₅₀ = 75,0±7,1 µM vs **150i**, IC₅₀ = 350±70,7 µM). Finalement, la suppression du centre C12' ou C15', ainsi que la modulation des configurations relatives et absolues des différents centres asymétrique C12', C13' et C15' conduit à de faibles variations de l'IC₅₀ comprises entre 44,0 et 10,0 µM (**150** vs **150b-q**), des valeurs similaires à celle observée avec la mycolactone A/B naturelle (32,3±22,1 µM).

De manière générale, l'évaluation biologique de ces 21 nouveaux analogues de mycolactones démontre que les configurations relatives et absolues, des stéréocentres C12', C13' et C15', peuvent être modifiées individuellement sans impact significatif sur l'IC₅₀. La suppression d'un ou deux groupes hydroxyles en positions C12', C13' ou C15' peut être réalisée, excepté pour les composés **150i** et **150f**. Eventuellement, un triazole substitué par un groupement alkyle est toléré sur la chaîne supérieure, et un cycle aromatique peut être introduit sur la chaîne inférieure lorsque celui-ci est connecté à la position C3'.

éq. 1 : $IC_{50} > 100 \mu M$



éq. 2 : $100 \mu M > IC_{50} > 50 \mu M$



éq. 3 : $50 \mu M > IC_{50} > 10 \mu M$

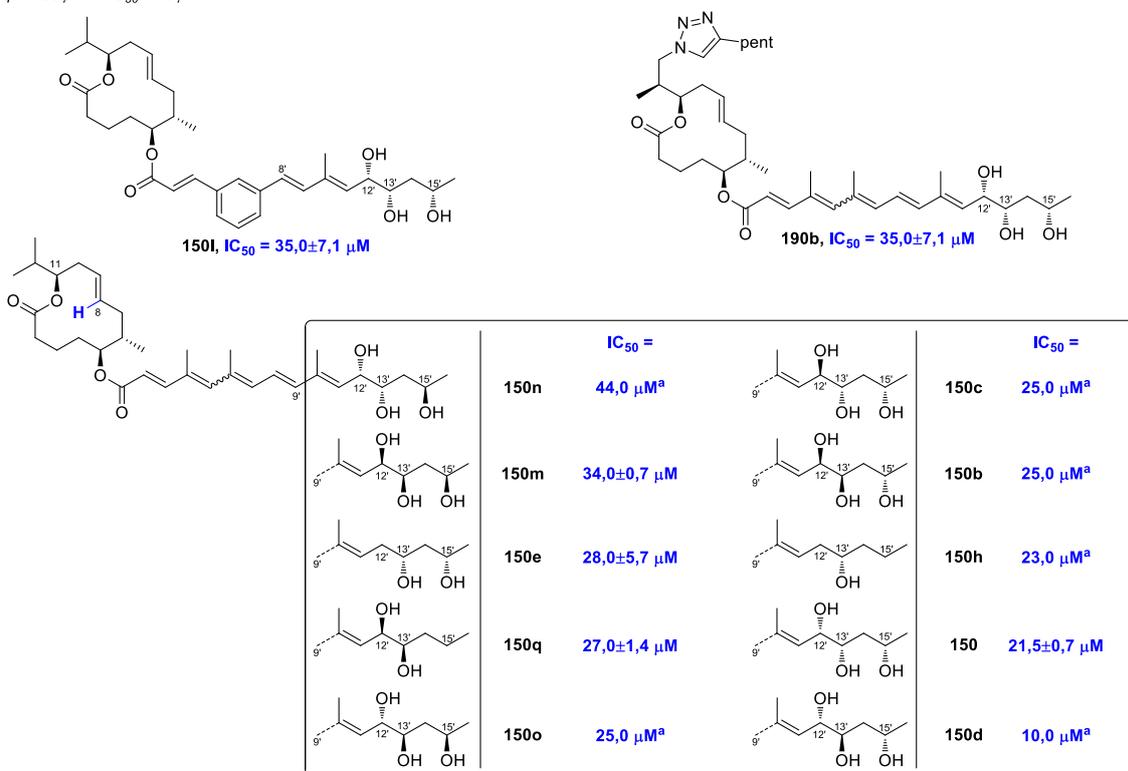


Figure 24 : Affinité des différents analogues synthésés en 2014 avec WASP dont l' IC_{50} est supérieure à 100 μM (éq. 1), comprise entre 100 et 50 μM (éq. 2), et inférieure à 50 μM (éq. 3). IC_{50} définie comme la concentration minimale requise pour déplacer 50% d'un dérivé biotinylé de mycolactone du domaine d'interaction de WASP. Marges d'erreur calculées sur plusieurs évaluations ($n \geq 2$). ^a Evaluation unique.

3.1 Nouvelle étude SAR

Ces données permettent de mettre au point une nouvelle étude SAR des différentes fonctions chimiques impliquées dans la liaison avec WASP et *N*-WASP (**Figure 25**). Alors que le fragment C14-C20 ne semble pas fortement impliqué dans les interactions avec WASP, l'introduction d'un motif triazole est tolérée quand ce dernier est substitué par une chaîne alkyle. D'autre part, l'insaturation C8-C9 n'est pas déterminante dans les interactions avec WASP. Bien que le méthyle en position C8 soit fortement impliqué dans l'activité cytotoxique, son impact sur l'affinité pour WASP reste modéré. Au contraire, la chaîne inférieure joue un rôle primordiale dans l'affinité pour WASP, cependant l'insertion d'un cycle aromatique est tolérée lorsque ce dernier est connecté à la position C3'. Les configurations relatives et absolues des centres C12', C13' et C15' peuvent être modifiées sans impact significatif sur l'affinité pour WASP avec toutefois une exception remarquée. Enfin, la suppression d'un ou deux groupes hydroxyles en positions C12', C13' ou C15' peut être réalisée dans certains cas, sans qu'une tendance générale ait pu être déterminée.

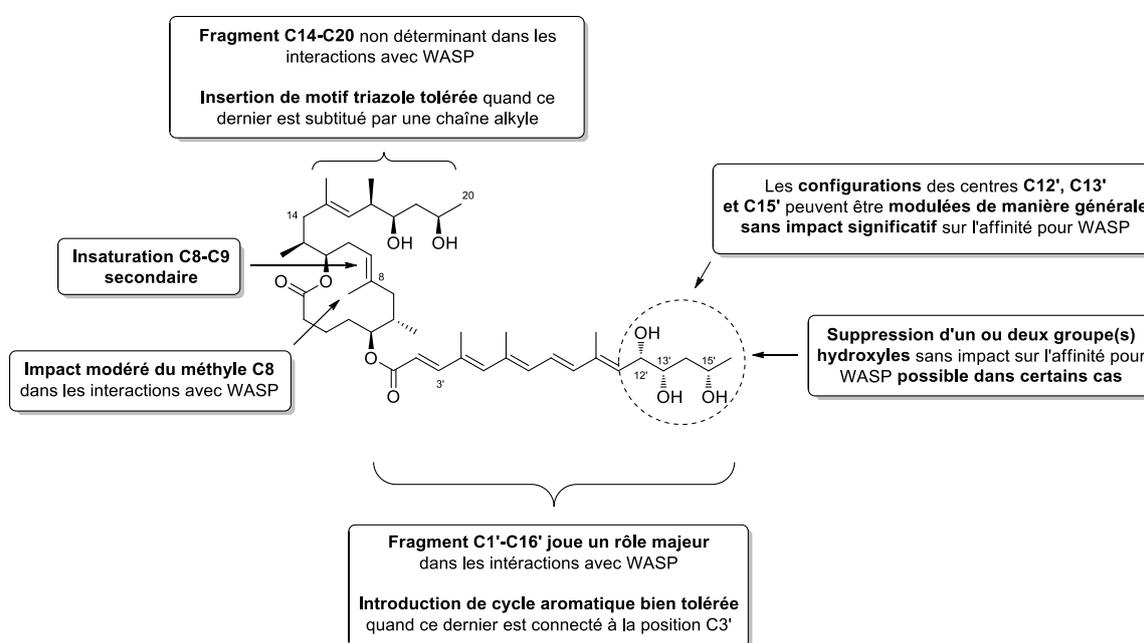


Figure 25 : Nouvelle étude SAR sur les fonctions chimiques de la toxine impliquées dans les interactions avec WASP et *N*-WASP (2014).

Bien qu'elles représentent une avancée considérable pour la compréhension du mécanisme d'action de la toxine, ces informations ne suffisent pas pour comprendre comment la mycolactone A/B active ses cibles biologiques WASP et *N*-WASP. En effet, les acides aminés de la cible biologique impliqués dans les interactions avec la mycolactone A/B, ainsi que la conformation adoptée par cette dernière lorsqu'elle se lie au site actif restent à élucider. Dans cette optique, un modèle simplifié de la mycolactone A/B pour des études de l'interaction ligand-protéine par RMN est hautement désirable. L'analogue **150**, présentant un hydrogène en position C8 et dont la chaîne supérieure est remplacée par un groupe isopropyle, a démontré une affinité pour WASP très proche de celle de la mycolactone A/B ($IC_{50} = 21,5 \pm 0,7$ vs $32,3 \pm 22,1$ μ M). Ce dernier point fait de **150** un très bon composé modèle pour des études de l'interaction protéine-ligand par RMN.

4. Conclusion

Depuis 2011, la synthèse de nombreux analogues de mycolactones a été rapportée, notamment par les groupes d'Altmann,^{63,106} Kishi¹³³ et Blanchard.⁸³ Ces analogues ont permis de mettre au point les premières études SAR de ces toxines, délivrant ainsi des informations cruciales pour une meilleure compréhension du mécanisme d'action de la mycolactone A/B au niveau moléculaire. De plus ces études ont permis d'identifier les principales fonctions chimiques de la molécule impliquée dans l'activité biologique de la toxine naturelle.

L'utilisation de la voie de synthèse modulaire rapportée en 2011 par notre groupe, en jouant habilement sur certains intermédiaires / réactions clés, a permis de préparer 23 nouveaux analogues simplifiés de mycolactones. L'obtention de ce nombre impressionnant d'analogues démontre ainsi l'efficacité de cette voie de synthèse. De plus les évaluations biologiques de ces analogues, réalisées par notre partenaire de l'Institut Pasteur, ont mené à la mise au point d'une nouvelle étude SAR. Cette dernière a permis de cibler, avec précision, les fonctions chimiques de la mycolactone A/B interagissant avec le site biologique de cette puissante toxine, démontrant à nouveau l'outil indispensable que peut représenter la synthèse totale dérivée de produits naturels, pour l'élucidation de mécanismes biologiques.

Cependant, la découverte en 2013 des protéines WASP et N-WASP, cibles biologiques des mycolactones, a donné une nouvelle orientation au projet. En effet, connaissant les protéines impliquées dans le mécanisme biologique de la maladie, il est désormais possible d'étudier les interactions ayant lieu entre la toxine et ses cibles protéiques via des études RMN du complexe protéine-ligand. De telles études pourraient mener au développement de nouvelles méthodes de diagnostic, et à la mise au point d'un traitement spécifique de la maladie. Cependant, ce type d'étude souffre de plusieurs limitations sévères. L'introduction d'atomes de fluor sur la toxine pourrait alors offrir un moyen de contourner ces limitations. L'intérêt de cet élément particulier dans le contexte de l'élucidation de mécanismes biologiques est développé dans le chapitre suivant.

Chapitre 3 :

Vers une amélioration de la compréhension du mécanisme d'action de la toxine

Chapitre 3 : Vers une amélioration de la compréhension du mécanisme d'action de la toxine

1. Améliorer la compréhension du mécanisme d'action de la toxine : problématique et contexte

Après la mise en évidence des principales fonctions chimiques impliquées dans l'activité biologique à travers la synthèse d'analogues de mycolactones, l'identification en 2013 de WASP et *N*-WASP,⁸⁴ a complètement bouleversé notre approche du sujet (**Figure 26**). En effet, cette découverte a ouvert la voie à l'étude des interactions ligand-protéine des mycolactones à l'aide d'un analogue modèle, ce qui était impossible jusqu'à présent en l'absence d'une cible biologique. L'élucidation de la conformation adoptée par la mycolactone A/B au sein du complexe protéique, ainsi que l'identification des différents acides aminés de la protéine impliqués dans les interactions avec la toxine naturelle, constituent désormais la priorité. De telles informations pourraient être accessibles à travers l'étude du complexe protéine-ligand par RMN multinucléaire.

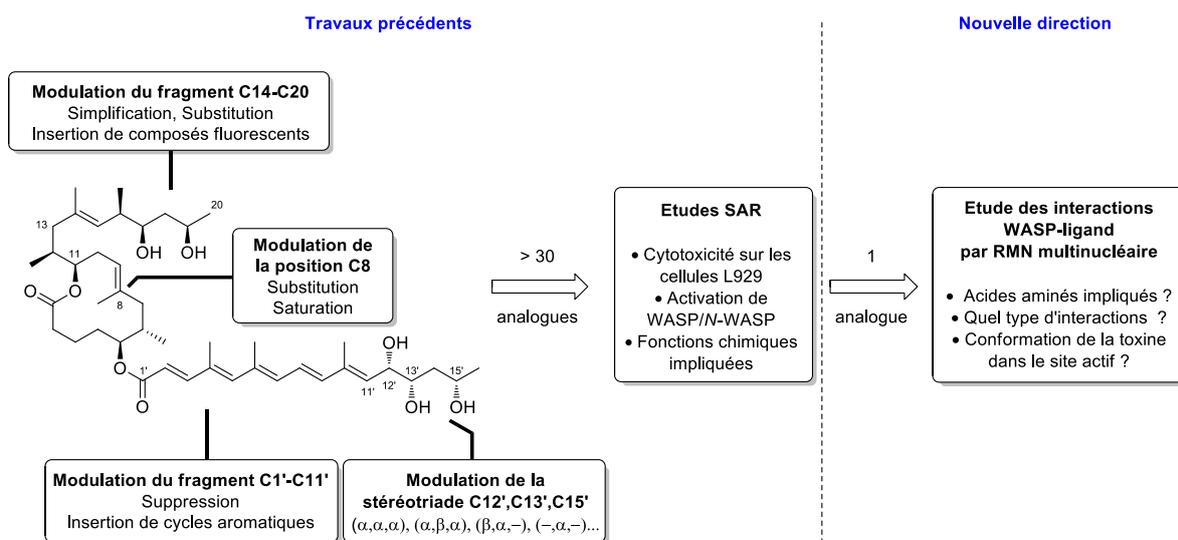


Figure 26 : De l'étude SAR vers l'étude des interactions protéine-ligand.

1.1 Etude préliminaire de l'interaction ligand-protéine par RMN ¹H et ¹⁵N

Dans cette optique, nos travaux se sont orientés vers l'étude du complexe protéine-ligand par RMN du proton et de l'azote. Ces études ont été menées par les Drs. Eric Guittet et Nelly Morellet du laboratoire de Chimie et Biologie Structurales de l'institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) à Gif-sur-Yvette.

Comme évoqué en section 3 du chapitre précédent, le groupe de Demangel a identifié les séquences d'acides aminés de WASP (AA 200-313) et *N*-WASP (AA 186-276) impliquées dans les interactions avec la toxine naturelle. En utilisant un modèle simplifié de WASP, ne prenant en compte que cette séquence de 114 acides aminés de WASP, les Drs. E. Guittet et N. Morellet ont étudié la

différence de déplacements chimiques de ces acides aminés lorsqu'ils sont complexés ou non à la toxine (**Figure 27**). Cependant, de par la difficulté d'obtention de la toxine naturelle à partir de cultures de *M. ulcerans* ou par voie synthétique, ces études ont été réalisées sur un modèle simplifié de la toxine : le composé **150** synthétisé précédemment. En effet, ce dernier a montré qu'il se liait à WASP avec une IC₅₀ très proche de celle de la toxine naturelle (21,5±0,7 µM pour **150** vs 32,3±22,1 µM pour la mycolactone A/B, voir **Figure 23**), faisant de lui un excellent modèle pour ce type d'étude.

Les études RMN ¹H et ¹⁵N menées à l'ICSN, avec les modèles simplifiés de la toxine et de WASP, ont permis de mettre au point un modèle tridimensionnel de la protéine basé sur le serveur PHYRE2 qui utilise les principes de la modélisation par homologie (**Figure 27**). Les variations de déplacement chimique sont représentées en rouge pour $\Delta\delta(^1\text{H}+^{15}\text{N}) > 0.015$ ppm, en orange pour $0.015 \geq \Delta\delta(^1\text{H}+^{15}\text{N}) > 0.010$, en jaune pour $0.010 \geq \Delta\delta(^1\text{H}+^{15}\text{N}) > 0.005$, en blanc pour $\Delta\delta(^1\text{H}+^{15}\text{N}) \geq 0.005$ et en vert pour les résidus non assignés.

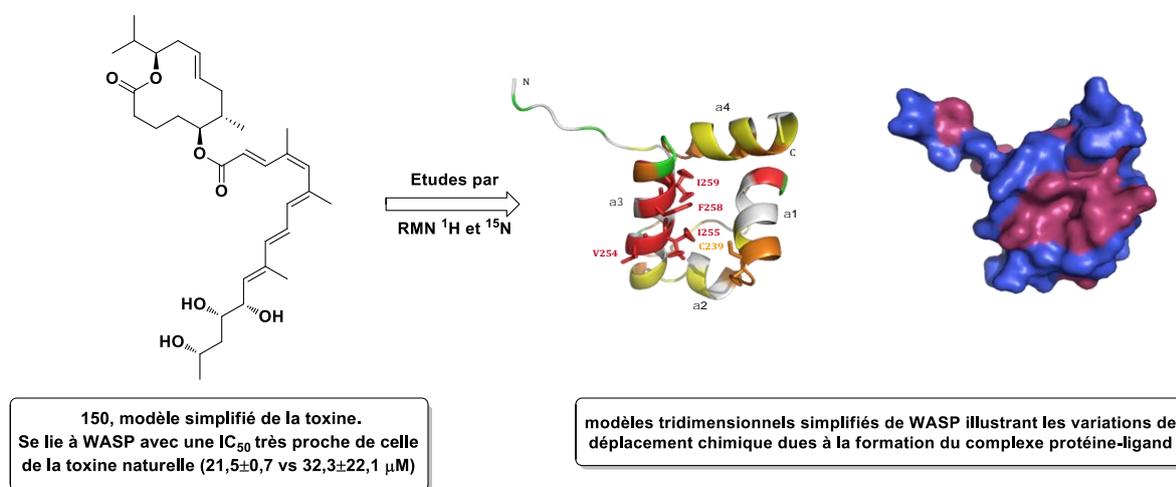


Figure 27 : Etude de l'interaction protéine-ligand par RMN ¹H et ¹⁵N réalisée par les Drs. E Guittet et N. Morellet.

Cependant, cette étude ne permet pas d'obtenir des informations sur la géométrie locale du complexe protéine-ligand, du fait de la mobilité conformationnelle du ligand **150** et la protéine modèle. L'introduction d'atomes de fluor sur le ligand **150** pourrait alors offrir un moyen de contourner cette limitation via la RMN du fluor, un nouveau canal d'observation pour l'étude de la géométrie locale du complexe protéine-ligand. De plus, l'introduction d'atomes de fluor sur des molécules bioactives permet de modifier, et souvent avec un impact positif, les propriétés pharmacologiques ainsi que l'activité biologique de ces dernières. Dans le cadre de la synthèse d'analogues de mycolactones pour l'étude mécanistique de l'ulcère de Buruli, ces propriétés spécifiques de l'atome de fluor sont particulièrement intéressantes et sont développées dans le sous-chapitre suivant.

2. Les multiples rôles de l'atome de fluor en chimie et biologie

2.1 Présentation historique et généralités sur le fluor

Premier élément de la famille des halogènes et le moins volumineux d'entre eux, le fluor, de masse atomique 19, est le plus électronégatif (3.98 selon l'échelle de Pauling) des éléments chimiques. Cet élément particulier a été isolé pour la première fois en 1886, par Henri Moissan, sous sa forme élémentaire gazeuse de difluor F₂, à l'École Supérieure de Pharmacie de Paris.¹⁴⁸ Ces travaux lui ont d'ailleurs valu le prix Nobel de Chimie en 1906. Le fluor compte dix-huit isotopes connus, dont le

nombre de masse varie de 14 à 31, les principaux étant le ^{19}F , seul isotope stable, et le ^{18}F qui est le radionucléide du fluor possédant la plus grande demi-vie (110 minutes).

Si dès son isolement en 1886 le fluor a été largement utilisé en chimie inorganique, les composés organo-fluorés restent pendant plusieurs décennies une curiosité de laboratoire.¹⁴⁹ Ce n'est qu'à partir des années 1930 que l'utilisation du fluor en chimie organique prend son essor. Tout d'abord avec la fabrication de gaz fréons (CFC), une famille de gaz hydrochlorofluorocarbonés (HCFC) ou chlorofluorocarbonés (CFC), conçu par la société DuPont de Nemours, et utilisés en tant que fluides réfrigérants dans les machines frigorifiques.¹⁵⁰ Ces années marquent également le début de la production industrielle de composés chimiques fluorés, et plus particulièrement de fluor élémentaire dans le cadre du « Projet Manhattan », lancé en 1941, et visant à préparer la bombe nucléaire.¹⁴⁹ En effet, durant la seconde guerre mondiale, l'hexafluorure d'uranium UF_6 , préparé en grande quantités à partir d'acide fluorhydrique et de fluor élémentaire, est utilisé pour la séparation de l'isotope fissile uranium 235 à partir de l'uranium 238. De par la nature très corrosive de l'hexafluorure d'uranium, sa production et son utilisation requièrent le développement de matériaux fluorés inertes, en particulier des polymères tels que le Teflon®.¹⁴⁹ Ce dernier aura d'ailleurs un impact important dans notre quotidien à travers son utilisation dans des matériaux antiadhésifs tels que le Téfal® ou le Goretex®. Cependant, entre 1930 et 1950, l'utilisation du fluor se limite à ces quelques applications ou à un usage militaire, et l'introduction d'atomes de fluor sur des produits d'origine naturelle est inconcevable.

En 1953, Fried et Sabo établissent un lien entre l'activité biologique d'une famille de dérivés de cortisones 9α -halogénées et la taille des atomes d'halogène.¹⁵¹ L'activité anti-inflammatoire d'une série d'acétates de 9α -halo- 17α -hydroxycortisones est alors déterminée comme suit : 1,0 (H, acétate de cortisone), 0,1 (I), 0,28 (Br), 4,0 (Cl). Cette tendance a poussé les auteurs à étudier le dernier membre de cette série, le dérivé 9α -fluoré, préparé par réaction de l'alcool correspondant avec du fluorure d'hydrogène anhydre.¹⁵² Ce composé, actuellement connu sous le nom de fludrocortisone, est alors déterminé comme ayant une activité biologique, en tant que glucocorticoïde, dix fois supérieure à celle de l'hormone parent (**Figure 28**).

Quelques années plus tard, en 1957, le groupe d'Heidelberger démontre que le 5-fluorouracile (5-FU) peut agir en tant que anti-métabolite de l'uracile naturel.¹⁵³ Du fait des activités anti-tumorales remarquables de ce composé, la mise au point d'un nouvel analogue de 5-FU, possédant une meilleure activité anti-tumorale ainsi qu'une sélectivité supérieure contre les cellules cancéreuses, est toujours un domaine de recherche très actif.

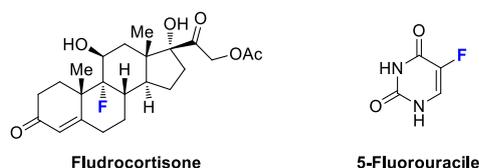


Figure 28 : Structures de la fludrocortisone et de la 5-fluorouracile.

Un autre domaine dans lequel le fluor a joué un rôle majeur est celui de l'imagerie médicale, dans lequel les dérivés du fluor 18 sont utilisés comme traceurs pour la tomographie par émission de positons. Cette technique couramment utilisée de nos jours, connue sous le nom de « PET-scan », permet de mesurer l'activité métabolique d'un organe.

La découverte de la fludrocortisone et de la 5-FU a constitué un changement de point de vue radical sur la place des composés fluorés dans les domaines de la biologie et de la chimie médicinale.¹⁴⁹ Comme évoqué précédemment, le fait que l'introduction d'atomes de fluor sur des produits naturels puisse conduire à une telle amélioration des propriétés biologique a été inconcevable pendant

plusieurs décennies. L'origine de ce paradigme réside principalement dans la rareté des composés naturels fluorés existants dans le monde, ce point étant développé dans le paragraphe suivant.

2.1.1 Les produits naturels fluorés

Si le fluor est le treizième élément le plus abondant de la croûte terrestre, il n'existe pourtant que très peu de produits naturels fluorés.¹⁵⁴ Le premier d'entre eux identifié, le fluoroacétate découvert par Marais en 1943, s'est révélé être extrêmement toxique et est également l'origine de poisons de nombreux arbustes d'Australie, du Brésil et d'Afrique.¹⁵⁵ La haute toxicité de ce produit naturel ainsi que celle des différents composés fluorés connus à cette époque (F_2 , UF_6) ont, logiquement, écarté l'utilisation du fluor pour le développement de nouveaux composés bioactifs jusqu'au début des années 1950.

A l'heure actuelle, une douzaine de composés naturels fluorés sont connus et la plupart d'entre eux dérivent directement du fluoroacétate ou de ses métabolites retrouvés dans les plantes (**Figure 29**).¹⁵⁶



Figure 29 : exemples de produits naturels fluorés.

En effet, O'Hagan a démontré qu'une bonne partie des produits naturels fluorés dérivait d'un précurseur commun, la 5'-fluoro-5'-déoxyadénosine (5'-FDA), elle-même produite à partir de la S-adénosyl méthionine (SAM) via une enzyme appelée 5'-FDA synthase ou fluorinase (**Figure 30**).¹⁵⁶

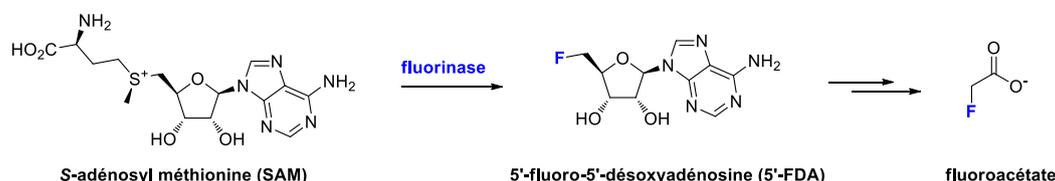


Figure 30 : Biosynthèse du fluoroacétate, l'origine principale des produits naturels fluorés.

Par opposition, il existe plus de 5000 produits naturels contenant d'autres halogènes (Cl, Br, I).¹⁵⁷ Prenant en compte le fait que le fluor est l'halogène le plus abondant de la croûte terrestre, le faible nombre de produits naturels fluorés existants peut paraître énigmatique. Cependant, ce fait s'explique simplement par les propriétés de l'atome de fluor et la nature des sources de fluor existantes.¹⁵⁷

2.1.2 Sources naturelles et propriétés du fluor

Comme évoqué précédemment, le fluor est le plus électronégatif des éléments (3.98 selon l'échelle de Pauling) et existe, dans la nature, sous la forme de sels insolubles tels que la fluorine (CaF_2) et la cryolite (Na_3AlF_6), rendant sa disponibilité dans les milieux aqueux limitée.¹⁵⁸ De plus, il possède un très haut potentiel d'oxydation (-3,06 V vs -1,36 (Cl), -1,07 (Br) et -0.54 (I)). Ce haut potentiel d'oxydation n'est pas compatible avec une des voies biochimiques d'halogénéation enzymatique les plus courantes qui requiert la formation d'un intermédiaire hypohalogéneux, expliquant ainsi la faible présence de fluor dans les milieux biologiques.¹⁵⁸ Contrairement aux autres halogènes, le fluor possède une énergie d'hydratation très élevée (117 kcal/mol vs 84 (Cl), 78 (Br) et 68 (I))¹⁵⁹ et se comporte donc

comme un faible nucléophile dans les milieux biologiques aqueux. Finalement, la liaison C-F est la liaison covalente la plus forte dans laquelle peut être engagé un atome de carbone ($E_{C-F} = 486$ kJ/mol).¹⁶⁰ Il faut cependant noter que cette liaison peut être rompue dans des conditions réactionnelles bien particulières telles que Et_2AlCl dans l'hexane à -78 °C,¹⁶¹ ou $Sm(HMDS)_2$ dans l'hexane sous irradiations micro-onde à 100 °C.^{162,163}

Outre les propriétés précitées, le fluor est également le plus petit des éléments après l'hydrogène, bien que son rayon de Van der Waals (1.47 Å) soit plus proche de celui de l'oxygène (1.52 Å).¹⁶⁰ Du fait de cette particularité, l'atome de fluor est souvent utilisé en chimie médicinale pour remplacer un atome d'hydrogène sur des molécules bioactives. En effet, l'introduction d'un simple atome de fluor sur un produit naturel peut complètement changer les propriétés biologiques de ce dernier. Cet impact du fluor sur les molécules bioactives a évidemment eu d'énormes répercussions en chimie médicinale, et par extension sur l'industrie pharmaceutique. L'amélioration des propriétés biologiques de produits naturels étant d'un grand intérêt dans le cadre de la synthèse d'analogues de mycolactones, ces points sont développés dans le paragraphe suivant.

2.2 Effet du fluor sur les molécules bioactives et impact sur l'industrie pharmaceutique

De nos jours, il n'est pas surprenant de rencontrer des produits pharmaceutiques contenant des groupements fluorés tels que le trifluorométhyle, le pentafluoroéthyle ou le motif trifluorométhylacétylène.¹⁵⁸ De manière générale, l'effet du fluor sur les propriétés biologiques des molécules le portant est difficile à prévoir, et une étude SAR complète est habituellement nécessaire pour définir la position optimale du fluor sur la molécule ciblée.¹⁵⁸ Cependant, les nombreuses données accumulées jusqu'à présent dans le domaine de la biologie et de la médecine, ont permis de mettre au point des prédictions générales, concernant l'influence du fluor sur les propriétés biologiques et pharmacologiques d'une molécule donnée.^{164,165} Les principaux effets du fluor sur les propriétés physicochimiques et conformationnelles, ainsi que sur la stabilité métabolique des composés bioactifs sont décrits dans les paragraphes suivants.

2.2.1 Effet du fluor sur les propriétés physicochimiques et conformationnelles

2.2.1.1 Perturbation du pK_a

Etant l'élément le plus électronégatif, l'introduction d'un atome de fluor sur une molécule engendre d'importantes modifications de l'acidité ou de la basicité des fonctions chimiques ionisables environnantes.¹⁶⁶ Cette modification du pK_a des fonctions chimiques de la molécule peut avoir une répercussion sur la biodisponibilité de cette dernière, en affectant le processus d'absorption, notamment dans le cas de médicaments administrés par voie orale.¹⁶⁷ L'introduction d'atomes de fluor peut alors permettre de limiter l'ionisation de la molécule à pH physiologique, notamment en réduisant la basicité de dérivés azotés afin de limiter leur protonation.¹⁶⁴

2.2.1.2 Modulation de la lipophilie

Une autre propriété très importante dans la conception de molécules bioactives est la notion de lipophilie puisqu'elle contrôle de nombreux paramètres biologiques tels que l'absorption, et notamment le transport passif des composés bioactifs à travers les membranes cellulaires.¹⁶⁴ Ces membranes étant constituées de bicouches lipidiques, les composés bioactifs doivent être suffisamment lipophiles pour les traverser, sans toutefois l'être trop, pour ne pas se retrouver piégées dedans. La lipophilie est habituellement exprimée par le coefficient de partition ($\log P$) entre l'octanol

et l'eau, les composés les plus lipophiles étant majoritairement dans la phase octanol, et les composés les moins lipophiles étant majoritairement dans la phase aqueuse.

L'introduction d'atomes de fluor sur une molécule induit des modifications de la lipophilie de cette dernière.¹⁶⁴ L'utilisation judicieuse de cette propriété du fluor peut alors permettre d'ajuster la lipophilie d'une molécule bioactive, offrant ainsi un moyen d'en contrôler le transport passif et, par conséquent la biodisponibilité. Cependant et contrairement à la croyance commune, l'introduction d'atomes de fluor ne conduit pas systématiquement à une augmentation de la lipophilie. En effet, la monofluoration et la trifluorométhylation d'alkyles saturés résulte habituellement en une baisse de la lipophilie.¹⁶⁸ Au contraire, la fluoration aromatique, la mono-, poly-, perfluoration d'une position adjacente à un atome engagé dans une liaison π , conduit à une augmentation de la lipophilie.

L'absorption et la biodisponibilité ne sont pas les seuls paramètres sur lesquels l'introduction d'atomes de fluor peut avoir une répercussion. En effet, la fluoration de produits bioactifs peut également permettre d'améliorer l'affinité de ces derniers pour leur cible biologique, en renforçant les liaisons hydrogènes et les interactions électrostatiques ayant lieu entre ces deux partenaires, ainsi qu'en modifiant la conformation de la molécule bioactive.¹⁶⁴

2.2.1.3 Liaisons hydrogènes et interactions électrostatiques

L'affinité d'un substrat pour une cible biologique est directement reliée à l'ensemble des interactions favorables existantes dans le complexe formé entre le substrat et sa cible biologique. Parmi ces nombreuses interactions, les principaux paramètres impliqués sont les effets stériques, les interactions dipolaires ainsi que les liaisons hydrogènes.

Du fait de la faible polarisabilité de la liaison C-F, le fluor est un faible accepteur de liaisons hydrogènes.¹⁶⁰ Bien que controversé,¹⁶⁹ l'implication de la liaison C-F dans des liaisons hydrogènes peut être observée dans l'exemple de la fluoronorépinéphrine.¹⁷⁰ Alors que l'isomère possédant un atome fluor en position 2 (2F-NE) est un agoniste β -adrénergique, l'isomère fluoré en position 6 (6F-NE) est un agoniste α -adrénergique (**Figure 31**). Cette différence a été attribuée à deux conformations distinctes, toutes deux stabilisées par liaisons hydrogènes.

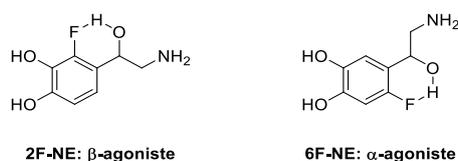


Figure 31 : Liaisons hydrogène présentes dans deux isomères structuraux de la fluoronorépinéphrine.¹⁶⁴ Figure reproduite de la réf. 164 avec permission. Copyright 2008 – *Chemical Society Reviews*.

Au contraire, l'implication du fluor dans des interactions électrostatiques est largement acceptée. Un exemple de cet effet a été rapporté sur une série d'inhibiteurs de la thrombine (**Figure 32**).¹⁷¹ L'analogue 4-fluoro possède une activité largement supérieure aux autres analogues (entrée 4 vs entrées 2, 3 et 5). L'analyse par diffraction aux rayons X de la structure cristalline du composé 4-fluoro complexé à la thrombine, a révélé que la liaison C-F était très proche de la fonction carbonyle du résidu asparagine 98 de la poche D du site actif (**A**). Ces interactions dipolaires ont été évaluées comme étant déterminantes pour l'activité observée avec l'analogue 4-F.

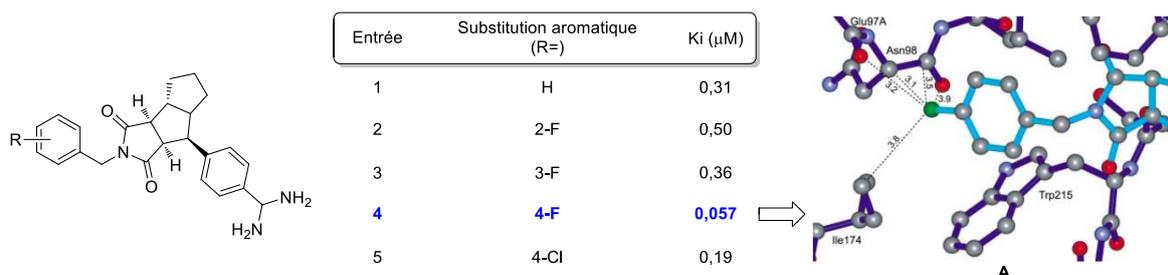


Figure 32 : Effet du fluor sur les interactions électrostatiques, exemple d'une série d'inhibiteurs de la thrombine.¹⁷¹

Outre les interactions ayant lieu entre le substrat et sa cible biologique, l'introduction d'un atome de fluor peut également entraîner des modifications conformationnelles.

2.2.1.4 Changements conformationnels

En effet, la conformation adoptée par une molécule bioactive est d'une importance capitale pour l'activité biologique, puisqu'elle va littéralement déterminer l'orientation des différents substituants au sein du site actif, permettant à ces derniers ou non d'être impliqués dans des interactions stabilisantes telles que celles décrites précédemment.

Du fait de son rayon de van der Waals (1.47 Å) compris entre de celui de l'hydrogène (1.20 Å) et celui de l'oxygène (1.52 Å),¹⁶⁰ le remplacement d'un atome d'hydrogène ou d'oxygène par un atome de fluor est une stratégie couramment utilisée pour la mise au point de nouveaux médicaments.¹⁵⁸ Cependant, la présence d'un atome de fluor sur une molécule engendre de fortes modifications électroniques, et peut donc influencer la conformation de cette dernière.^{164,165} L'exemple le plus connu étant celui du 1,2-difluoroéthane, cas dans lequel la présence d'atomes de fluor stabilise une conformation a priori défavorisée pour des raisons stériques (**Figure 33**). En effet, la configuration *gauche* du 1,2-difluoroéthane est stabilisée par une double hyperconjugaison entre une orbitale liante σ_{C-H} et une orbitale antiliante σ^*_{C-F} . Ce phénomène, dû à la présence du fluor est appelé effet *gauche*, et est exploité dans de nombreux domaines, par exemple l'organocatalyse.¹⁷²

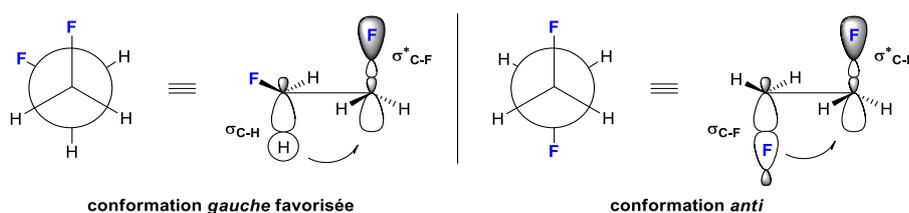


Figure 33 : Conformations *gauche* et *anti* du 1,2-difluoroéthane.

Un exemple représentatif des perturbations engendrées par l'effet *gauche* dans la mise au point d'un médicament, est celui de l'indinavir, un inhibiteur de la protéase du VIH (**Figure 34**).¹⁷³ Alors que l'analogue fluoré *syn,syn*, stabilisé par effet *gauche*, possède une constante d'inhibition proche de celle du composé parent ($K_i = 2,0$ nM vs 1,9 nM), l'analogue fluoré *syn,anti* non stabilisé par effet *gauche* est dix fois moins actif, démontrant ainsi l'importance de cet effet pour le développement de composés bioactifs. De façon intéressante, la présence d'un atome de fluor sur les composés *syn,syn* et *syn,anti* engendre une légère hausse de la lipophilie par rapport au composé parent ($\log P = 3.23$ et 3.12 vs 3.03).

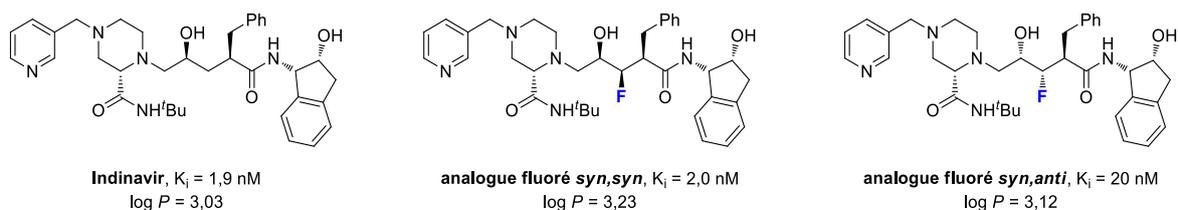


Figure 34 : Indinavir et ses analogues fluorés. Figure adaptée de la réf. 164 avec permission. Copyright 2008 – *Chemical Society Reviews*.

Dans le cas de l'introduction de groupements fluorés plus volumineux tels que le motif trifluorométhyle, ce dernier étant considéré comme ayant un rayon de van der Waals proche de celui d'un groupement éthyle ou isopropyle,¹⁷⁴ d'importantes contraintes stériques sont également à prendre en compte.

L'introduction d'atomes de fluor sur une molécule bioactive n'affecte pas seulement les propriétés physicochimiques et conformationnelles de ces dernières, il peut également être utilisé pour contrer certains processus d'élimination des substances étrangères au métabolisme.

2.2.2 Effet du fluor sur la stabilité métabolique

Suite à l'administration d'un médicament, l'organisme répond en éliminant le composé étranger qu'est le médicament via des processus de métabolisation.¹⁶⁴ Certains médicaments très actifs peuvent alors être éliminés avant même d'avoir rempli leur objectif. L'introduction d'atomes de fluor peut servir à bloquer certains de ces processus biologiques, permettant aux composés bioactifs d'agir.

2.2.2.1 Oxydation métabolique

Une des principales classes d'enzymes métabolisant les médicaments sont les cytochromes P450 monooxygénases, ces dernières étant principalement trouvées dans le foie. Un problème couramment rencontré lors de la mise au point de nouveaux médicaments consiste en une faible stabilité métabolique des composés bioactifs due au processus d'oxydation régi par les P450.¹⁶⁴ Ces oxydations ont souvent lieu sur des sites aromatiques, diminuant ainsi la lipophilie de la molécule bioactive et facilitant son élimination. Une stratégie bien connue, permettant d'empêcher ce phénomène, consiste à bloquer stratégiquement la position d'oxydation en y introduisant un atome de fluor.¹⁷⁵ En effet, la liaison C-F possédant un très haut potentiel d'oxydation, le fluor présente une bonne inertie vis-à-vis du métabolisme oxydatif. Un exemple récent de cette utilisation du fluor est celui de l'ézétimibe, un inhibiteur de l'absorption du cholestérol commercialisé par Merck sous le nom de Zetia®, et développé à partir du SCH48461, un autre inhibiteur de l'absorption du cholestérol (**Figure 35**).¹⁷⁶ La fluoration des deux positions aromatiques de SCH48461 oxydées par les P450, a permis la mise au point d'un nouveau médicament possédant une dose efficace 50 (DE_{50} , dose du composé bioactif nécessaire pour obtenir un effet chez 50% des sujets traités) très inférieure à celle du composé d'origine (0,04 vs 2,2 mg/Kg/jour).

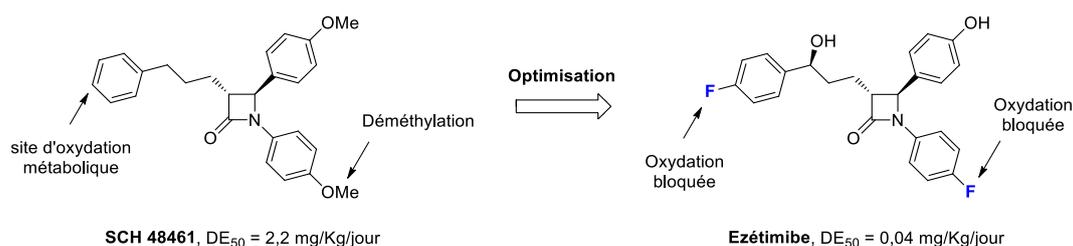


Figure 35 : Optimisation de l'ézétimib. Figure adaptée de la réf. 164 avec permission. Copyright 2008 – *Chemical Society Reviews*.

2.2.2.2 Hydrolyse métabolique

Un autre moyen auquel l'organisme à recours pour éliminer les substances étrangères est l'hydrolyse acide de ces dernières, ce processus ayant lieu dans l'estomac.¹⁶⁴ L'introduction d'atomes de fluor sur un composé bioactif peut alors ralentir ce mécanisme. Un des exemples les plus connus de cet effet est celui de la prostacycline (PGI₂).¹⁷⁷ Cette molécule s'hydrolyse très rapidement *in vivo*, du fait de la présence d'un éther d'énol, pouvant conduire à la formation d'un intermédiaire oxonium (Schéma 62).¹⁷⁷ Dans le cas de l'analogue fluoré 7-F-PGI₂, l'atome de fluor diminue la densité électronique de l'éther d'énol, ralentissant considérablement la vitesse d'hydrolyse (T_{1/2} à pH 7,4 > 1 mois vs 10 min).

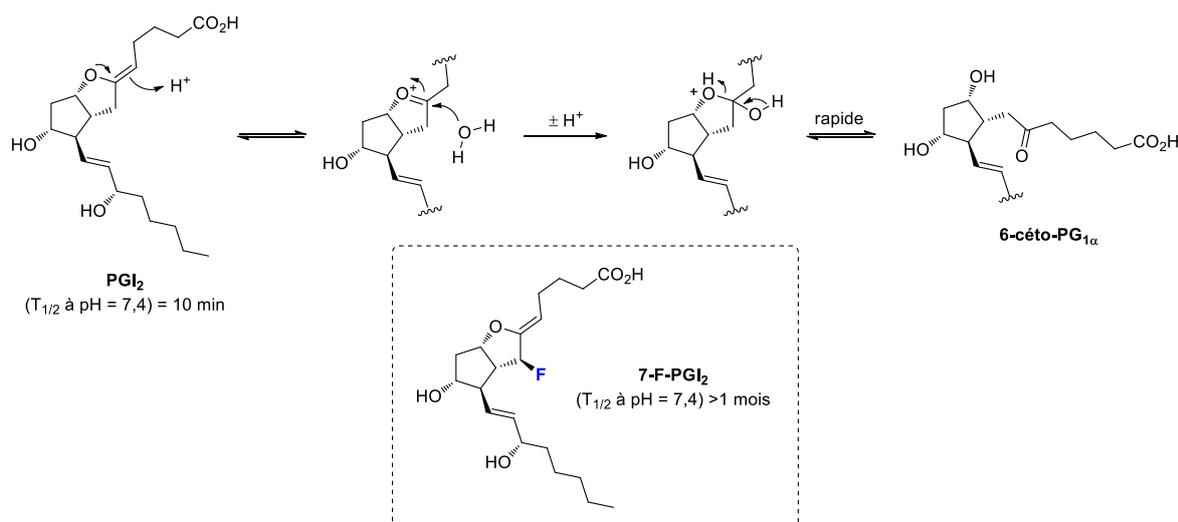


Schéma 62 : Hydrolyse *in vivo* de la prostacycline et influence du fluor sur l'hydrolyse. Schéma adapté de la réf. 164 avec permission. Copyright 2008 – Chemical Society Reviews.

2.2.2.3 Racémisation *in vivo*

Le dernier processus biologique, pouvant conduire à une dégradation de l'activité biologique de médicaments, est la racémisation *in vivo*.¹⁶⁴ L'exemple le plus frappant est celui du thalidomide. Ce composé mis sur le marché en 1956 sous forme racémique en tant que sédatif / anti-nauséux, était prescrit principalement à des femmes enceintes, et est à l'origine de nombreuses malformations congénitales dans les années 1950. La découverte de cet effet secondaire, ayant des répercussions dramatiques, a constitué un des désastres médicaux les plus médiatisés du vingtième siècle. Retiré du marché en 1962, des études plus récentes ont démontré que seul l'énantiomère S du thalidomide était responsable des effets tératogènes du mélange racémique. Ce composé s'isomérise rapidement dans les conditions physiologiques, du fait de la présence d'un proton acide en α de l'azote porté par le motif phthalimide, compliquant ainsi les essais biologiques (Figure 36).¹⁷⁸ Le remplacement de ce proton par un atome fluor a permis d'empêcher cette épimérisation, permettant ainsi la synthèse et l'évaluation biologique des deux énantiomères.¹⁷⁹

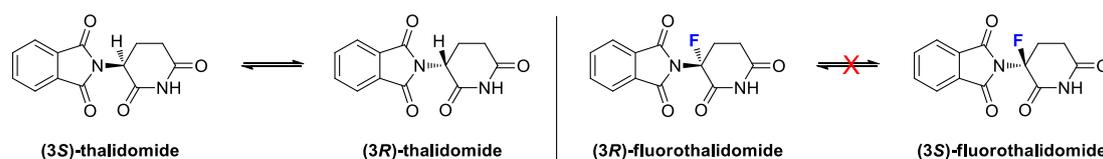


Figure 36 : *In vivo* épimérisation du thalidomide et influence du fluor. Figure adaptée de la réf. 164. Copyright 2008 – Chemical Society Reviews.

Ces effets généraux dus à l'atome de fluor ont ouvert de nouvelles perspectives pour la mise au point de médicaments originaux et ont logiquement bouleversé le monde de l'industrie pharmaceutique.

2.2.3 Impact du fluor sur l'industrie pharmaceutique

En effet, alors que seulement 2% des médicaments sur le marché contenait un ou plusieurs atomes de fluor en 1970, la préparation de médicaments fluorés a explosée depuis 1970 et 25% des médicaments sur le marché possèdent désormais au moins un atome de fluor.¹⁵⁸ La **Figure 37** montre trois médicaments, comportant au moins un atome de fluor, et faisant partie des dix médicaments les plus vendus dans le monde en 2009, démontrant la place que ces derniers occupent dans le secteur pharmaceutique.

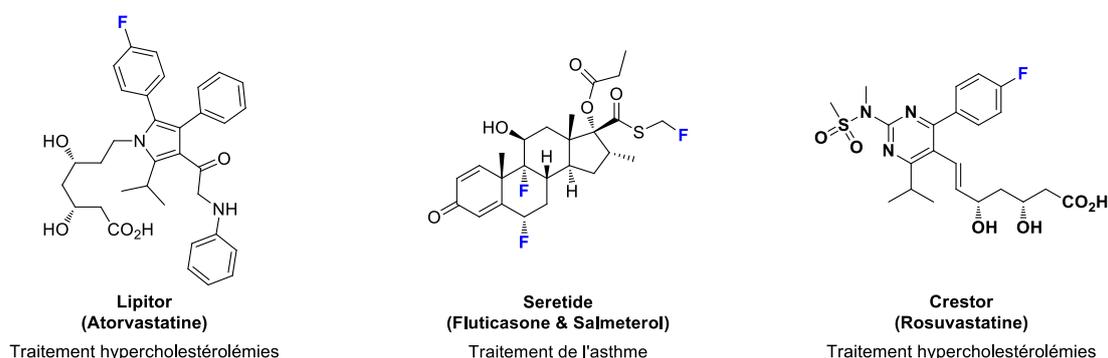


Figure 37 : Médicaments fluorés faisant partie du top 10 des médicaments les plus vendus dans le monde en 2009.

De façon concertée avec cet intérêt grandissant pour la préparation de produits fluorés bioactifs, les techniques de détection des composés fluorés se sont considérablement développées depuis les années 1970, et plus particulièrement la RMN du fluor. Les principaux avantages de cette technique de détection, ainsi que son utilisation pour l'étude de mécanismes biologiques, sont développés dans le sous-chapitre suivant.

2.3 Utilisation de la RMN du fluor pour l'étude de phénomènes biologiques

Pendant de nombreuses années, les instruments RMN ont principalement été optimisés pour la RMN ^1H , limitant le développement de la RMN ^{19}F .¹⁸⁰ De nos jours, beaucoup de fournisseurs ont mis au point des sondes dédiées exclusivement au noyau ^{19}F . Cet engouement pour la RMN ^{19}F s'explique, d'une part, par l'utilisation grandissante des composés fluorés, notamment en chimie médicinale tel que décrit précédemment, mais également par un élargissement du champ d'application de la RMN ^{19}F . En effet, cette dernière n'est pas seulement un outil inestimable pour la détermination de la structure de produits fluorés, du fait des caractéristiques uniques du noyau ^{19}F , c'est également un excellent moyen d'étudier les interactions de composés fluorés avec des systèmes biologiques.^{180,181} Les principales applications de la RMN ^{19}F pour l'étude de mécanismes biologiques sont développées dans les paragraphes suivants, après un bref rappel des propriétés et avantages du noyau ^{19}F . Cette partie du manuscrit n'a pas pour objectif de dresser une liste exhaustive des applications biologiques et biochimiques de la RMN ^{19}F , mais de démontrer le potentiel de cette technique pour l'étude de mécanismes biologiques à travers quelques exemples représentatifs.

2.3.1 Propriétés du noyau ^{19}F et avantages pour l'étude de mécanismes biologiques

Le ^{19}F est l'un des plus importants noyaux en spectroscopie de résonance magnétique nucléaire. Le ^{19}F possédant un spin de $I = \frac{1}{2}$ et pas de moment quadrupolaire, la RMN ^{19}F est particulièrement adaptée à l'étude de mécanismes biologiques.¹⁸⁰⁻¹⁸² En effet, ces propriétés magnétiques favorables permettent l'obtention de spectres simples à analyser, avec des signaux caractéristiques facilement identifiables, tout en évitant la présence de bruits de fond, du fait de l'absence d'atomes de fluor dans les milieux biologiques.¹⁸⁰ De plus, le ^{19}F possède une abondance naturelle de 100% (vs 1,1% pour ^{13}C et 0,4% pour ^{15}N), et un haut rapport gyromagnétique, conférant à la RMN ^{19}F une très haute sensibilité (seulement 17% moins sensible que la RMN ^1H), bien supérieure à celle des noyaux ^{31}P , ^{13}C et ^{15}N couramment utilisés pour l'étude de phénomènes biologiques.¹⁸⁰⁻¹⁸² Le haut rapport gyromagnétique du ^{19}F a pour conséquence de fortes constantes dipolaires, permettant la mise en œuvre d'expériences Overhauser $^{19}\text{F}\text{-}^1\text{H}$ et $^{19}\text{F}\text{-}^{19}\text{F}$, primordiales pour déterminer l'arrangement spatial des atomes environnants. La RMN ^{19}F possède également une gamme de déplacement chimique impressionnante (plus de 400 ppm pour les composés organofluorés), permettant de détecter aisément la moindre modification électronique due à l'environnement chimique. Finalement et de manière générale, les composés organofluorés possèdent un temps de relaxation longitudinal T_1 relativement court, permettant des temps d'expérience proches de celui de la RMN ^1H et donc faciles à mettre en œuvre.

Du fait des nombreuses caractéristiques avantageuses du noyau ^{19}F , le champ d'application de la RMN du fluor s'est très vite élargi, et l'utilisation de cette dernière pour le criblage de molécules bioactives, ainsi que pour l'étude de nombreux mécanismes biologiques a été rapporté dans la littérature.

2.3.2 Criblage de molécules bioactives par RMN ^{19}F

Une application de la RMN ^{19}F qui s'est particulièrement développée ces dix dernières années est le criblage de molécules bioactives par RMN ^{19}F , dont les travaux de Dalvit sont très représentatifs.¹⁸³ En 2003, le groupe de Dalvit rapporte deux nouvelles méthodes de criblage moléculaire basées sur l'utilisation de la RMN ^{19}F : « l'anisotropie du déplacement chimique et échange de fluor pour le criblage » ou « fluorine chemical shift anisotropy and exchange for screening » (FAXS),¹⁸⁴ et « l'utilisation d'atomes de fluor pour le criblage biochimique » ou « fluorine atoms for biochemical screening » (FABS).¹⁸⁵ Ces deux méthodes sont brièvement décrites dans les paragraphes suivants.

2.3.2.1 La méthode FAXS

La méthode FAXS permet de cribler rapidement toute une bibliothèque de ligands pour une cible biologique donnée, via la RMN ^{19}F . Cette méthode repose sur l'utilisation d'une molécule « espion » (spy), possédant un site fluoré et une affinité de liaison connue pour la cible biologique, et d'une molécule de contrôle (control) possédant également un site fluoré, aucune affinité pour la cible biologique et servant de référence interne (**Figure 38**).^{180,184} La molécule « espion » possédant une affinité connue pour la cible biologique va former un complexe avec cette dernière. L'équilibre dynamique d'association-dissociation de ce complexe va conduire à un élargissement du signal caractéristique de la molécule « espion » en RMN ^{19}F . Après addition du ligand testé, deux cas sont envisageables. Dans le cas où le ligand possède une affinité supérieure à celle de la molécule « espion », le signal RMN ^{19}F de cette dernière va s'affiner et s'intensifier jusqu'à retrouver la même fréquence de résonance qu'en l'absence de la cible biologique. Dans le cas contraire, le signal RMN ^{19}F de la molécule « espion » va rester inchangé.

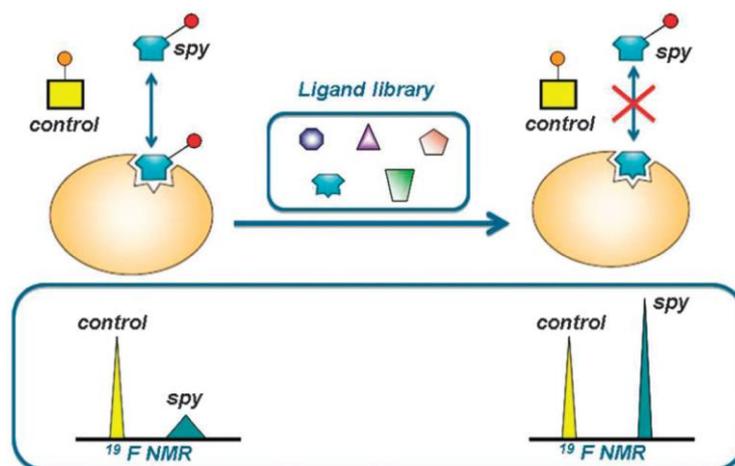


Figure 38 : Représentation schématique du principe de la méthode FAXS.¹⁸⁰ Figure reproduite de la réf. 180 avec permission. Copyright 2014 – *Chemical Society Reviews*.

Cette technique est avantageuse au sens où elle ne requiert pas que les ligands eux-mêmes soient fluorés. De plus elle requiert une très faible concentration de la cible biologique et peut même détecter les ligands possédant une faible affinité de liaison. Cependant, la méthode FAXS ne peut être utilisée que pour étudier les ligands qui se lient à des sites biologiques connus et pour lesquels la molécule « espion » possède une affinité. Pour cette raison le groupe de Dalvit a développé en parallèle une seconde méthode de criblage utilisant la RMN ^{19}F .

2.3.2.2 La méthode FABS

La méthode FABS est utilisée principalement pour le criblage de substrats enzymatiques.¹⁸⁵ Cette méthode requiert un substrat possédant un site fluoré, habituellement un groupement CF_3 , et utilise la RMN ^{19}F pour détecter la présence du substrat initial ou modifié par voie enzymatique (**Figure 39**).^{180,185} Dans le cas où le substrat possède une affinité pour la cible biologique, ce dernier va être modifié par voie enzymatique, et conduire à la formation d'un nouveau produit détecté en RMN ^{19}F .¹⁸⁵ Dans le cas contraire, le substrat reste inerte, et peu voir aucun nouveau produit n'est détecté en RMN. Cette méthode présente plusieurs avantages, elle permet de cribler les inhibiteurs d'une large gamme d'enzymes, mais également de cribler les ligands de multiples protéines simultanément.

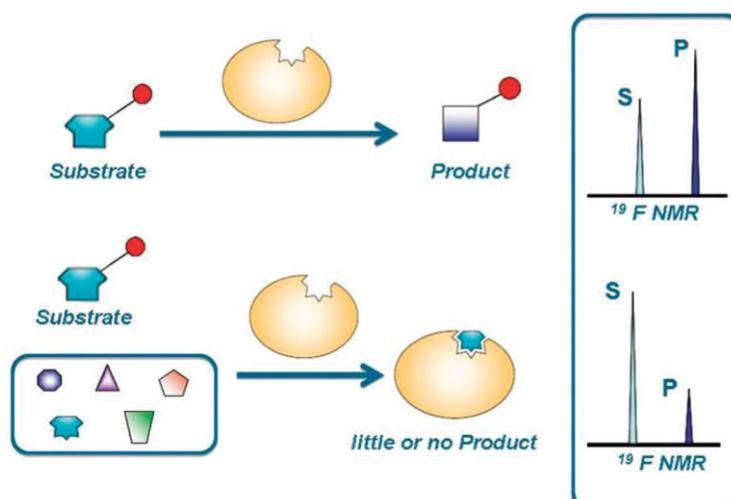


Figure 39 : Représentation schématique du principe de la méthode FABS.¹⁸⁰ Figure reproduite de la réf. 180 avec permission. Copyright 2014 – *Chemical Society Reviews*.

2.3.2.3 Marquage de protéine au fluor dirigé par un ligand

Une autre utilisation de la RMN du fluor, développée plus récemment et entrant dans le cadre du criblage de molécules bioactives, a été rapportée par le groupe d'Hamachi.¹⁸⁶ La RMN ¹⁹F est alors utilisée pour suivre le marquage de protéines endogènes *in vivo*. Ce marquage est réalisé via une nouvelle stratégie appelée « ligand-directed sulfonyl (LDT) chemistry ». Cette stratégie fait appel à un réactif dans lequel un ligand, possédant une affinité pour la protéine endogène visée, est connecté à une sonde fluorée par l'intermédiaire d'un groupe ester de type arylsulfonyle (**Figure 40**).¹⁸⁶ La partie ligand du réactif LDT (en vert) se fixe alors sur la protéine cible, permettant une attaque nucléophile intramoléculaire d'une des fonctions chimiques de la protéine sur le réactif LDT, conduisant à la capture de la sonde fluorée (en bleu) par cette dernière.

Outre le marquage de protéine pour l'étude de la structure et des fonctions de ces dernières, cette méthode peut également permettre d'évaluer l'affinité du ligand connecté au réactif LDT pour la protéine ciblée. En effet, dans le cas de ligands dont l'affinité pour la cible biologique n'est pas connue, la réussite du marquage de la protéine implique une affinité de liaison du ligand utilisé pour cette dernière.

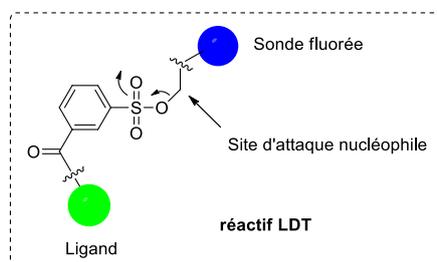


Figure 40 : Réactif LDT développé par Hamachi.

La découverte de nouveaux composés bioactifs par criblage moléculaire est loin d'être la seule application de la RMN ¹⁹F ayant été rapportée ces dernières années. De façon logique, cette technique d'analyse performante a également été utilisée pour l'étude de la métabolisation de composés organofluorés.

2.3.3 Etude de la métabolisation de composés fluorés

Un des exemples les plus représentatifs de l'utilisation de la RMN du fluor pour ce type d'étude est celui de la capecitabine (CAP).¹⁸⁷ La capecitabine est une prodrogue de la 5'-désoxy-5-fluoridine (5'-DFUR) administrée par voie orale, limitant les effets indésirables de la 5'-DFUR et utilisée pour le traitement du cancer du sein et du cancer colorectal (**Figure 41**). Bien que la plupart des études métaboliques et pharmacocinétiques de la CAP ait été principalement réalisées par chromatographie liquide, la RMN ¹⁹F a permis de mettre évidence des substances fluorées inconnues se formant lors de la métabolisation de la CAP (éq. 1).¹⁸⁷ L'analyse d'échantillons d'urine de rat, de souris et notamment de patients traités avec la capecitabine par RMN ¹⁹F (éq. 2), a démontré la présence de métabolites précédemment identifiée par chromatographie liquide (5'-DFUR, 5-FU, FUPA, FBAL et 5-FUH2), mais a également permis l'identification de nouveaux catabolites (5-FC, 5-FCOH, FHPA et FAC), démontrant l'impressionnante sensibilité de détection de la RMN ¹⁹F.

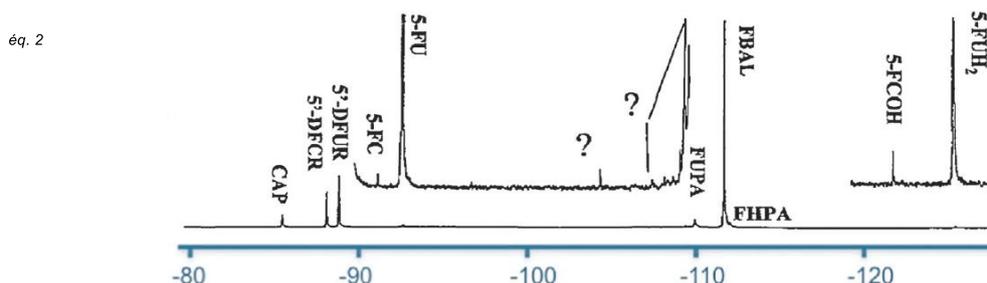
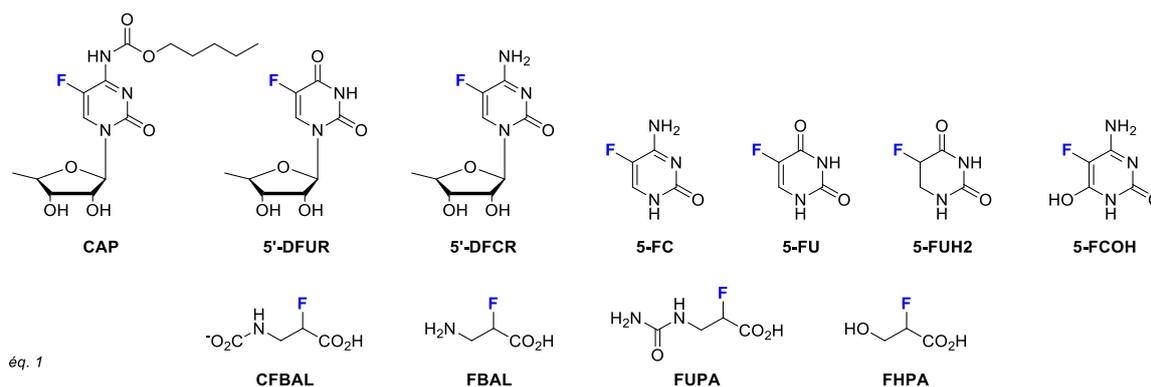


Figure 41 : Métabolites et catabolites de la capecitabine (éq. 1) et spectre RMN ¹⁹F (decouplé) obtenu à partir d'un échantillon d'urine d'un patient traité avec la capecitabine. Figure reproduite et modifiée de la réf. 187 avec permission. Copyright 2002 – *Drug Metabolism & Disposition*.

Il est important de noter ici que la RMN ¹⁹F a également été utilisée par O'Hagan en 2002 pour identifier l'enzyme fluorinase impliquée dans la biosynthèse de composés naturels fluorés comme évoqué en paragraphe 2.1.1.¹⁵⁶

Outre le criblage de molécules bioactives et l'étude de la métabolisation de produits organofluorés, l'utilisation de la RMN ¹⁹F pour étudier la structure et les fonctions d'acides nucléiques et de protéines s'est également particulièrement développée ces dernières années. Quelques exemples caractéristiques de ces applications sont développés dans les paragraphes suivants.

2.3.4 Etudes structurales et fonctionnelles d'acides nucléiques fluorés par RMN ¹⁹F

L'introduction de motifs fluorés sur des acides nucléiques offre, par le biais de la RMN ¹⁹F, un nouveau canal d'observation pour l'étude de la structure et des fonctions de ces derniers. Dans cette optique, la RMN ¹⁹F a été utilisée pour suivre des changements conformationnels ainsi que le repliement d'acides nucléiques,¹⁸⁸ et pour étudier leurs interactions avec des ligands et des macromolécules.¹⁸⁹

Un exemple représentatif de l'utilisation de la RMN ¹⁹F pour ce type d'études a été récemment rapporté par le groupe de Nishimoto.¹⁹⁰ Ce dernier a étudié des changements structuraux d'oligodésoxynucléotides (ODN), de courts fragments d'ADN, via la RMN ¹⁹F (**Figure 42**). Cette étude a permis de caractériser la formation de structures triplex, une structure d'ordre supérieure de l'ADN, à partir d'un ODN simple brin sur lequel une unité 5-fluorouracile a été introduite. Une meilleure connaissance de ces structures d'ordre supérieure est essentielle pour la compréhension des fonctions et des interactions de l'ADN avec des systèmes biologiques.

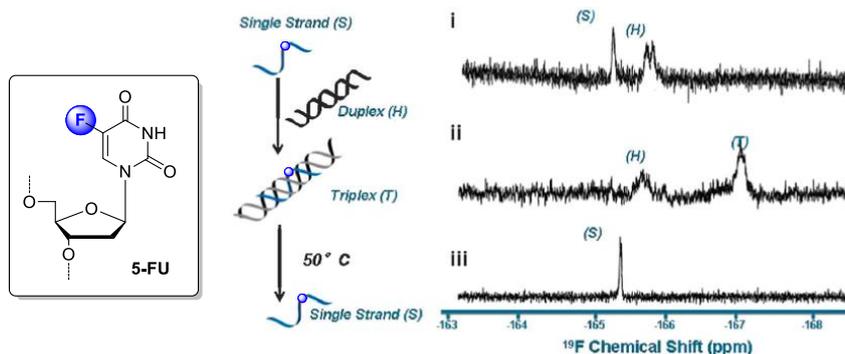


Figure 42 : Spectres RMN ¹⁹F d'un oligodésoxynucléotide (ODN) possédant un motif 5-fluorouracile. (i) ODN simple brin (S) à 25 °C, (ii) ODN triplex (T) formé à partir de l'ODN simple brin (S) précédent et d'ADN double brin ou duplex (H) à 25 °C, (iii) Reformation de l'ODN simple brin (S) à partir du triplex précédent à 50 °C. Figure adaptée de la réf. 180 avec permission. Copyright 2008 – *Chemical Society Reviews*.

L'ADN et l'ARN ne sont pas les seuls systèmes biologiques pour lesquels la RMN ¹⁹F peut être utilisée. En effet de nombreuses études structurales et fonctionnelles de protéines marquées au ¹⁹F ont été rapportées dans la littérature.

2.3.5 Etudes structurales et fonctionnelles de protéines fluorées par RMN ¹⁹F

De façon similaire aux acides nucléiques, la RMN ¹⁹F a été largement utilisée pour étudier la structure et les fonctions de nombreuses protéines marquées au ¹⁹F.^{191,192} En effet, cette technique permet d'apporter des informations plus précises, notamment sur la structure locale des protéines, que les techniques de fluorescence, de dichroïsme circulaire et de RMN ¹H et ¹⁵N utilisées habituellement pour ce type d'études.¹⁸⁰ Principalement pour cette raison, et pour sa facilité de mise en œuvre, la RMN ¹⁹F a notamment été utilisée pour étudier le repliement de protéines.^{181,182} L'étude de ce processus biologique commun, par lequel les protéines adoptent une structure tridimensionnelle, est d'autant plus importante que son dysfonctionnement est lié à un grand nombre de pathologies telles que la fibrose kystique ou les maladies d'Alzheimer et Parkinson.¹⁸²

Un exemple récent illustrant l'utilisation de la RMN ¹⁹F pour ce type d'étude est celui de l' α -synucléine rapporté par Pielak *et al.*¹⁹³ L' α -synucléine est une protéine neuronale de 140 acides aminés, impliquée dans la maladie de Parkinson ainsi que d'autres maladies neurodégénératives. En effet, ces dernières se caractérisent par la présence d'agrégats insolubles d' α -synucléine. En présence de dodécylsulfate de sodium (SDS), un tensio-actif formant des micelles utilisées pour mimer l'environnement membranaire, cette protéine se replie et forme des agrégats micellaires. L'introduction d'unités 4-trifluorométhylphénylalanine (tFmF) sur différentes positions de l' α -synucléine (4, 39, 70 et 133), combinée à la RMN ¹⁹F, a permis de visualiser les modifications conformationnelles de la protéine de façon locale, et à différentes concentrations de SDS (**Figure 43**, éq. 1). L'analyse des spectres RMN ¹⁹F de chacune de ces positions distinctes, pour différentes concentrations de SDS, a notamment montré que la position 133 était invariable (éq. 2). Ce résultat a suggéré que cet état de repliement était dû à la formation d'une structure hélicoïdale partielle des premiers acides aminés de la protéine.

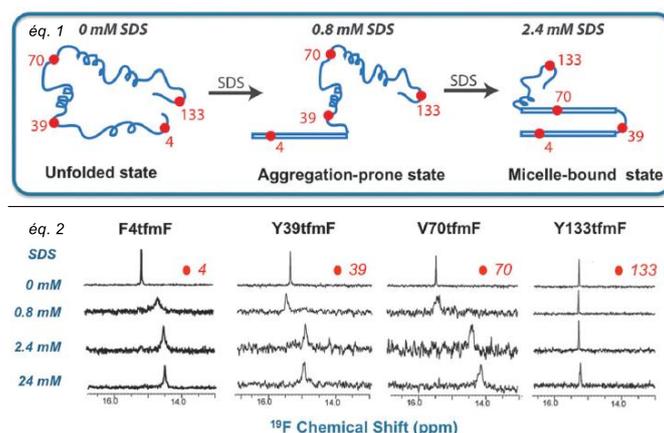


Figure 43 : Conformations de l' α -synucléine marquée avec la 4-trifluorométhylphénylalanine (tfmF) sur les positions 4, 39, 70 et 133, à différentes concentrations de dodécylsulfate de sodium (SDS) (éq. 1), et spectres RMN ^{19}F des différentes positions marquée au tfmF pour 0, 0,8, 2,4, et 24 nM de SDS (éq. 2). Figure adaptée de la réf. 180 avec permission. Copyright 2014 – *Chemical Society Reviews*.

Cette étude démontre le potentiel de la RMN ^{19}F pour l'étude structurale de protéines, et plus particulièrement pour visualiser l'environnement local de ces dernières. Une seconde application de la RMN ^{19}F pour ce type d'étude est celui rapporté par Prosser en 2007.¹⁹⁴ Ce dernier est parvenu à insérer sélectivement quatre motifs 3-fluorotyrosine sur le domaine SH3 d'une tyrosine kinase appelée Fyn (**Figure 44**). Cette protéine, et plus particulièrement ses domaines SH2 et SH3, sont connus pour être impliqués dans la modulation du signal de transduction.¹⁹⁵ Cette protéine marquée au fluor a ensuite été utilisée, en combinaison avec la RMN ^{19}F , pour étudier ses interactions avec un peptide connu pour interagir avec le domaine SH3 de Fyn.

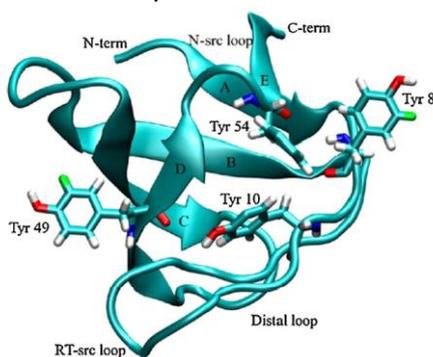


Figure 44 : Représentation tridimensionnelle de la tyrosine kinase Fyn, montrant les sites d'introduction de quatre motifs 3-fluorotyrosine. Figure reproduite de la réf. 181 avec permission. Copyright 2009 – *Journal of Fluorine Chemistry*.

Comme présenté dans les paragraphes précédents, la littérature regorge d'études structurales et fonctionnelles de protéines fluorées par RMN ^{19}F . Bien que moins développé, l'utilisation de ligands fluorés pour ce type d'étude a également été rapportée dans la littérature.

2.3.6 Utilisation de la RMN ^{19}F pour l'étude structurale d'un complexe protéine-ligand

Un exemple d'étude structurale de complexe protéine-ligand, ayant recours à l'utilisation de ligands fluorés, a été rapporté par Olejniczak en 2006.¹⁹⁶ Ce dernier a étudié des complexes Bcl-xL/ligand par RMN ^{19}F , Bcl-xL étant une protéine anti-apoptotique. Cette étude est basée sur l'utilisation de deux ligands fluorés **191** et **192** possédant une constante de dissociation (K_d , concentration du ligand pour laquelle 50% des récepteurs sont occupés) de 200 μM et 20 μM respectivement (**Figure 45**). D'autre part, cette étude s'appuie également sur des structures haute-

résolution de Bcl-xL complexée à des molécules similaires aux ligands **191** et **192**, pour lesquels les atomes de fluor sont remplacés par des protons.¹⁹⁷

Dans un premier temps, Olejniczak s'est intéressé à l'étude du complexe Bcl-xL/ligand 1 par corrélation $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ (HMQC) (éq. 1). Des perturbations de déplacement chimique, dans le spectre HMQC, ont été observées pour plusieurs résidus aminés, permettant de localiser le site protéique dans lequel **191** se lie (éq.1, (a)). Afin d'obtenir des informations sur les distances intermoléculaires dans ce système, deux nouveaux spectres HMQC, du complexe Bcl-xL/ligand **191**, ont été collectés avec et sans saturation (1,0 s) du pic ^{19}F du groupe CF_3 de **191**. Le spectre obtenu, par différence des deux spectres HMQC avec et sans saturation, a permis de mettre en évidence les pics correspondants aux résidus protéiques (A104, L108 et L130) à proximité du groupe CF_3 de **191** (éq.1, (b)). En parallèle, la superposition des motifs acide et biphényle de **191** sur la structure RMN haute résolution¹⁹⁷ de l'acide 4'-fluoro-biphényl-4-carboxylic complexé à Bcl-xL, a conduit au modèle présenté en éq. 1, dans lequel le groupe CF_3 (en vert) de **191** est à seulement 5 Å des résidus A104, L108 et L130. Ce résultat est en accord avec les données obtenues précédemment par RMN, confirmant ainsi leur fiabilité.

Dans un second temps le groupe d'Olejniczak s'est concentré sur l'étude du complexe formé par le ligand **192** avec une protéine Bcl-xL marquée au fluor sur la position *para* de résidus Phe (éq. 2). La structure de cette *para*- ^{19}F -Phe-protéine a été déterminée, comme similaire à la protéine Bcl-xL non marquée, par corrélations $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ (HMQC, non montré) et $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ (HOESY, non montré). La protéine et le ligand portant tout deux des atomes de fluor, les interactions de ces atomes de fluor ont été étudiés par corrélation $^{19}\text{F}/^{19}\text{F}$ (NOESY, éq.2, (c)). Cette corrélation a permis de mettre en évidence des interactions entre les atomes de fluor $\text{F1}'$ et $\text{F2}'$ de **192** (-66,4 et -85,5 ppm) et le résidu *para*- ^{19}F -Phe 97 (-40,6 ppm) de la protéine fluorée. De la même manière que précédemment, le ligand **192** a été superposé sur une structure haute résolution du complexe formé par Bcl-xL et un composé similaire à **192**,¹⁹⁷ ne différant de ce dernier que par un groupe nitro en *mé*ta du cycle C et un atome d'hydrogène à la place des atomes de fluor. Le modèle obtenu montre que les atomes de fluor $\text{F1}'$ et $\text{F2}'$ de **192** (en bleu clair) sont très proches de l'atome de fluor porté par le résidu Phe 97 (en bleu clair) de la protéine fluorée, démontrant à nouveau la fiabilité des données obtenues par RMN.

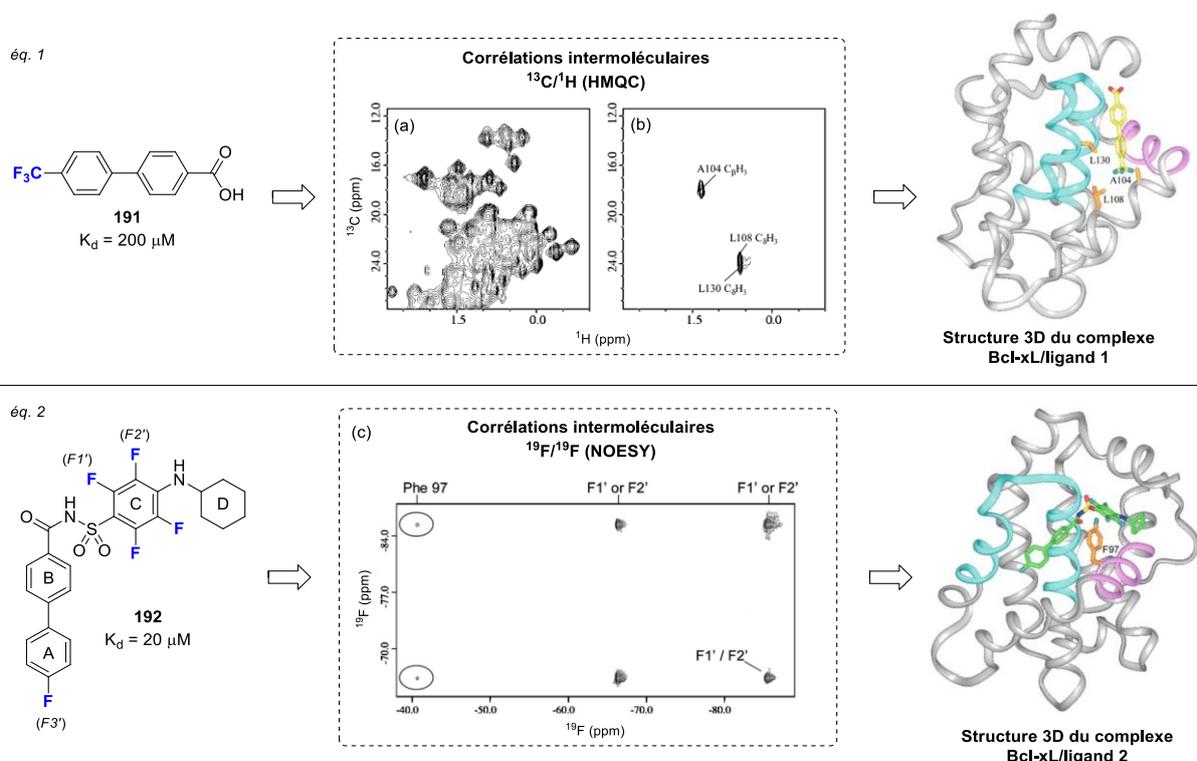


Figure 45 : Etude structurale des complexes Bcl-xL/ligand **191** par corrélations RMN $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ (HMQC) (éq. 1) et Bcl-xL fluorée/ligand **192** par corrélations RMN $^{19}\text{F}/^{19}\text{F}$ (NOESY) (éq. 2) rapporté par

Olejniczak.¹⁹⁶ Figure reproduite et modifiée de la réf. 196 avec permission. Copyright 2006 – *Journal of Biomolecular NMR*.

Ainsi, de par ses propriétés chimiques et physiques uniques, le fluor présente un intérêt particulier, tant pour l'amélioration des propriétés biologiques et pharmacologiques de molécules bioactives, que pour l'étude de nombreux mécanismes biologiques, en particulier, l'étude de la structure et des fonctions de protéines complexées à un ligand ou non.

Ainsi, l'utilisation de mimes fluorés des mycolactones pourrait contribuer à éclairer les interactions moléculaires au sein du complexe WASP-ligand, tout en étendant notre connaissance des relations structures-activités de cette famille de toxines. Nos efforts en ce sens sont détaillés dans le sous-chapitre suivant.

3. Vers la synthèse de mimes fluorés des mycolactones

3.1 Position du problème

La préparation de mimes fluorés de mycolactones doit permettre d'étudier la géométrie locale du complexe avec WASP, par RMN multinoyaux. Il est donc crucial que les sites fluorés soient répartis sur les différents motifs des mycolactones, les fragments nord, sud et le fragment macrolactonique. Dans cette optique, trois principaux types de modulations ont été envisagés (**Figure 46**) :

- La substitution du méthyle en position C8 par un atome de fluor ou un groupement trifluorométhyle (en bleu) pour étudier la géométrie de la macrolactone au sein du complexe protéine-ligand
- La substitution du méthyle en position C14, et des méthyles en positions C4', C6' et C10', par un atome de fluor (en rouge) pour obtenir des informations sur la géométrie de la chaîne supérieure et de la chaîne inférieure respectivement.
- La substitution des fonctions alcools en positions C17 et C19, et des fonctions alcools en positions C12', C13' et C15', par un atome de fluor (en vert) pour étudier la géométrie des fragments supérieur et inférieur respectivement.

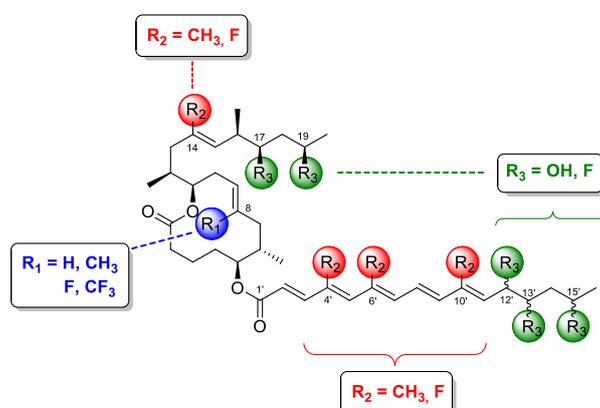


Figure 46 : Sites structuraux visés pour l'introduction d'atomes de fluor.

Si toutes ces modifications peuvent apporter des informations concernant les interactions WASP-mycolactones par RMN ¹⁹F, il est clair que, dans le temps imparti pour la thèse, il était impossible d'en

réaliser l'intégralité, et nous avons donc dû focaliser notre attention sur l'un de ces sites de perturbation chimique.

3.1 Choix de la position modifiée

D'un point de vue SAR, aucune information n'ayant été mise en évidence concernant une importance particulière des méthyles en positions C4', C6' et C10' pour l'activité cytotoxique, la modification de ces dernières apparaît comme secondaire. De la même manière, aucune information n'a souligné l'impact du méthyle en position C14, ou des hydroxyles en positions C17 et C19, vis-à-vis de l'activité biologique. De plus, les excellentes affinités de liaison pour WASP, obtenues avec nos analogues sans chaîne supérieure (voir **Figure 24**), rendent également la modification des positions C14, C17 et C19 non prioritaire. Au contraire, les études SAR développées en 2011⁸³ ont clairement mis en évidence l'importance de la stéréotriade C12', C13', C15' pour l'activité biologique. En effet, l'inversion ou la suppression d'un seul de ces centres stéréogènes peut conduire à une chute dramatique de l'activité cytotoxique. De plus, l'étude SAR de 2014 a démontré que la suppression d'un ou plusieurs des centres C12', C13' ou C15' pouvait, dans certains cas, conduire à une diminution brutale de l'affinité de liaison pour WASP, rendant la modulation de ces centres relativement délicate. Un analogue fluoré conservant ces positions intactes serait donc, dans premier temps, souhaitable pour l'étude de l'interaction WASP-mycolactones.

D'autre part, les études SAR de 2011 ont également montré que la déméthylation de la position vinylique C8 entraîne une nette diminution de l'activité cytotoxique. Cependant et contrairement à la stéréotriade, les études SAR de 2014 ont prouvé que des affinités de liaisons pour WASP similaires à celle de la toxine naturelle, étaient obtenues en l'absence du méthyle C8, rendant la modulation de cette position plus appropriée. L'introduction d'un groupe CF₃ en C8 pourrait donc fournir des informations supplémentaires en SAR, ainsi que sur la géométrie locale du complexe WASP-ligand par RMN ¹⁹F, tout en conservant la stéréotriade cruciale C12', C13', C15'. Un exemple connu d'une modification similaire, ayant eu une répercussion bénéfique très importante sur l'activité biologique d'une famille de composés, est celui de la synthèse d'analogues de l'épothilone B (**Figure 47**).¹⁹⁸ L'épothilone B est un produit naturel, découvert par Reichenbach et Höfle en 1987,¹⁹⁹ possédant une activité anti-tumorale et un mécanisme d'action similaire à celui du Taxol.²⁰⁰ Bien que prometteuse, puisqu'elle est actuellement en phase clinique II, l'épothilone B est également hautement toxique sur les cellules saines, et ce même à de faibles concentrations.¹⁹⁸ Dans le but d'améliorer les propriétés pharmacologiques de cette dernière, le groupe de Danishefsky s'est penché sur la synthèse d'analogues de l'épothilone B. Une première génération d'analogues a d'abord été mise au point en supprimant la fonction époxyde, suspectée comme partiellement responsable de la non sélectivité observée.²⁰¹ Cette modification a conduit à la préparation de la désoxyépothilone B, actuellement en phase clinique II.¹⁹⁸ Bien que moins efficace sur les cellules cancéreuses que le composé parent, cet analogue s'est avéré être beaucoup moins toxique sur les cellules saines et donc mieux toléré dans de nombreuses études *in vivo*. Afin de restaurer l'efficacité perdue lors de la suppression de la fonction époxyde, le groupe de Danishefsky s'est alors concentré sur une seconde génération d'analogues, dont l'efficacité et la stabilité biologique ont été améliorés par addition d'une insaturation sur la liaison C9-C10.¹⁹⁸ Ce nouvel analogue, dont la structure est rigidifiée par l'insaturation C9-C10, a été nommé déhydelone, et est actuellement en phase clinique I. Cependant, du fait de son efficacité améliorée, la déhydelone est encore plus toxique sur les cellules saines que l'épothilone B, et seul un faible dosage thérapeutique est toléré *in vivo*.¹⁹⁸ Dans le but d'améliorer l'index thérapeutique (correspondant au rapport dose efficace 50, DE₅₀, sur dose létale 50, LC₅₀) de ce composé, une troisième génération d'analogues a été mise au point, en substituant le méthyle vinylique en position 26 par un groupe trifluorométhyle.^{198,202} Ce nouveau dérivé de l'épothilone B, appelé fludelone a été démontré comme légèrement moins efficace que la déhydelone sur les cellules cancéreuses, mais surtout beaucoup moins toxique sur les cellules saines que cette dernière.²⁰³ Cette modification a permis d'améliorer de façon impressionnante l'index thérapeutique, faisant de la fludelone un composé anti-tumoral

extrêmement prometteur. Ce dernier est actuellement en phase pré-clinique, et a bouleversé la biologie des épothilones, démontrant l'impact bénéfique remarquable de cette substitution sur l'activité biologique d'un composé naturel.²⁰⁴ Finalement, une dernière modification a été rapportée en remplaçant le groupe thiazole par un groupe iso-oxazole.¹⁹⁸ Cette modification a été appliquée à la déhydélone et à la fludelone pour conduire à deux nouveaux agents anti-cancéreux actuellement en phase pré-clinique. Cette optimisation de l'activité biologique de l'épothilone B est un exemple remarquable des effets bénéfiques que peut engendrer la substitution d'un méthyle vinylique par un motif trifluorométhyle vinylique, malgré la différence de propriétés électroniques et stériques entre ces deux motifs.²⁰⁵

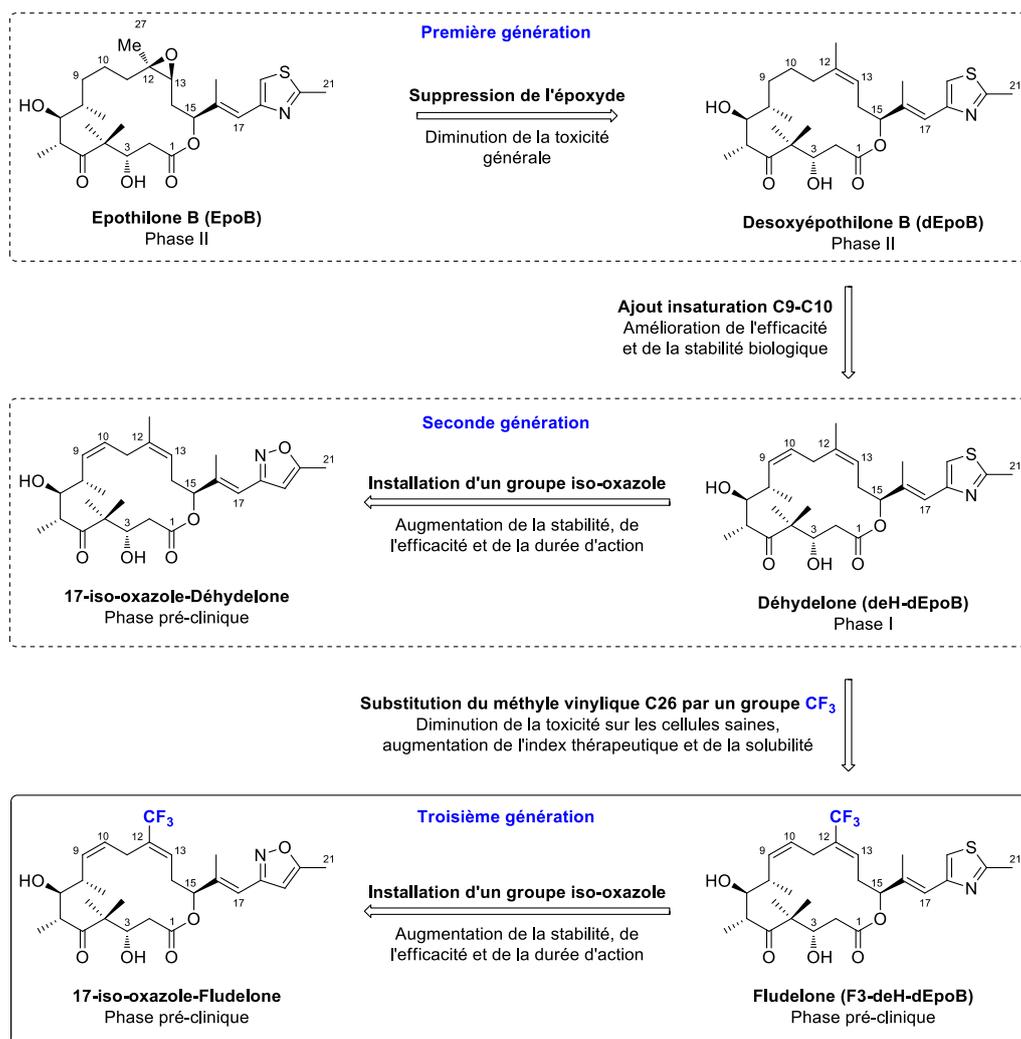


Figure 47 : Différentes générations d'épothilone B par Danishefsky, et impact des modifications apportées sur les propriétés biologiques.

D'un point de vue synthétique, si la substitution des groupes méthyles et hydroxyles, en positions C14, C17, C19, C4', C6', C10', C12', C13' et C15', par un atome de fluor ne présente pas de difficultés majeures, l'introduction d'un groupe CF₃ en position C8 est loin d'être triviale, et constitue un défi intéressant. En effet, comme nous le verrons dans les paragraphes suivants, le développement de nouvelles méthodes de trifluorométhylation est en plein essor, mais ces méthodes présentent encore de nombreuses limitations. L'élaboration d'analogues C8-trifluorométhylés est donc une excellente occasion de développer de nouvelles méthodes de trifluorométhylation, permettant de pallier ces limitations. De plus, il n'existe à l'heure actuelle aucune voie de synthèse permettant de moduler la

position C8 des mycolactones. La préparation d'analogues C8-trifluorométhylés permettrait donc de mettre en place une nouvelle voie de synthèse de la macrolactone, offrant ainsi un accès potentiel à la macrolactone C8-méthylée de la mycolactone A/B naturelle (**Figure 48**).

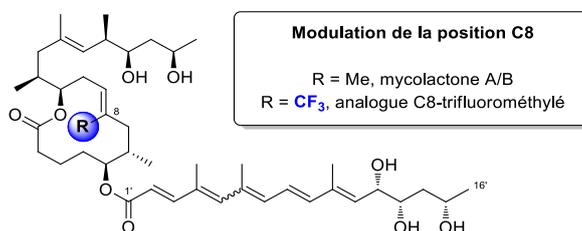


Figure 48 : Modulation de la position C8 des mycolactones, accès potentiel à de nouveaux analogues fluorés et à la mycolactone A/B naturelle.

Pour toutes les raisons évoquées précédemment, nos travaux se sont alors concentrés sur la synthèse d'analogues de mycolactones C8-trifluorométhylés.

3.2 Stratégies de synthèses pour l'obtention d'analogues C8-trifluorométhylés

Les analogues C8-trifluorométhylés de type **193** (série simplifiée) ou **194** (série naturelle) pourraient être obtenus par une réaction d'estérification entre la chaîne inférieure pentaénique **197** et la macrolactone C8-trifluorométhylée **195** ou **196** respectivement (**Figure 49**, éq. 1). Alors que la chaîne inférieure **197** peut être facilement obtenue suivant la méthode décrite précédemment, il n'existe à l'heure actuelle aucune voie de synthèse permettant de moduler la position C8. La préparation des analogues de type **193** (série simplifiée) ou **194** (série naturelle) repose donc entièrement sur l'obtention des macrolactones C8-trifluorométhylées **195** ou **196**. De façon similaire à la synthèse de 2011,⁸³ la macrolactone entièrement protégée **198** pourrait provenir d'un couplage croisé entre le fragment C14-C20, pouvant être synthétisé selon la voie décrite par Kishi,¹³³ et l'iodure d'alkyle **199**. Ce dernier serait issu d'une réaction de Finkelstein sur la macrolactone **200a** (éq. 2). La synthèse de nos analogues trifluorométhylés reposant, sur la préparation des macrolactones **195** et **200a**, nos efforts de recherche se sont concentrés sur le développement d'une stratégie de synthèse offrant un accès à ces fragments clés.

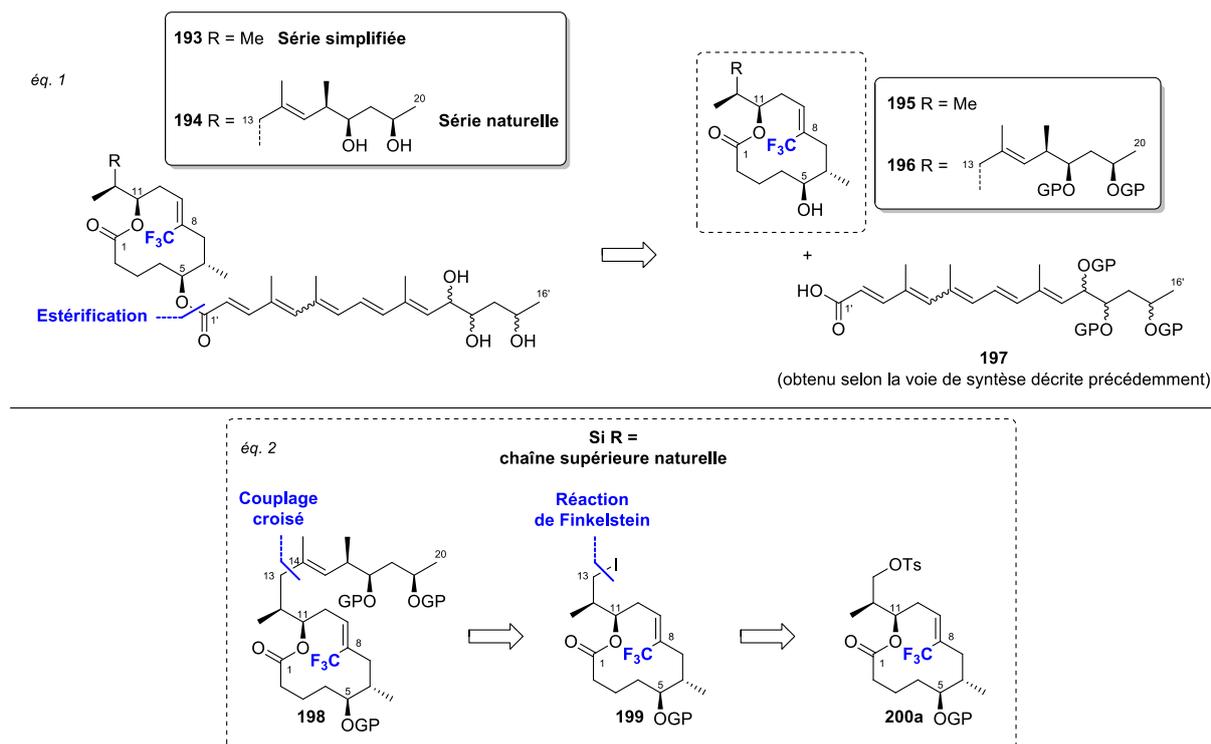


Figure 49 : Rétrosynthèse générale des analogues C8-trifluorométhylés.

Deux nouvelles stratégies de synthèse ont été mises en place pour l'obtention de macrolactones C8-trifluorométhylées telles que **200**, reposant toutes deux sur une étape finale d'estérification d'un séco-acide tel que **201** (**Schéma 63**). La première stratégie (**A**) fait intervenir un couplage croisé entre l'iodure d'alkyle **203**, pouvant être préparé selon la méthode rapportée par Kishi,¹⁰⁴ et un dérivé trifluorométhylé vinylique tel que **202** pour créer la liaison σ C7-C8. Ce motif trifluorométhyl-vinylique pourrait alors provenir d'une réaction d'hydroméallation *E*-sélective d'un alcyne trifluorométhylé tel que **204**, lui-même obtenu par réaction de trifluorométhylation d'un alcyne terminal.

La stratégie (**A**) permet d'introduire le groupement CF₃ en début de synthèse, cependant les propriétés électroniques particulières de ce dernier peuvent avoir une répercussion importante sur les différentes étapes clés, et plus particulièrement celle de couplage croisé. Pour cette raison, une seconde stratégie (**B**) faisant intervenir l'introduction du groupement CF₃ en fin de synthèse a été évaluée simultanément. Ainsi, le séco-acide **201** pourrait également provenir d'un couplage croisé entre un halogénure vinylique *Z* tel que **206** et une source de CF₃ nucléophile. **206** pourrait alors être obtenu par un couplage croisé *trans*-sélectif entre l'iodure d'alkyle **203** et une dihalogéno-oléfine de telle que **207**, permettant ainsi de former la liaison σ C7-C8. Finalement, le dérivé dihalogéné **207** peut être facilement obtenu via une réaction de type Ramirez¹²⁰ sur un aldéhyde tel que **208**.

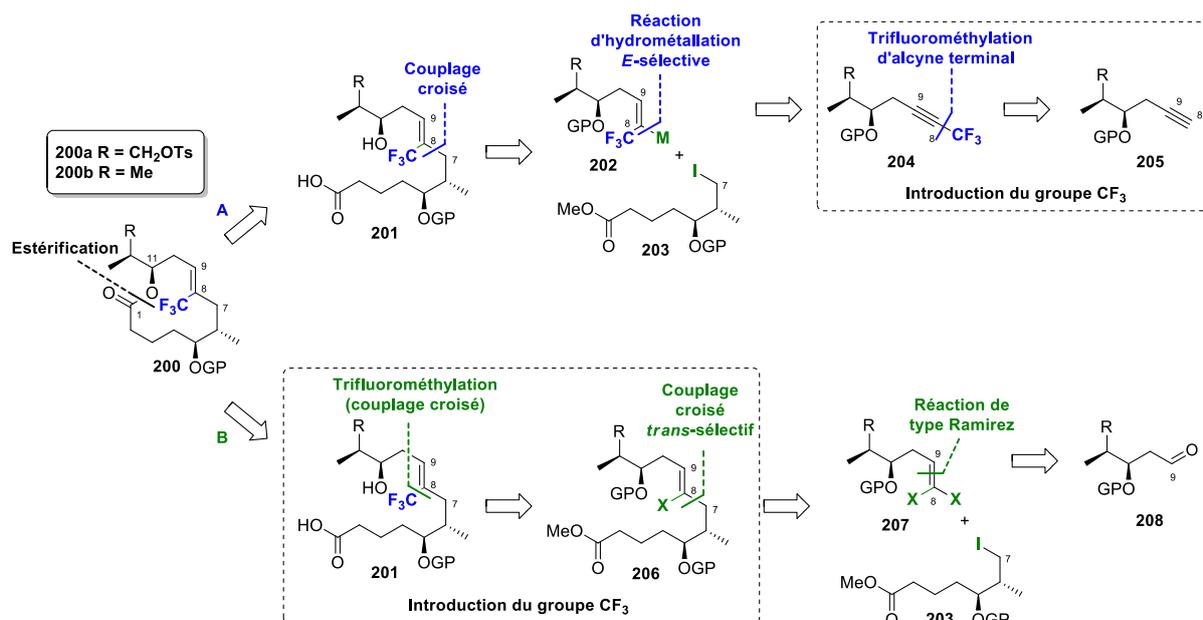


Schéma 63 : Stratégies mises en place pour l'obtention de macrolactones C8-trifluorométhylées.

Ces deux stratégies de synthèse reposent, en grande partie, sur la préparation d'un motif trifluorométhylacétylène (stratégie **A**) et sur la formation d'un motif trifluorométhyl-vinyle *Z*-trisubstitué (stratégie **B**). Comme nous le verrons dans les paragraphes suivants, la préparation de ces motifs est loin d'être triviale, et constitue un domaine de recherche très actif et extrêmement compétitif.^{206,207} Il n'existe d'ailleurs que très peu de méthodes dans la littérature permettant la synthèse d'alcynes trifluorométhylés substitués par un groupement aliphatique. De la même manière, il n'existe que très peu de méthodes permettant d'obtenir des oléfines trifluorométhylées de configuration *Z*. Les voies de synthèses envisagées sont donc une excellente occasion pour développer de telles méthodes, et ces dernières ont donc fait l'objet d'une grande partie des travaux décrits dans ce manuscrit, et seront présentées dans le chapitre suivant.

4. Vue générale de la synthèse de trifluorométhyl-alcynes et alcènes

Afin de permettre au lecteur d'apprécier les travaux développés dans le chapitre suivant, les principales méthodes de préparation des motifs trifluorométhyl-alcynes et alcènes rapportées dans la littérature sont présentées dans les paragraphes suivants. Une attention particulière sera accordée aux méthodes sur lesquelles nos travaux se sont appuyés.

4.1 Stratégies de synthèse des alcynes trifluorométhylés

4.1.1 Les principales déconnexions envisagées

Les principales méthodes de préparation du motif trifluorométhylacétylène rapportées dans la littérature, reposent de manière générale sur l'utilisation de réactifs difficiles à synthétiser, toxiques ou sensibles. Ces méthodes font intervenir trois stratégies principales se différenciant par la nature de la liaison formée (**Figure 50**). La stratégie (**A**) repose sur la formation de la liaison C-C_{sp} du motif trifluorométhylacétylène par fonctionnalisation d'un dérivé organométallique du trifluoropropyne, ou par couplage croisé. La stratégie (**B**) consiste à former la triple liaison C_{sp}-C_{sp} du motif trifluorométhylacétylène soit par pyrolyse d'un intermédiaire de type Wittig, soit par réaction

d'élimination sur une oléfine trifluorométhylée. Finalement, la stratégie (C) repose sur la formation de la liaison C_{sp}-CF₃ par trifluorométhylation d'un alcyne vrai via des sources de CF₃ électrophiles (CF₃⁺), nucléophiles (CF₃⁻) ou radicalaires (CF₃·).

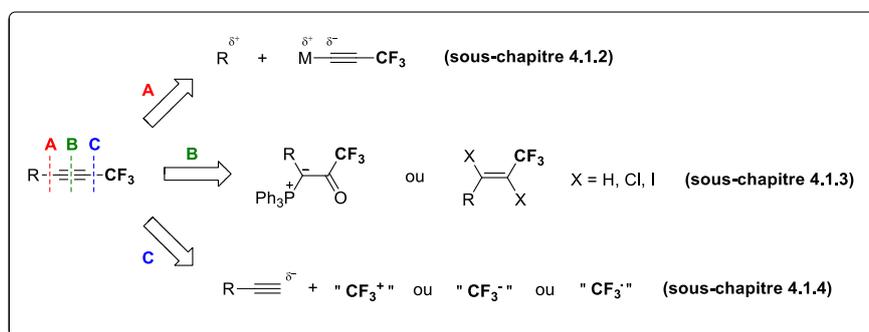


Figure 50 : Stratégies de synthèse du motif trifluorométhylacétylène.

Ces différentes stratégies de synthèse des alcynes trifluorométhylés sont commentées dans les paragraphes suivants, en accordant une attention particulière à la stratégie (C) sur laquelle se sont appuyés nos travaux.

4.1.2 Synthèse d'alcynes trifluorométhylés par formation de la liaison C-C_{sp}

Cette approche repose sur la formation de dérivés organométalliques du trifluorométhylacétylène, principalement le trifluoroacétylure de lithium **210**, ce dernier pouvant être obtenu de trois façons différentes (Schéma 64, éq. 1). La première méthode requiert la métallation du trifluoropropyne **209**, un gaz hautement volatil ($T_{eb} = -48 \text{ }^\circ\text{C}$) et onéreux (1,7 €/mmol),²⁰⁸ via le *n*-BuLi.²⁰⁹ Afin de s'affranchir de l'utilisation du trifluoropropyne, une alternative consistant à traiter le 2-bromo-3,3,3-trifluoropropène **211** par deux équivalents de LDA a été proposée.²¹⁰ Bien que plus facile à manipuler ($T_{eb} = 34\text{-}35 \text{ }^\circ\text{C}$), le 2-bromo-3,3,3-trifluoropropène reste sensible et son prix relativement élevé (1,5 €/mmol).²¹¹ Enfin, la dernière méthode repose sur la formation du dihalogénure vinylique **213**, en trois étapes, à partir de l'alcool pentafluoré **212**.²¹² Le dihalogénure vinylique est alors transformé en acétylure de lithium **210**, par élimination des deux atomes d'halogène avec deux équivalents de *n*-BuLi.²¹³ L'intermédiaire dihalogéné **213** a d'ailleurs été utilisé par Konno en 2012 pour synthétiser des diyne trifluorométhylés.²¹⁴

Le trifluoroacétylure de lithium **210**, formé via l'une ou l'autre de ces trois méthodes, peut alors être fonctionnalisé par des électrophiles de type carbonyles, délivrant ainsi des alcynes trifluorométhylé- α -hydroxylés (éq. 2).²¹⁵ Cependant, cette méthode se heurte à deux limitations sévères : la faible réactivité de l'acétylure de lithium **210** conduisant à des rendements mitigés et imposant l'utilisation d'électrophiles puissants, et l'utilisation de dérivés carbonyles conduisant uniquement à des produits α -hydroxylés. Cette stratégie a cependant été utilisée par Konno en 2009 pour préparer des propargylamines trifluorométhylées en utilisant des nitrones en guise d'électrophiles.²¹⁶

Avec le développement de nouvelles méthodes de couplages organométalliques, l'utilisation de l'intermédiaire lithié **210** dans des couplages croisés, principalement de type Negishi via le zincique **214**, a également été rapportée (éq. 3).^{213,217} Cependant, ces alternatives se heurtent également au prix et à la difficulté d'utilisation des réactifs, et se limitent à la préparation d'alcynes trifluorométhylés aromatiques.

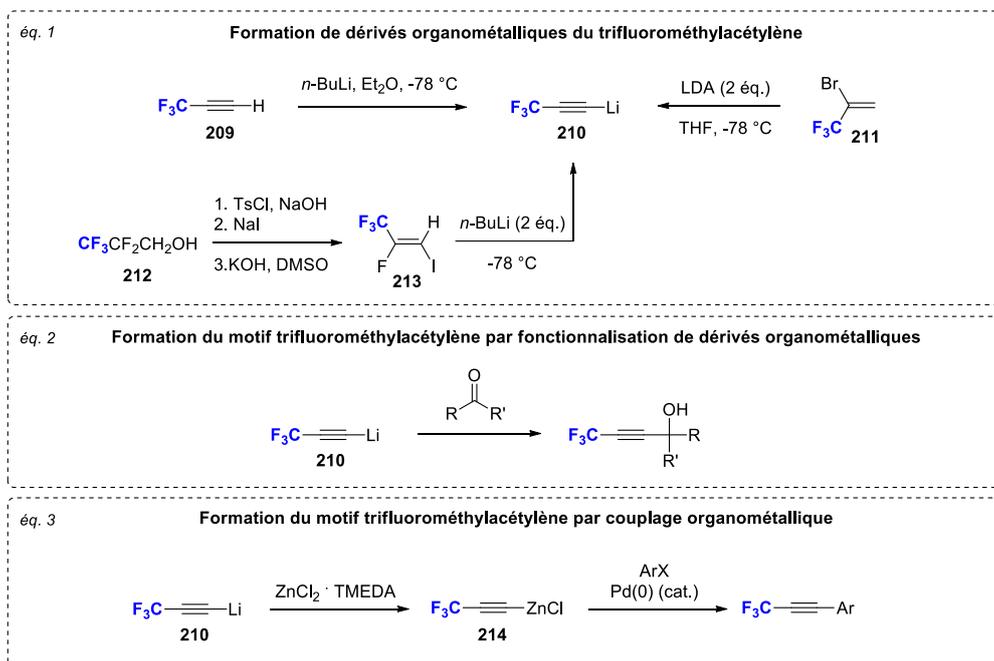


Schéma 64 : Vue d'ensemble des principales méthodes s'insérant dans la stratégie **A**.

4.1.3 Synthèse d'alcynes trifluorométhylés par formation de la triple liaison C_{sp}-C_{sp}

Une alternative à la stratégie précédente, représentant l'approche historique des alcynes trifluorométhylés, consiste à former la triple liaison C_{sp}-C_{sp} par formation puis pyrolyse d'un intermédiaire de type Wittig ou par réaction d'élimination sur une oléfine trifluorométhylée (**Schéma 65**). La première méthode, proposée en 1984 par Kobayashi,²¹⁸ repose sur la formation d'un sel de phosphonium intermédiaire **215** par réaction de la triphénylphosphine sur un halogénure de benzyle (éq. 1). Le sel de phosphonium **215** est ensuite traité avec une base forte telle que le *n*-BuLi ou le LDA, et l'ylure résultant réagit sur l'anhydride trifluoroacétique **216**, délivrant un intermédiaire de type Wittig **217**. La pyrolyse de ce dernier à 280 °C sous pression réduite conduit à la formation d'alcynes trifluorométhylés aromatiques via l'oxaphosphetane **218**. Cette méthode présente deux contraintes majeures : l'utilisation de conditions très rudes auxquelles le substrat doit pouvoir faire face ainsi qu'un champ d'application restreint, se limitant aux dérivés aromatiques.

La seconde méthode implique la déhalogénéation d'un intermédiaire de type halogénure vinylique trifluorométhylé (éq. 2). Cette méthode développée par Hiyama en 1989,²¹⁹ fait intervenir la formation d'un dérivé zincique du trifluorotrichloroéthane (fréon 113) par réaction de zinc métallique sur ce dernier. L'intermédiaire zincique, stable, peut alors réagir avec un aldéhyde aromatique pour conduire à un dérivé vinylique- α -trifluorométhylé- α -chloré tel que **219**. L'élimination de l'atome de chlore porté par ce dernier, par action d'amidure de sodium ou de *tert*-butanolate de potassium conduit alors à la formation d'alcynes trifluorométhylés aromatiques. Au-delà de l'utilisation de fréon 113, un composé détruisant la couche d'ozone, cette méthode présente également un champ d'application restreint aux dérivés aromatiques. En 2003, Konno²¹³ reprend cette stratégie en formant un iodure vinylique trifluorométhylé de type **220** par action de l'iodotrifluorométhane sur un alcyne vrai en présence de zinc. Une étape d'élimination supplémentaire délivre alors les alcynes trifluorométhylés correspondants. Si cette méthode a été appliquée en série aryle alcyne avec succès, seuls deux

exemples d'alcynes trifluorométhylés aliphatiques ont été rapportés. De plus, elle requiert l'utilisation d'iodotrifluorométhane difficile à manipuler ($T_{\text{eb}} = -22,5\text{ }^{\circ}\text{C}$).

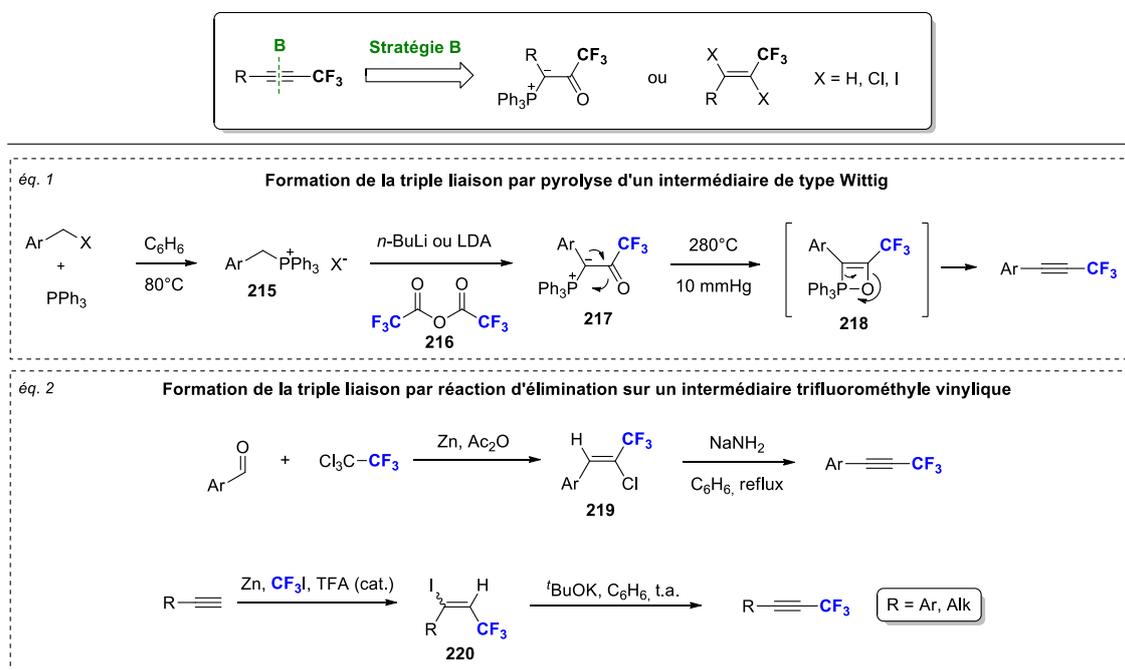


Schéma 65 : Vue d'ensemble des principales méthodes s'insérant dans la stratégie **B**.

Il est important de noter ici que les stratégies (**A**) et (**B**) n'offrent pas un accès facile aux alcynes trifluorométhylés substitués par un groupement aliphatique, et ne sont pas toujours pratiques à mettre en œuvre au laboratoire.

4.1.4 Synthèse d'alcynes trifluorométhylés par formation de la liaison $\text{C}_{\text{sp}}-\text{CF}_3$

4.1.4.1 Les différentes méthodes de trifluorométhylation d'alcynes terminaux

La dernière stratégie repose sur la formation de la liaison $\text{C}_{\text{sp}}-\text{CF}_3$, et présente un grand intérêt en synthèse organique puisqu'elle permet, contrairement aux approches précédentes, d'introduire le groupe CF_3 en cours, voire en fin de synthèse. Si cette approche n'a, dans un premier temps, pas été exploitée, le développement récent de nombreux réactifs de trifluorométhylation, a inversé cette tendance.^{206,207} Les différentes méthodes de trifluorométhylations rapportées dans la littérature ont été classées selon le type de réactif utilisé (électrophile, nucléophile ou radicalaire), et sont récapitulées en **Schéma 66**.

La première de ces catégories correspond aux réactifs de trifluorométhylation électrophiles, ces derniers pouvant également être subdivisés en trois familles (éq. 1). La première famille comprend des réactifs de type sulfonium, inspirés des travaux pionniers de Yagupolskii,²²⁰ et dont Umemoto^{221,222} a grandement élargi le champ d'action. Il est d'ailleurs le premier, à notre connaissance, à avoir utilisé des réactifs de type sulfonium pour la trifluorométhylation d'acétylures de lithium dès 1993.^{221b} Suite à ces travaux, Guo et Fu ont rapporté en 2012 une méthode de trifluorométhylation d'alcynes vrais, utilisant un sulfonium en tant que source de CF_3 électrophiles en présence d'une quantité catalytique de chlorure de cuivre et d'une quantité sur-stœchiométrique de ligand (éq. 1, (1)).²²³ D'autres méthodes, utilisant des réactifs basés sur un groupe de type sulfonium, ont également été rapportées, mais restent toutefois moins utilisées.²²⁴ La deuxième famille est basée sur des réactifs possédant un

squelette de type sulfoximine, et dont seul le réactif développé récemment par Shibata²²⁵ a été utilisé pour la trifluorométhylation d'acétylures de lithium (éq. 1, (2)).²²⁶ Cette méthode, rapportée par le groupe de Magnier en 2011, requiert l'utilisation de butyllithium à 0 °C et de 0,5 équivalents du réactif de Shibata. Enfin, la troisième famille fait appel à des réactifs d'iode(III) hypervalents, développés par le groupe de Togni.²²⁷ Ces benziodoxoles ont été utilisés par le groupe de Weng en 2012, pour mettre au point des méthodes de trifluorométhylation cupro-catalysées sur des substrats de type alcynyl-trifluoroborate de potassium (éq. 1, (3))²²⁸ ou alcynes vrais (éq. 1, (4)).²²⁹

La deuxième catégorie comprend des méthodes faisant appel à des réactifs de trifluorométhylation nucléophiles, dont le principal est le réactif de Ruppert-Prakash,^{230,231} ce dernier sera d'ailleurs développé de façon détaillée dans le sous-chapitre suivant (éq. 2). La première méthode s'inscrivant dans cette catégorie est celle rapportée par Qing en 2010,²³² en se basant sur les couplages oxydants entre alcynes et amides développés par Stahl²³³ (éq. 2, (5)). En utilisant une quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre et de phénanthroline, ainsi qu'un large excès de fluorure de potassium et du réactif de Ruppert-Prakash dans le DMF à 100 °C, Qing parvient à synthétiser toute une gamme d'alcynes trifluorométhylés, principalement en série aryl-alcynes. Bien qu'elle représente un tournant dans la synthèse des alcynes trifluorométhylés, cette méthode souffre de plusieurs limitations sévères : l'utilisation de quantité stœchiométriques de sel de cuivre et de ligand, d'un excès du réactif de Ruppert-Prakash, d'une haute température, critique du fait de la volatilité de la plupart des alcynes trifluorométhylés, et d'une addition lente de l'alcyne. Ces limitations ont ensuite été partiellement levées dans une version catalytique (éq. 2, (6))²³⁴ et une version à température ambiante (éq. 2, (7))²³⁵ rapportées par le même groupe en 2012. Suite à ces travaux, le groupe de Mikami publie en 2013 une nouvelle méthode de trifluorométhylation d'alcynes vrais basée sur la génération *in situ* de complexes « CuCF₃ » à partir de trifluoroacétophénone, en présence de chlorure de cuivre et de *tert*-butanolate de potassium (éq.1, (4)).²³⁶

Finalement, la dernière catégorie repose sur l'utilisation de sources de CF₃ radicalaires (éq. 3). En effet, des trifluorométhylations radicalaires d'alcynes terminaux et de dérivés de type alcynyl-trifluoroborate de potassium ont été rapportées début 2014, par catalyse photoredox (éq. 3, (9)),²³⁷ et via le réactif de Langlois²³⁸ (éq. 3, (10))²³⁹ respectivement.

Le synthon requis pour la préparation de nos analogues de mycolactones trifluorométhylés possédant une chaîne alkyle, il est important de prendre en compte que la grande majorité de ces méthodes n'offrent pas un accès efficace aux alcynes trifluorométhylés substitués par un motif alkyle.

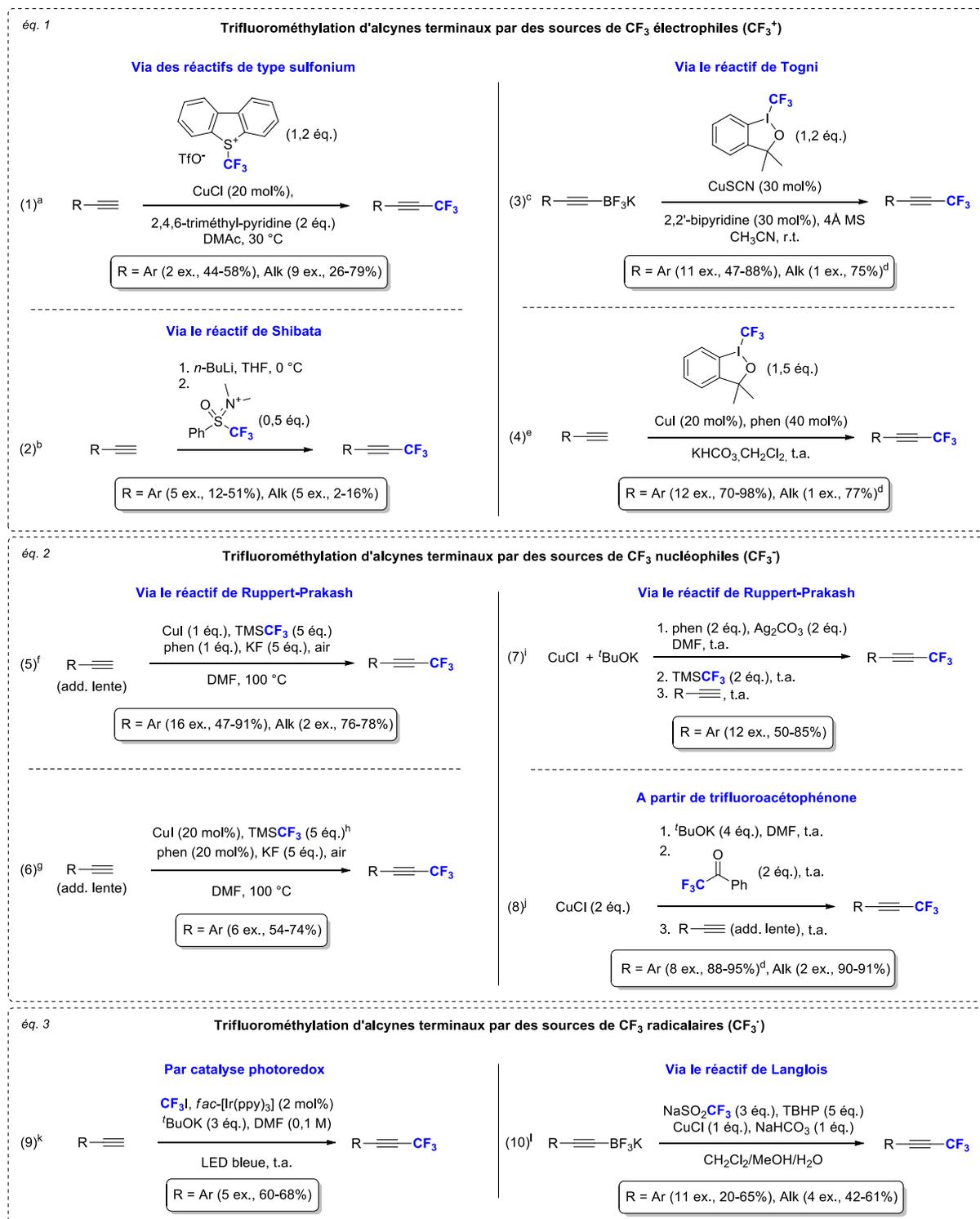
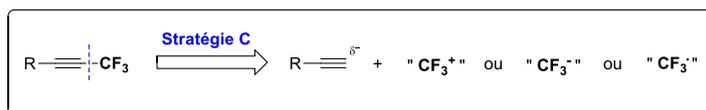


Schéma 66 : Vue d'ensemble des principales méthodes s'insérant dans la stratégie C. ^a Guo & Fu, 2012. ^b Magnier, 2011. ^c Weng, 2012. ^d Rendements déterminés par RMN ¹⁹F. ^e Weng, 2012. ^f Qing, 2010. ^g Qing, 2012. ^h Additionné en deux fois (3 éq. en add. lente puis 2 éq. en une portion). ⁱ Qing, 2012. ^j Mikami, 2013. ^k Cho, 2014. ^l Dubbaka, 2014.

Malgré le nombre impressionnant de méthodes de trifluorométhylation d'alcynes terminaux publiées ces quatre dernières années, il est surprenant de constater que très peu d'entre elles offrent

un accès général aux alcynes trifluorométhylés substitués par un groupement aliphatique. De plus ces méthodes nécessitent une addition lente de l'alcyne et/ou l'utilisation de plusieurs étapes, les rendant moins pratiques à mettre en œuvre sur une échelle multigramme et démontrant à nouveau la nécessité de développer une alternative ne présentant pas ces limitations.

Les travaux développés dans cette optique, et présentés dans le chapitre suivant, s'appuyant sur la méthode de Qing,^{232,234,235} seule cette dernière sera détaillée dans ce sous-chapitre.

4.1.4.2 Trifluorométhylation cupro-catalysée en conditions oxydantes d'alcynes terminaux

La méthode de trifluorométhylation développée par Qing²³² repose sur l'utilisation du réactif de Ruppert-Prakash, ce dernier ayant été rapporté en même temps que les dérivés chloré **221** et méthoxylé **222** par le groupe de Ruppert dès 1984 (**Figure 51**).^{230a}

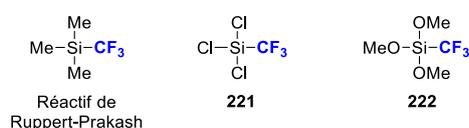


Figure 51 : réactifs de trifluorométhylation silylés rapportés par Ruppert.

Le réactif de Ruppert-Prakash est initialement préparé par condensation du bromotrifluorométhane (CF₃Br, Halon 1301), un gaz extrêmement toxique, sur le chlorure de triméthylsilyle (Me₃SiCl) en présence de tris(diéthylamino)phosphine ((Et₂N)₃P) (**Schéma 67**).²³⁰

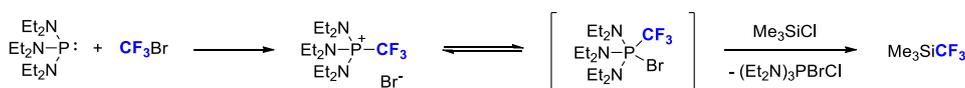


Schéma 67 : Mécanisme de la synthèse initiale du réactif de Ruppert-Prakash.^{231b}

Prakash rapporte pour la première fois en 1989 son utilisation pour la trifluorométhylation de dérivés carbonyles,^{230c} d'où l'appellation de réactif de Ruppert-Prakash. En 2003, le groupe de Prakash publie une nouvelle méthode de préparation de ce réactif permettant d'éviter l'emploi d'Halon 1301.²⁴⁰ Il est important de noter que ce réactif ne réagit pas spontanément, mais nécessite un activateur pour générer les «CF₃» (**Schéma 68**). Si l'anion fluorure reste l'activateur le plus utilisé (TBAF, KF,...), de nombreux autres initiateurs de type alcoxy, N-oxyde amine, acétate, carbène, ou le carbonate de potassium ont également été rapportés.^{231,241}

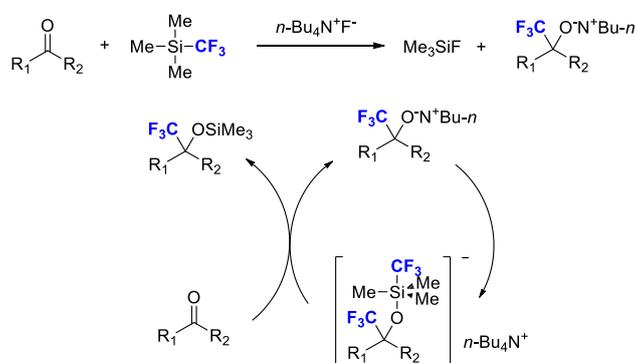


Schéma 68 : Mécanisme d'activation du réactif de Ruppert-Prakash, par le fluorure de tétrabutylammonium, pour la trifluorométhylation de dérivés carbonyles.²⁴¹ Schéma reproduit de la réf. 241 avec permission. Copyright 2007 – *Journal of Fluorine Chemistry*.

Ainsi, le mécanisme de trifluorométhylation postulé par Qing,^{232,234} débute avec la formation du complexe de cuivre(I) **223** résultant de la coordination de la phénanthroline sur l'iodure de cuivre, en présence de KF (**Schéma 69, A**). Ce dernier active le réactif de Ruppert-Prakash en rompant la liaison C-Si, générant ainsi les anions « CF₃⁻ » qui vont alors substituer l'atome d'iode du complexe **223**, et conduire à la formation du complexe de cuivre(I) trifluorométhylé **224 (B)**. S'en suit la métallation de l'alcyne vrai dans des conditions oxydantes pour conduire au complexe de cuivre **225**, le fluorure de potassium jouant également le rôle de base (**C**). Enfin, une étape d'élimination réductrice permet de former la liaison C_{sp}-CF₃, délivrant ainsi l'alcyne trifluorométhylé, et de reformer le complexe de cuivre(I) **223 (D)**. Il est important de noter ici que Qing mentionne la présence du 1,3-diyne issu du couplage de Glaser-Hay de l'alcyne en tant que sous-produit, l'addition lente de l'alcyne lors de l'étape (**C**) permettant d'en limiter la formation.

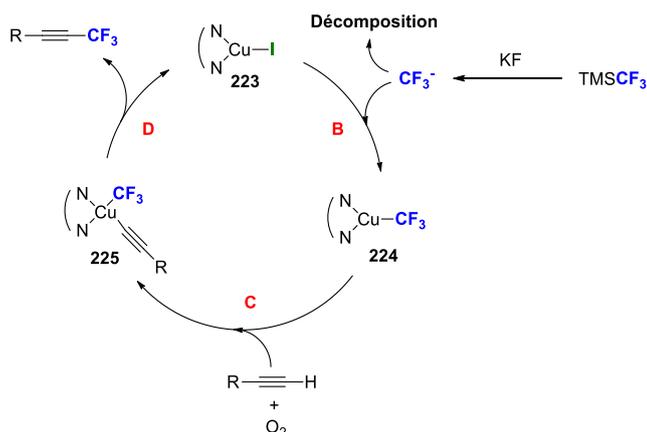
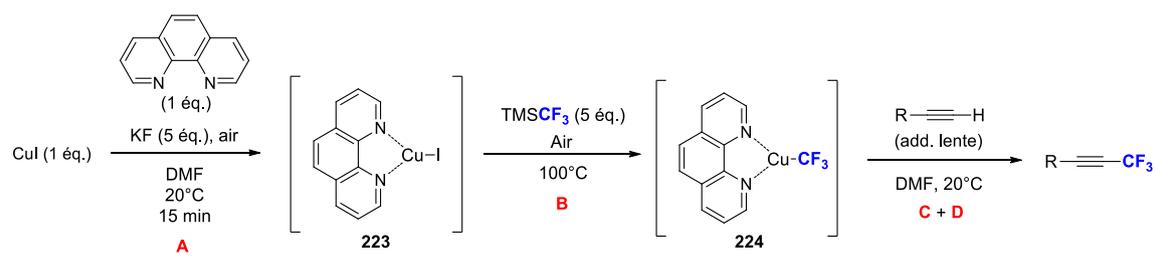


Schéma 69 : Mécanisme de trifluorométhylation postulé par Qing (2010, 2012).^{232,234}

En 2013, le groupe de Maseras reprend ce mécanisme dans une étude théorique et le précise en calculant l'énergie libre de chaque espèce du mécanisme réactionnel via la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, Density Functional Theory) (**Figure 52**).²⁴² Comme décrit précédemment, la réaction débute par la formation d'un complexe de cuivre(I) **226**, et la substitution de l'atome d'iode de ce dernier pour conduire à un complexe de cuivre(I) trifluorométhylé **227**. Plusieurs scénarios ont été étudiés pour cette substitution, le plus plausible d'entre eux impliquant la formation d'un complexe Me₃Si(CF₃)F. Une autre considération à prendre en compte est la non-participation du métal dans la rupture de la liaison C-Si, ce dernier devant toutefois être à proximité pour capter l'anion CF₃⁻ libéré avant que celui-ci ne se décompose en carbène CF₂⁻ et F.²⁴³ Une seconde considération à prendre en compte est la possibilité de l'anion CF₃⁻ à former un adduit avec une molécule de DMF,²⁴⁴ bien que ce processus ne soit pas thermodynamiquement favorable (énergie de l'adduit calculée à +11,8 kcal/mol). Le complexe de cuivre trifluorométhylé **227** réagit alors avec une molécule d'oxygène à l'état triplet, et un transfert d'électron au métal conduit à la formation d'un complexe η¹-superoxo-cuivre(II) **228** à l'état triplet. L'addition d'un second complexe de cuivre(I) **227** sur l'atome d'oxygène non-coordiné de **228** délivre une espèce μ-η²:η²-peroxidocuivre(II) **229** à l'état singulet. S'en suit la rupture de la liaison O-O de cette espèce pour conduire à un complexe bis(μ-oxo)dicuivre(III) **230**, ce dernier possédant une

énergie libre inférieure à celles de tous les autres complexes impliqués jusqu'à présent (-19,1 kcal/mol). Il est important de noter que l'état de transition permettant de passer de **229** à **230** possède une énergie calculée à -8,8 kcal/mol (en rouge), supposant que le processus d'activation par le dioxygène ne requiert que 9,4 kcal/mol (en rouge). Le mécanisme se poursuit avec la formation d'une liaison de type hydrogène entre l'atome d'hydrogène de l'alcyne et un des oxygènes du pont dioxo de **230**, conduisant à un intermédiaire **231** dont la formation ne nécessite alors que 2 kcal/mol. L'alcyne est ensuite transféré sur l'atome de cuivre via un second état de transition calculé à -14,5 kcal/mol (en rouge, barrière d'énergie pour la première C-H activation à 4,6 kcal/mol). Ce processus conduit à un complexe mixte **232** possédant exactement la même énergie libre que le complexe précédent **231** (-17,1 kcal/mol). Une seconde molécule d'alcyne se lie alors sur l'atome d'oxygène non protoné du pont dioxo de **232** selon un processus similaire à celui décrit précédemment, conduisant à un intermédiaire tel que **233**. Ce complexe dinucléaire instable évolue, via un troisième état de transition calculé à -14,2 kcal/mol (en rouge, barrière d'énergie pour la seconde C-H activation de seulement 2,9 kcal/mol) en une espèce de cuivre(III) hydroxylé **234**. Finalement, une étape d'élimination réductrice, procédant via un quatrième état de transition calculé à -8,3 kcal/mol (en rouge) délivre l'alcyne trifluorométhylé désiré ainsi qu'un complexe de cuivre(I) hydroxylé **235**. Ce dernier pouvant reformer le complexe de cuivre(I) trifluorométhylé **227** par substitution du groupe hydroxyle par un CF_3^- . L'énergie requise pour l'élimination réductrice est alors de 14,7 kcal/mol, indiquant que cette étape doit être plutôt rapide, et qu'elle représente alors l'étape limitante du mécanisme.

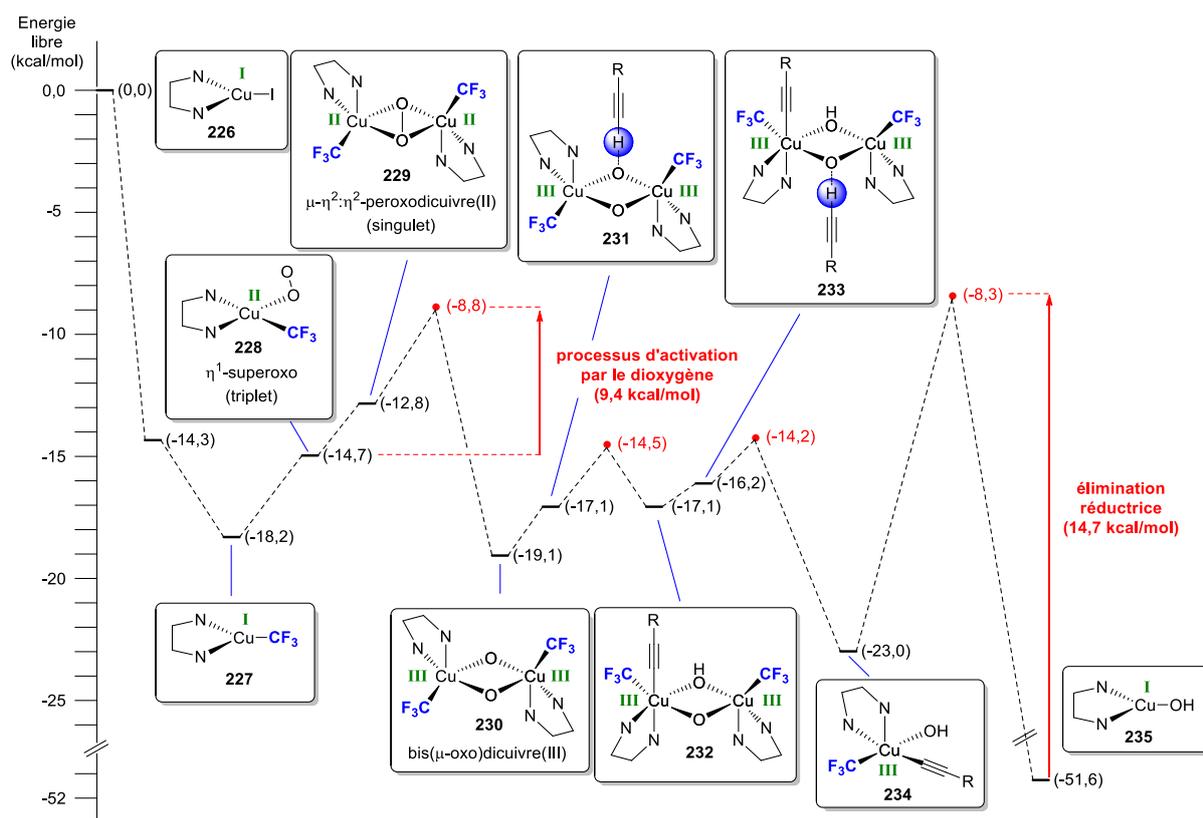


Figure 52 : Diagramme d'énergie libre des différentes espèces impliquées dans le mécanisme de trifluorométhylation.²⁴²

Les alcynes trifluorométhylés sont d'excellents précurseurs de synthèse permettant la préparation de divers motifs trifluorométhylés, et plus particulièrement des alcènes trifluorométhylés.^{245,246} En effet, une simple étape d'hydrométhylation supplémentaire peut conduire au motif trifluorométhyl-vinyle, apparaissant dans les analogues de mycolactones C8-trifluorométhylés, et constitue donc

une stratégie de choix pour la synthèse de ce type de motif. Les différentes stratégies de synthèse des alcènes trifluorométhylés rapportées dans la littérature sont brièvement présentées dans les paragraphes suivants.

4.2 Stratégies de synthèse des alcènes trifluorométhylés

Tout comme les alcynes trifluorométhylés, les dérivés vinyliques trifluorométhylés représentent également de bons précurseurs de synthèse pour la préparation de composés organiques fluorés.²⁴⁷ Cet intérêt synthétique a poussé la communauté scientifique à mettre au point différentes stratégies de synthèse de ce motif (**Figure 53**). Comme évoqué dans le paragraphe précédent, la stratégie (**A**) repose sur une réaction d'hydroméallation d'un alcyne trifluorométhylé, suivie d'un couplage croisé pour former une des liaisons C_{sp²}-C et fonctionnaliser l'oléfine formée, ou sur une réaction de carboméallation. La stratégie (**B**) fait intervenir la formation de la double liaison π par réaction d'oléfination, soit entre un aldéhyde et un sel de phosphonium trifluorométhylé, soit entre un sel de phosphonium et un dérivé de type trifluoroacétyle. Finalement, la stratégie (**C**) consiste à former la liaison C_{sp²}-CF₃ par différents types de couplages, et en utilisant différentes sources de CF₃ nucléophiles (CF₃⁻), électrophiles (CF₃⁺) ou radicalaires (CF₃[•]).

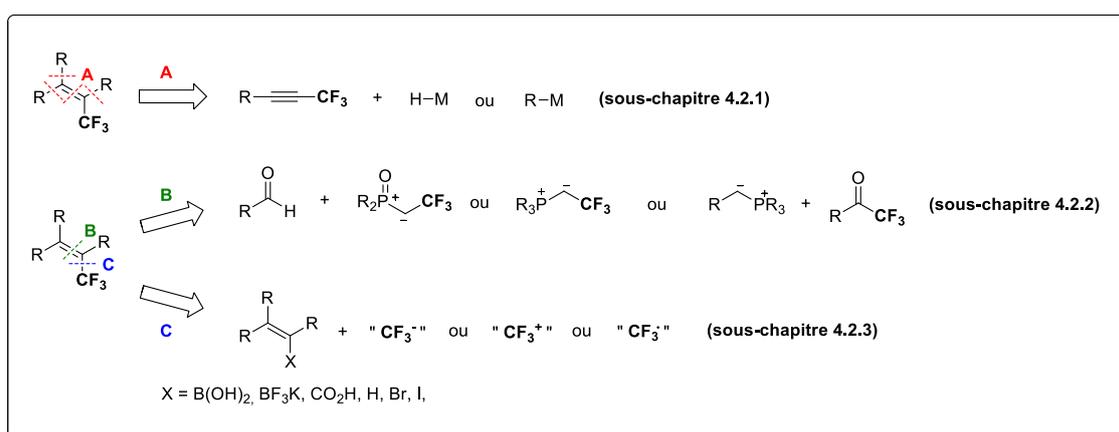


Figure 53 : Stratégies de synthèse du motif trifluorométhyl-vinylique.

De la même façon que précédemment, les différentes stratégies de synthèse du motif trifluorométhyl-vinylique rapportées dans la littérature sont présentées dans le paragraphe suivant, en accordant une attention particulière à celles sur lesquelles nos travaux se sont appuyés.

4.2.1 Synthèse d'alcènes trifluorométhylés par hydro- ou carboméallation

L'hydro- ou la carboméallation d'alcynes trifluorométhylés est un excellent moyen de former le motif vinyl-CF₃. En effet, en jouant principalement sur la nature du métal ou du catalyseur utilisé, il est possible de contrôler la régio- et la stéréosélectivité de cette réaction, et d'obtenir ainsi de nombreux précurseurs de synthèse.²⁴⁵ Dans cette optique, les groupes de Konno²⁴⁵, et Abarbri,²⁴⁸ principalement, ont étudié la réactivité d'alcynes trifluorométhylés dans les réactions d'hydroméallation et de carboméallation par différents métaux (Sn, B, Si, **Schéma 70** et Cu, Al, Si/Sn **Schéma 71**). De manière à éviter toute confusion, les intermédiaires métallés seront désignés par leur configuration Z ou E suivie de la position du métal (α ou β). D'autre part, les produits issus d'un couplage croisé de ces intermédiaires seront nommés par leur configuration Z ou E suivie du degré de substitution (di-, tri- ou tétrasubstitué).

Ainsi, Konno a rapporté l'hydrostannylation radicalaire de nombreux aryles alcynes trifluorométhylés, par réaction avec le tributylstannane en présence d'une quantité catalytique de triéthylborane (**Schéma 70**, éq. 1, (1)).²⁴⁹ De manière générale, la *trans*-hydrostannylation radicalaire conduit à des vinylstannanes tels que **236-(Z,β)** avec de hautes régio- et diastéréosélectivité. Cependant, l'introduction d'un fort groupement électroattracteur (CF₃, CO₂Et, NO₂, en position *para* de l'aromatique) conduit à une inversion de la régio- et de la diastéréosélectivité et délivre des composés tels que **236-(E-α)** avec une stéréosélectivité modérée. Cependant, quelques traces des composés *Z,α* et *E,β* sont quelques fois observées. Des réactions de carbostannylation ont également été réalisées par le même groupe, toujours en série aryl-alcynes, en utilisant l'air ou l'AIBN comme initiateur radicalaire (éq. 1, (2)).²⁵⁰ La réaction mène, de façon systématique, à des produits de type **237** dans lesquels l'étain est en ipso du groupement CF₃. D'autre part, le groupe d'Abarbi a démontré que l'hydrostannylation d'un dérivé trifluorométhylé du propiolate d'éthyle, avec le tributylstannane et sans catalyseur, délivre également le vinyl-stannane **238-(Z,β)** avec une stéréosélectivité correcte (éq. 1, (3)). Le couplage cuprocatalysé de ce dernier avec différents bromures d'alcynes, de propargyles ou d'allyles a lieu efficacement et conduit à des produits *E*-trisubstitués tels que **239**.^{248a,b} L'iododestannylation du vinyl-stannane **238-(Z,β)** par réaction avec le diiode, en présence d'une quantité stoechiométrique d'iodure de cuivre(I) peut également être réalisée et conduit alors à l'iodure vinylique **240** *Z*-trisubstitué. Ce dernier pouvant également être obtenu par réaction de l'iodure d'hydrogène directement sur le propiolate d'éthyle (éq. 1, (4)).^{248d} Le couplage croisé cet iodure vinylique, dans les conditions de Stille, avec différents bromures d'alcynes ou vinyliques a également été réalisé avec succès, conduisant à des composés tels que **241**. La bisstannylation d'alcynes trifluorométhylés, offrant un accès à des produits tétrasubstitués, a d'ailleurs été rapportée par Konno en 2009.^{246e} L'hydrostannylation radicalaire d'alcynes trifluorométhylés apparaît donc comme une méthode de choix pour accéder au motif vinyl-CF₃ *E*-trisubstitué ou tétrasubstitué. Il est toutefois important de prendre en compte qu'aucun exemple en série alkyl-alkyne n'a été rapporté.

Un autre métal évalué par Konno dans les réactions d'hydrométallation est le bore (éq. 2).^{249a,246b} L'hydroboration d'alcynes aromatiques trifluorométhylés par traitement avec le dicyclohexylborane conduit majoritairement à un vinyl-borane *Z,β* avec toutefois présence d'autres isomères (< 10%). La présence du composé issu de la *cis*-hydrogénation de la triple liaison, lors de ces réactions, a également été détectée. Les vinyl-boranes ainsi obtenus peuvent ensuite être engagés dans une réaction de Suzuki-Miyaura avec 10 mol% de dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium(II) et 3 équivalents d'hydroxyde de sodium. Les produits de couplages de type **242a-c** sont alors obtenus avec une régio- et une diastéréosélectivité modeste. Cette méthode offre donc un accès aux dérivés *Z*-trisubstitués, mais présente une faible sélectivité et implique que le partenaire de couplage croisé soit un halogénure d'aryle.

De façon similaire, l'hydrosilylation d'alcynes trifluorométhylés peut être réalisée, en série aromatique, avec une quantité catalytique d'octacarbonyle de dicobalt, délivrant un mélange de vinylsilanes tels que **243-(E,β)** et **243-(E,α)** avec une stéréosélectivité modeste en faveur de l'isomère *E,β* (éq. 3).^{246d} Cette sélectivité est toutefois meilleure dans le cas de dérivés benzyliques ou propargyliques. Ici également, la méthode est limitée par la sélectivité, et aucun exemple en série aliphatique n'a été rapporté.

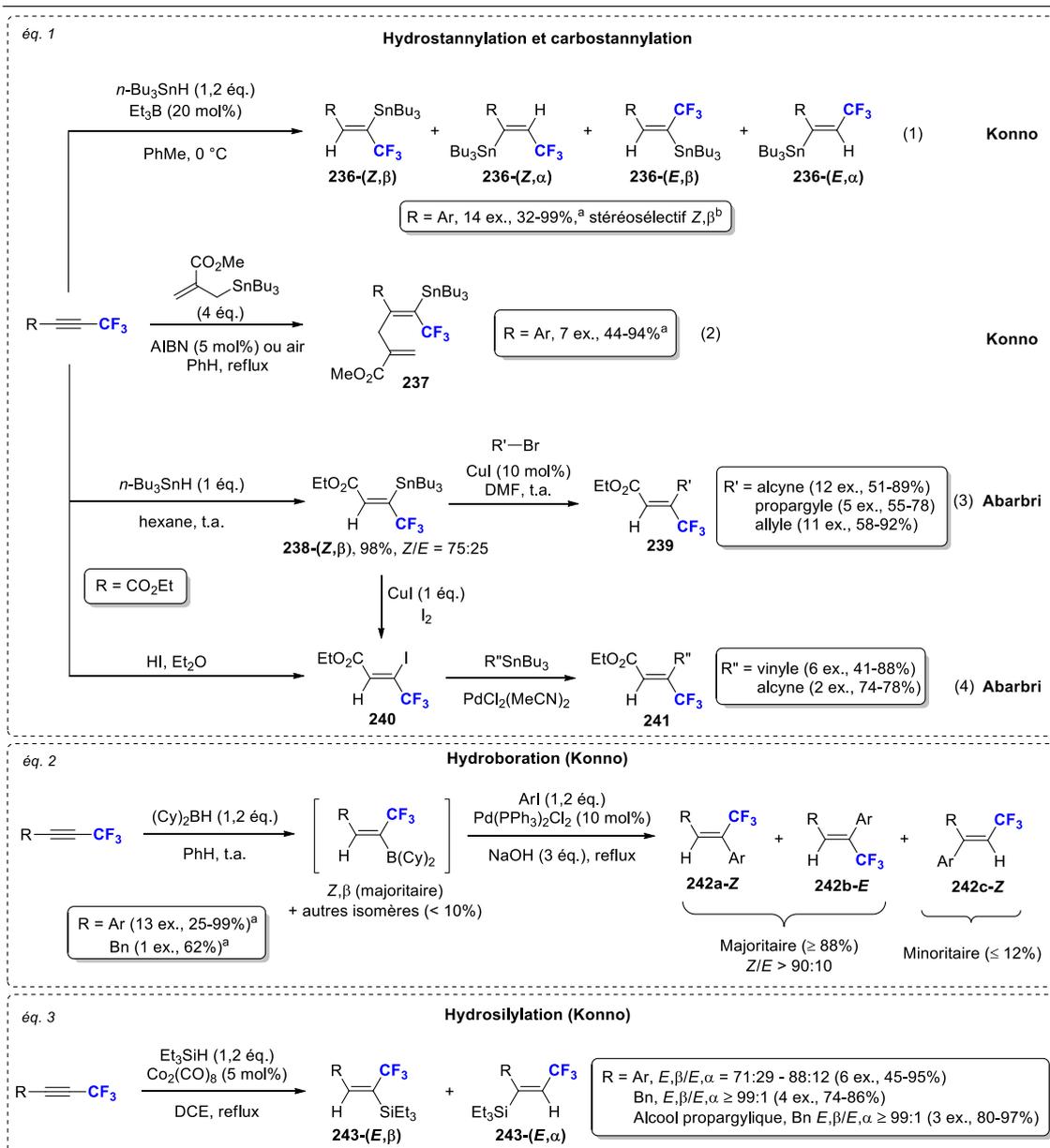
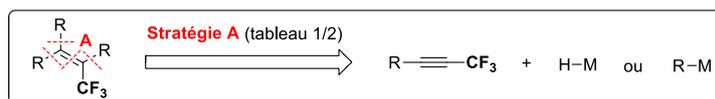


Schéma 70 : Vue d'ensemble des méthodes s'insérant dans la stratégie A (1/2). ^a Rendement déterminés par RMN ¹⁹F. ^b Dans le cas de substituants électroattracteurs en *para*, composé *E*-\u03b1 majoritaire.²⁴⁵

Outre l'étain, le bore et le silicium, Konno s'est intéressé aux réactions d'hydro- et de carbocupration des alcynes trifluorométhylés (**Schéma 71**, éq. 1).^{249a} Le traitement du *para*-chlorophénylacétylène trifluorométhylé **244** par un excès d'hydru de cuivre(I) conduit à l'intermédiaire *E,\u03b2* cuivré correspondant (éq. 1, (1)). Ce dernier peut alors être piégé par différents électrophiles tels que l'eau, le diiode ou le bromure d'allyle, délivrant les alcènes trisubstitués de type **245**. De la même manière, le traitement d'alcynes aromatiques par différents cuprates lithiens, de Lipshutz ou zinciques conduit à des intermédiaires cuivrés davantage fonctionnalisés (éq. 1, (2)).^{246a} Leur piégeage par un électrophile délivre alors les composés tétrasubstitués de type **246**. Si elle offre un accès stéréospécifique aux oléfines trifluorométhylées *Z*-trisubstituées, cette méthode implique l'utilisation d'électrophiles puissants, limitant ainsi son champ d'application.

Les alcynes trifluorométhylés peuvent également être soumis à des réactions d'hydroalumination (éq. 2). Les intermédiaires Z,α aluminé ainsi générés peuvent alors être piégés par des électrophiles, cependant seule l'utilisation de diiode ou d'eau conduisant à des composés tels que **247** a été rapportée.²⁵¹

Enfin Konno a récemment rapporté deux méthodes de silylstannation des alcynes trifluorométhylés (éq. 3).^{246e} En utilisant une quantité stoechiométrique de $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ et en jouant sur deux catalyseurs au palladium, il parvient à obtenir les deux produits de *cis*-addition de type **248a** et **248b**, avec toutefois une faible sélectivité dans le cas d'alcynes trifluorométhylés aliphatiques. Cette méthode permet de fonctionnaliser différemment les deux positions métallées en fonction des conditions utilisées, mais souffre de problèmes de sélectivité.

Finalement, La dernière méthode s'insérant dans cette stratégie, bien qu'un peu en marge des précédentes, repose sur la trifluorométhylation d'alcynes vrais par photocatalyse (éq. 4).²³⁷ Cette approche permet l'obtention d'iodures vinyliques trifluorométhylés tels que **249** (éq. 4, (1)) ou d'oléfines trifluorométhylées tels que **250** (éq. 4, (2)) via l'utilisation de complexes de ruthénium ou d'iridium respectivement. Ces méthodes ont été appliquées à différents aryl- et alkyl-alcynes avec succès, sans qu'il y ait toutefois un réel contrôle sur la stéréosélectivité. D'autres méthodes permettant de former le motif trifluorométhyl-vinylique à partir d'homopropargylamines²⁵² ou d'alcools homopropargyliques²⁵³ ont été rapportées courant 2014 par les groupes de Hou et Liang respectivement. Cependant, ces substrats étant particuliers, ces travaux ne sont pas présentés dans ce manuscrit.

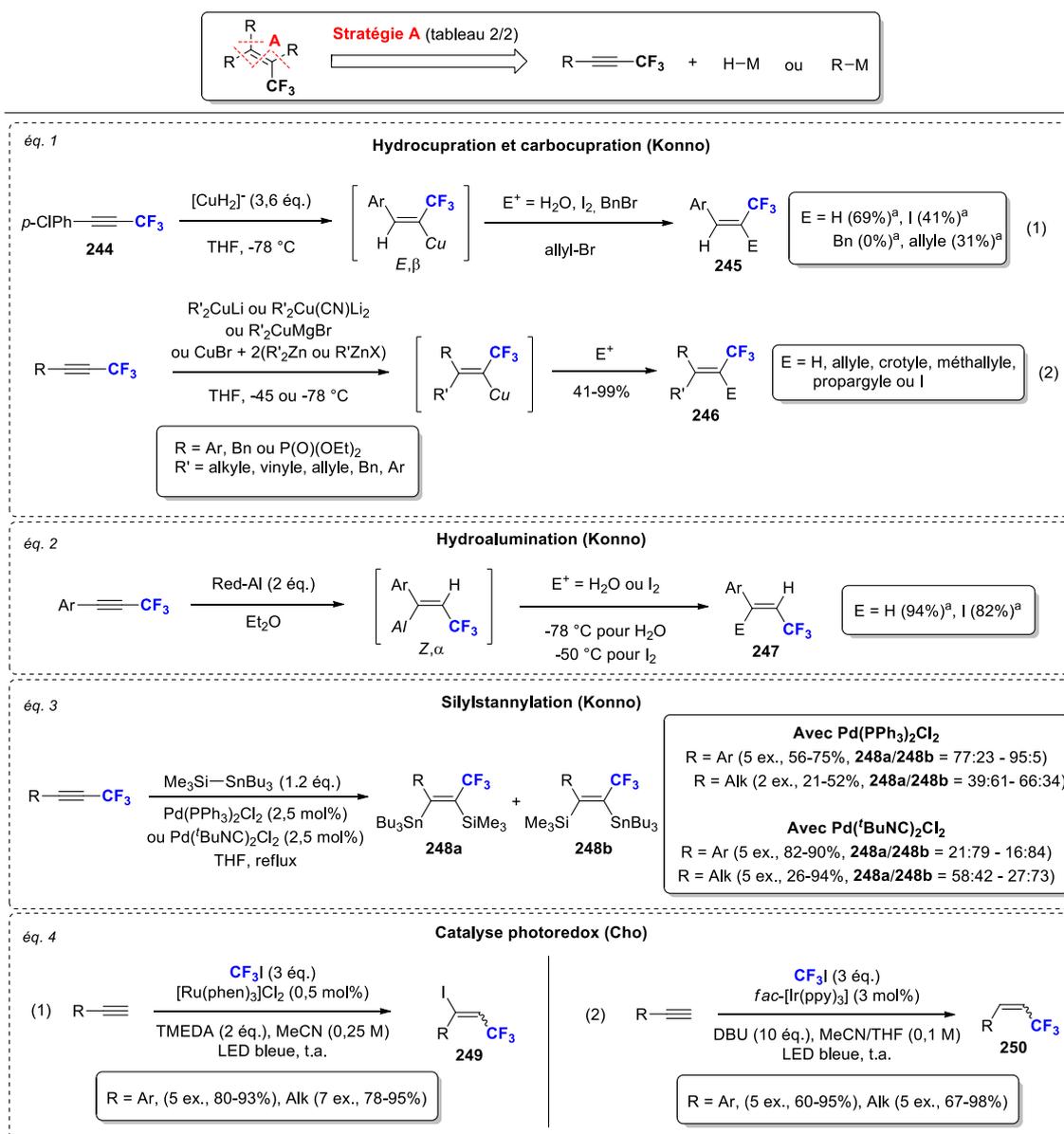


Schéma 71 : Vue d'ensemble des méthodes s'insérant dans la stratégie A (2/2). ^a Rendement déterminés par RMN ¹⁹F. ²⁴⁵

Bien que ces méthodes représentent un véritable arsenal pour la synthèse d'oléfines trifluorométhylées, elles se limitent principalement à des dérivés substitués par un groupement de type aromatique, et peu d'exemples d'oléfines substituées par un groupement aliphatique ont été rapportés. De plus, si ces méthodes se révèlent efficaces pour la synthèse d'alcènes trifluorométhylés *E*-trisubstitué, elles sont limitées pour l'obtention du motif *Z*-trisubstitué requis pour la synthèse de nos analogues de mycolactones C8-trifluorométhylés. En effet, seules l'hydroboration, l'hydrosilylation et l'hydrocupration offrent un accès à ce motif, les deux premières avec une sélectivité limitée, et la dernière avec une fonctionnalisation limitée. Cependant, elles restent intéressantes à étudier dans le cadre de notre première voie de synthèse des mycolactones C8-trifluorométhylés.

4.2.2 Synthèse du motif vinylique trifluorométhylé par formation de la double liaison π

Une alternative à la stratégie précédente consiste à former la double liaison π par des réactions d'oléfination de type Horner-Wadsworth-Emmons ou Wittig (**Schéma 72**).²⁵⁴ Le phosphonate trifluorométhylé **252** peut être préparé par réaction entre le phosphinite **251** et le 1,2-trifluoroiodoéthane, ou par traitement de la phosphine **253** avec l'acide trifluoroacétique à 90-100 °C (éq. 1, (1)).^{254a} L'oxyde de phosphine résultant peut alors réagir avec un aldéhyde en présence de TBAF pour conduire à l'oléfine trifluorométhylée correspondante. De la même manière, le sel de phosphonium trifluorométhylé **255** peut être obtenu par réaction entre le 2,2,2-trifluoroéthyl trifluorométhanesulfonate **254** et la triphénylphosphine à 100 °C dans le toluène (éq. 1, (2)).^{254b} Ce dernier peut ensuite réagir sur un aldéhyde pour conduire au dérivé trifluorométhylé vinylique correspondant.

Il est également possible d'effectuer des réactions de Wittig de trifluorométhylcétones (éq. 2).^{254c,255} Il est important de noter que des variantes de cette stratégie ont été rapportées, notamment en 2013, via une oléfination de type Julia-Kocienski.²⁵⁶ De même, la formation d'une oléfine trifluorométhylée par une séquence époxydation/élimination a également été rapportée.²⁵⁷

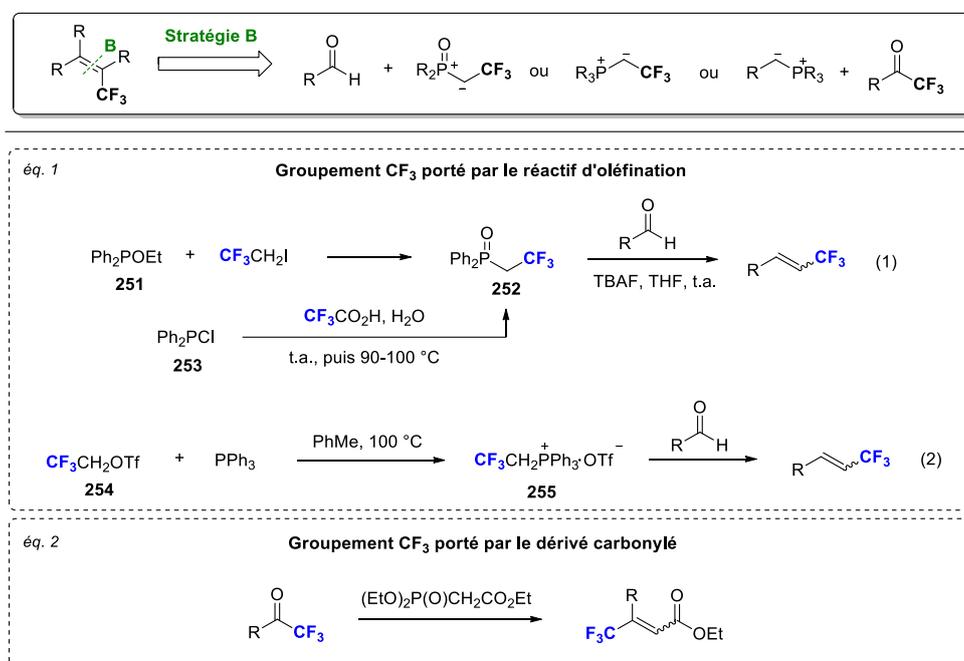


Schéma 72 : Vue d'ensemble des principales méthodes s'insérant dans la stratégie B.

Contrairement aux méthodes développées dans la stratégie précédente, les méthodes présentées dans ce sous-chapitre n'offrent pas un bon contrôle de la stéréosélectivité. De plus, elles ne permettent pas un haut degré de fonctionnalisation des oléfines créées, puisqu'il est difficile de faire varier les substituants des sels de phosphonium requis, malgré quelques alternatives évitant l'utilisation de ces sels. Ces contraintes excluent donc cette stratégie pour la synthèse d'analogues de mycolactones C8-trifluorométhylés.

4.2.3 Synthèse du motif vinylique trifluorométhylé par formation de la liaison C_{sp²}-CF₃

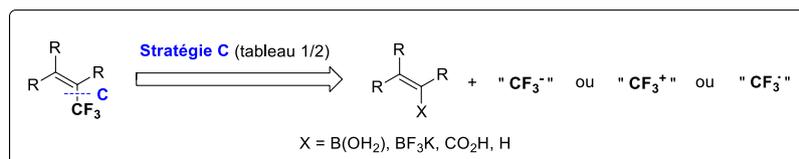
La dernière stratégie repose sur la formation de la liaison C_{sp²}-CF₃ via différents types de couplages, et en utilisant différentes sources de CF₃ nucléophiles, électrophiles ou radicalaires. Cette approche apparaît comme particulièrement séduisante, puisqu'elle permet, contrairement aux autres stratégies, d'introduire le groupe CF₃ à tout moment de la synthèse. Les différentes méthodes s'insérant dans cette stratégie ont été classées en fonction du type de couplage réalisé, et sont présentées dans les paragraphes suivants.²⁵⁸ Ces méthodes seront, dans un premier temps, présentées de façon générale en se concentrant sur les plus récentes (**Schéma 73**), puis les méthodes sur lesquelles nos travaux se sont appuyés seront ciblées, de façon plus détaillée (**Schéma 74**).

La première approche présentée permet de former la liaison C_{sp²}-CF₃, du motif vinylique trifluorométhylé, par couplage croisé cupro-^{259,260} ou ferro-catalysé²⁶¹ d'un acide boronique vinylique ou d'un vinyl-borate, ou par voie radicalaire²⁶² (**Schéma 73**, éq. 1, (1)). Cette approche de trifluorométhylation a été utilisée par le groupe de Qing en 2010, en utilisant le réactif de Ruppert-Prakash et une quantité stœchiométrique de cuivre(I) (non-montré) pour la trifluorométhylation d'acides boroniques aromatiques.²⁶³ Un seul exemple de dérivé vinylique est alors rapporté. Suivant cette voie, le groupe de Shen propose en 2011 la trifluorométhylation d'acides boroniques vinyliques en présence de benziodoxole de Togni²²⁷ avec une quantité catalytique de cuivre(I) et de phénanthroline (éq. 1, (2)).²⁵⁹ En parallèle, le groupe de Liu publie la même année un couplage cupro-catalysé similaire faisant appel au réactif d'Umemoto²²¹ en guise de source de CF₃ électrophile (éq. 1, (3)).²⁶⁰ Une version ferro-catalysée, s'appuyant sur le réactif de Togni, a également été proposée par Buchwald en 2012 pour la trifluorométhylation de vinyl-trifluoroborates (éq. 1, (4)).²⁶¹ La dernière méthode s'insérant dans cette approche est celle de Beller publiée en 2013,²⁶² utilisant le réactif de Langlois²³⁸ afin de former le motif vinylique trifluorométhylé, par voie radicalaire, à partir de différents acides boroniques vinyliques (éq. 1, (5)). Bien que ces couplages soient efficaces lorsque les substrats sont substitués par un groupe aryle, très peu d'exemples sont présentés en série aliphatique. De plus, l'intégralité de ces méthodes conduit préférentiellement au produit de configuration *E*, et seules des oléfines disubstituées sont obtenues.

Une alternative à l'approche précédente, reposant sur un couplage croisé décarboxylant, cupro-^{264,265} ou ferro-catalysé²⁶⁶, à partir d'acides carboxyliques α-β insaturé a également été étudiée (éq. 2, (1)). Le groupe de Hu²⁶⁴ est, à notre connaissance, le premier à avoir rapporté l'utilisation de ce type de couplages, pour la synthèse de dérivés vinyliques trifluorométhylés (éq. 2 (2)). Hu s'appuie alors sur l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réactif de Togni et d'une quantité catalytique de cuivre(II). Cette méthode est suivie, en 2013, par une autre version cupro-catalysée, ayant recourt au réactif de Langlois en tant que source de CF₃ (éq. 2 (3)),²⁶⁵ et par une version ferro-catalysée s'appuyant également sur l'utilisation du réactif de Langlois (éq. 2, (4)).²⁶⁶ Comme celles décrites dans le paragraphe précédent, ces méthodes conduisent de manière préférentielle à des produits *E*-disubstitués, et peu d'exemples sont rapportés en série aliphatique.

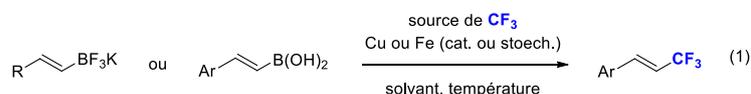
Deux méthodes de synthèse de composés trifluorométhylés vinyliques par photocatalyse ont également été rapportées par les groupes de Cho en 2012 (éq. 3, (1)),²⁶⁷ et par Koike & Akita en 2013 (éq. 3, (2)).²⁶⁸ Ces deux méthodes, faisant intervenir des catalyseurs au ruthénium, conduisent également à des oléfines trifluorométhylées di-substituées de configuration *E*, de façon stéréospécifique dans le premier cas, et de manière préférentielle dans le second.

Finalement, s'appuyant sur les travaux d'oxytrifluorométhylation de Sodeoka,²⁶⁹ et sur la synthèse d'énamides trifluorométhylés de Loh,²⁷⁰ Cahard & Besset rapportent en 2014²⁷¹ la formation d'oléfinnes trifluorométhylées *Z* par fonctionnalisation directe de liaison C-H (éq. 4). Bien qu'elle permette la formation de dérivés de configuration *Z*, cette méthode nécessite la présence d'un groupement directeur en ipso de la position trifluorométhylée, et un seul exemple est décrit en série aliphatique.

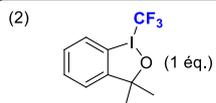


éq. 1

Par couplage croisé avec un boronate/acide boronique



Shen, 2011, B(OH)₂



CuI (5 mol%)
phenanthroline (10 mol%)
K₂CO₃ (2 éq.)
Diglyme, 35 °C

4 ex., 50-75%, E/Z = 82:18 - 87:13

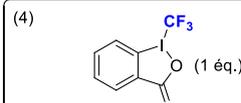
Liu, 2011, B(OH)₂



CuOAc (20 mol%)
2,4,6-triméthylpyridine (2 éq.)
DMAc, 0 °C

1 ex., 46%, E/Z = 95:5

Buchwald, 2012, BF₃K



FeCl₂ (10 mol%)
CH₃CN, t.a.

R = Ar, 7 ex., 65-78%, E/Z > 95:5
R = alk, 5 ex., 34-79%, E/Z = 67:33 - 83:17

Beller, 2013, B(OH)₂

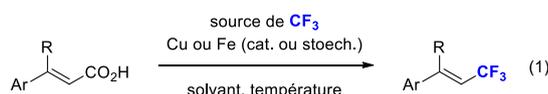
(5)

NaSO₂CF₃ (3 éq.)
Cu(OAc)₂ (20 mol%)
TBHP (16 éq.)
imidazole (24 mol%)
2,4,6-collidine (2 éq.)
NH₄Cl (2,5 éq.)
DCM/H₂O, t.a., air

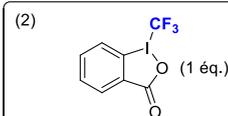
8 ex., 55-70%, E uniquement

éq. 2

Par couplage croisé décarboxylant



Hu, 2012, (4 éq. CO₂H)



CuF₂·2H₂O (20 mol%)
H₂O/dioxane, 80 °C

R = H, 6 ex., 52-70%, E/Z ≥ 92:8
R = Me, 5 ex., 42-74%, E/Z ≥ 94:6

Liu, 2013

(3)

NaSO₂CF₃ (3 éq.)
CuSO₄·5H₂O (10 mol%)
TBHP (5 éq.)
CH₂Cl₂/H₂O, 50 °C

R = H, 24 ex., 41-85%, E/Z ≥ 76:24

Maiti, 2013

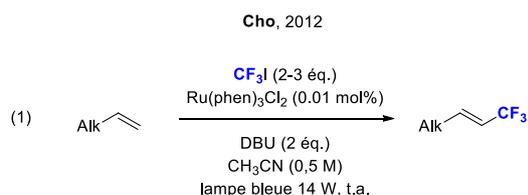
(4)

NaSO₂CF₃ (3 éq.)
FeCl₃ (1 éq.)
K₂S₂O₈ (4 éq.)
MeCN/H₂O, 50 °C

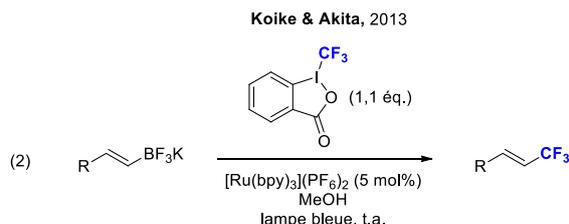
R = H, 10 ex., 54-82%, E/Z ≥ 90:10

éq. 3

Par trifluorométhylation photocatalysée



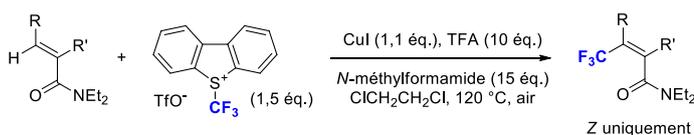
14 ex., 78-95%, E uniquement



R = Ar, 20 ex., 56-93%, E/Z ≥ 63:37
R = Alk, 1 ex., 79%, E/Z = 73:27

éq. 4

Par fonctionnalisation C-H directe (Cahard & Besset, 2014)



R = H, R' = Ar, 5 ex., 54-69%
R = H, R' = Alk, 1 ex., 19%
R = R' = Ar, 1 ex., 11%
R = Ar, R' = H, 1 ex., 35%

Schéma 73 : Vue d'ensemble des principales méthodes s'insérant dans la stratégie C (1/2).

Malgré le nombre impressionnant de méthodes rapportées ces trois dernières années, très peu d'entre elles offre un accès aux oléfines trifluorométhylées de configuration Z, et très peu d'exemples

sont décrits en série aliphatique. Ces limitations ont logiquement dirigées notre attention sur la dernière approche reposant sur la trifluorométhylation de pseudo-halogénures et d'halogénures vinyliques (**Schéma 74**).

A notre connaissance, les premiers couplages de ce type pour la synthèse de dérivés trifluorométhylés vinyliques ont été rapportés par Kobayashi en 1979,²⁷² ce dernier s'appuyant sur une méthode initialement décrite par McLoughlin et Thrower.²⁷³ La méthode développée repose sur l'utilisation de trifluoroiodométhane CF_3I en présence de cuivre(0), dans l'HMPA à 120 °C, et seuls quatre exemples ont été proposés en série halogénures vinyliques. Des conditions similaires ont également été proposées par Kitazume en 1985,²⁷⁴ et ont seulement été appliquées sur deux substrats de type bromure vinylique.

En 1989, le groupe de Chen a développé une méthode trifluorométhylation d'halogénures vinyliques par catalyse au cuivre(I) avec une quantité stœchiométrique de fluorosulfonyldifluoroacétate de méthyle (MFSDA), un réactif de trifluorométhylation développé par le même groupe de recherche (éq. 1).²⁷⁵ Un seul exemple de trifluorométhylation du bromostyrène est alors décrit dans la publication d'origine. Cependant, d'autres exemples isolés ont été rapportés par le même groupe dans les années suivantes,²⁷⁶ ainsi que l'utilisation de variantes chlorée ou bromée du MFSDA permettant de le générer *in situ* en présence de fluorure de potassium.²⁷⁷ Entre 2000 et 2001, Qing reprend cette méthode et l'applique à différents halogénures vinyliques en séries aromatique et aliphatique (éq. 2).²⁷⁸ Les exemples proposés sont réalisés, dans la plupart des cas, sur des substrats en mélanges *Z/E*, et une isomérisation partielle des produits, au cours de la réaction, est parfois observée. Cependant, quatre exemples ont tout de même été réalisés sur halogénures vinyliques, de configuration *Z*, substitués par un groupement aliphatique. Enfin, un dernier exemple de trifluorométhylation d'un iodure vinylique *Z*-trisubstitué dans les conditions de Chen a été rapporté par Wipf en 2004, en utilisant le CuTc comme source de cuivre(I) au lieu du CuI, et un fort excès de MFSDA (10 éq.).²⁷⁹

En s'appuyant sur les travaux pionniers de Yagupolskij,²⁸⁰ portant sur l'utilisation du complexe de mercure $(\text{CF}_3)_2\text{Hg}$ pour la trifluorométhylation d'halogénures d'aryles, le groupe de Robins²⁸¹ propose en 2007 une méthode de trifluorométhylation d'halogénures vinyliques (éq. 3). Malgré des résultats encourageants, cette méthode nécessite l'utilisation de $(\text{CF}_3)_2\text{Hg}$, un réactif volatile et toxique, et conduit à une isomérisation partielle des oléfines trifluorométhylées.

Un autre exemple de trifluorométhylation d'un iodure vinylique a également été rapporté par Hartwig, en 2011, lors du développement d'une méthode de trifluorométhylation d'halogénure d'aryles (éq. 4).²⁸² Cette méthode fait appel à la formation du complexe $[(\text{phen})\text{CuCF}_3]$ évoqué précédemment (voir section 4.1.4.2) à partir de cuivre(I), de phénanthroline et du réactif de Ruppert-Prakash. Il est important de noter qu'Hartwig a réussi à isoler ce complexe, stable sous atmosphère inerte, et à le caractériser par RMN ^1H , ^{13}C et ^{19}F . Ce point sera développé de façon plus détaillée dans le chapitre suivant.

En 1991, le groupe de Fuchikami²⁸³ a rapporté l'utilisation du TESCF_3 , en présence de KF et de CuI dans un mélange DMF/NMP à 80 °C, pour la trifluorométhylation d'halogénures vinyliques. Seulement deux exemples ont été rapportés. En se basant sur ces travaux, le groupe de Bräse publie en 2013 une nouvelle méthode faisant intervenir le réactif de Ruppert-Prakash et une quantité sur-stœchiométrique de cuivre(I), en présence de fluorure de potassium et sans utiliser de ligand (éq. 5).²⁸⁴ Bien que le TMSCF_3 soit une source de CF_3 nucléophile moins stable que le TESCF_3 ,²⁸⁵ il reste beaucoup moins cher (TMSCF_3 : 1,54 €/mmol vs TESCF_3 : 18 €/mmol),²⁸⁶ son utilisation est donc plus économique. Plusieurs exemples de trifluorométhylation en série aromatique et aliphatique ont alors été décrits par Bräse, dont un exemple de trifluorométhylation d'un iodure vinylique *Z*-trisubstitué en série aliphatique sans isomérisation, un des seuls ayant été rapportés dans la littérature, à notre connaissance.

Finalement, le groupe de Buchwald a rapporté le couplage croisé pallado-catalysé de pseudo-halogénures vinyliques cycliques en présence du réactif de Ruppert-Prakash et avec différents complexe de palladium(0) (éq. 6).²⁸⁷ Il souligne cependant que cette réaction ne fonctionne pas sur

des dérivés de configuration Z, et qu'elle conduit, dans le cas de cycles plus grands (> 6 atomes) ou de dérivés acycliques, à la formation de sous-produits de type alcynes, issus de la réaction d'élimination du OTf, ou même d'allènes devenant alors les produits majoritaires.

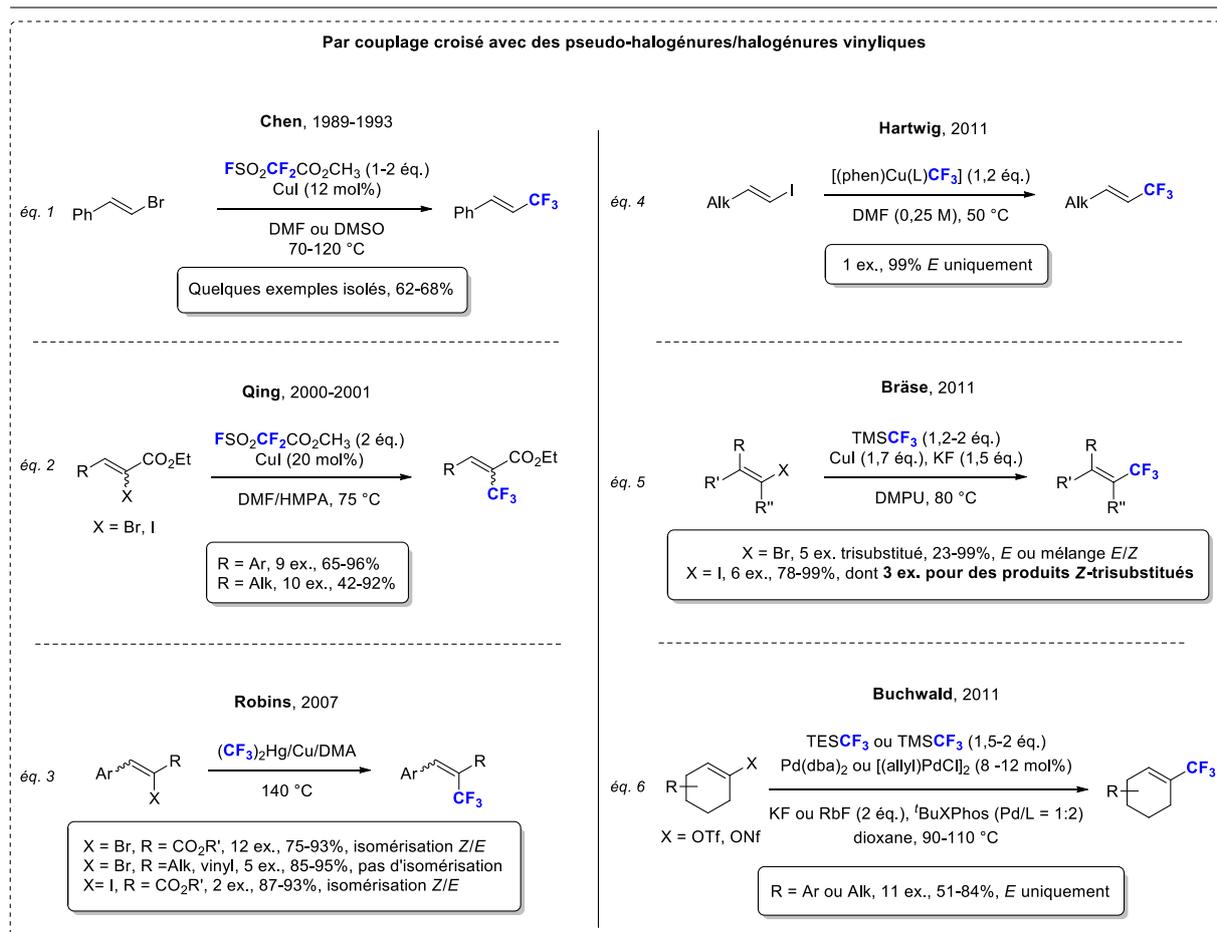
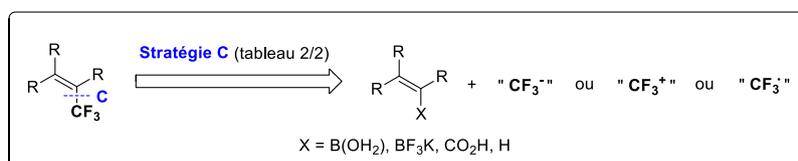


Schéma 74 : Zoom sur les méthodes de couplage croisé s'insérant dans la stratégie C (2/2), et sur lesquelles nos travaux se sont appuyés.

Au vu des faits que énoncés précédemment, les méthodes offrant un accès au motif vinylique trifluorométhylé de configuration Z souffrent de problèmes d'isomérisation ou d'élimination conduisant à la formation de l'alcyne correspondant. Cependant, les méthodes décrites par Chen, Qing, Hartwig et Bräse paraissent particulièrement intéressantes à étudier dans le cadre de notre seconde stratégie de synthèse des mycolactones C8-trifluorométhylées. L'application de ces méthodes à notre synthèse sera développée dans le chapitre suivant.

5. Conclusion

La découverte de WASP et *N*-WASP en tant que cibles protéiques des mycolactones a constitué un véritable tournant dans la direction donnée au projet, en offrant la possibilité d'étudier les interactions du complexe WASP-mycolactones par RMN multinucléaire.

Dans ce contexte, l'introduction d'atomes de fluor sur nos analogues apparaît comme une stratégie de choix en permettant, à la fois, d'obtenir des informations supplémentaires en SAR, et d'offrir un canal d'observation supplémentaire pour étudier l'environnement local du complexe protéine-ligand à travers la RMN ^{19}F . Parmi les différents sites structuraux de nos analogues visés pour l'introduction d'atomes de fluor, la position C8 apparaît comme un excellent compromis. En effet, la trifluorométhylation de cette position permet d'ouvrir la voie à l'étude protéine-ligand par RMN ^{19}F , d'apporter des informations supplémentaires en SAR sur une position reconnue comme importante pour l'activité biologique, et permet le développement de nouvelles méthodes de trifluorométhylation, le tout en conservant la stéréotriade C12', C13' et C15' cruciale pour l'activité cytopathique.

Dans cette optique, deux voies de synthèse ont été mises en place pour l'obtention de mycolactones C8-trifluorométhylées, faisant appel à des étapes de trifluorométhylations d'alcynes vrais, ou à la formation d'un motif trifluorométhyle vinylique *Z* trisubstitué.

Les nombreuses méthodes de trifluorométhylation d'alcynes vrais, et de synthèse du motif vinylique trifluorométhylé présentes dans la littérature, constituent un véritable arsenal pour la synthèse de ces motifs, et témoigne du contexte compétitif dans lequel ce sont déroulés ces travaux. Cependant, très peu de méthodes rapportées dans la littérature permettent un accès facile au motif trifluoroacétylène lorsque celui-ci est substitué par un groupe alkyle. De la même manière, si l'accès au motif trifluorométhyle vinylique *E*-trisubstitué est désormais aisé, les méthodes offrant un accès au motif *Z*-trisubstitué, requis pour nos analogues, souffrent de problèmes sévères d'isomérisation ou d'élimination.

Ces lacunes, constituent un contexte extrêmement favorable pour développer de nouvelles méthodes offrant un accès général aux alcynes trifluorométhylés aliphatiques, et aux oléfines trifluorométhylées de configuration *Z*. Les voies de synthèse envisagées pour l'obtention de nos analogues C8-trifluorométhylés de mycolactones représentent donc une excellente occasion de développer de telles méthodes qui ont fait l'objet d'une grande partie de cette thèse. Les efforts de recherche concernant la synthèse de mycolactones C8-trifluorométhylés, et le développement de nouvelles méthodes de trifluorométhylation, sont décrits dans le chapitre suivant.

Chapitre 4 :

Vers la synthèse d'analogues de mycolactones C8-trifluorométhylés

Chapitre 4 : Vers la synthèse d'analogues de mycolactones C8-trifluorométhylés

Dans l'objectif de mettre au point les deux voies de synthèse présentées dans le chapitre précédent, les travaux se sont concentrés sur la préparation de l'analogue simplifié **256** (Figure 54). En effet, l'analogue C8-desméthylé **150** possédant une affinité pour WASP très proche de celle de la mycolactone A/B naturelle ($IC_{50} = 21,5 \pm 0,7 \mu M$ vs $32,3 \pm 22,1 \mu M$ respectivement), **256** pourrait être un bon modèle pour l'étude des interactions protéine-ligand. Comme évoqué précédemment, l'obtention de ce type d'analogues repose sur la préparation de la macrolactone **195**. Cette dernière pourrait être obtenue de deux façons différentes impliquant chacune une étape clé de trifluorométhylation, d'un alcyne vrai ou d'un halogénure vinylique Z.

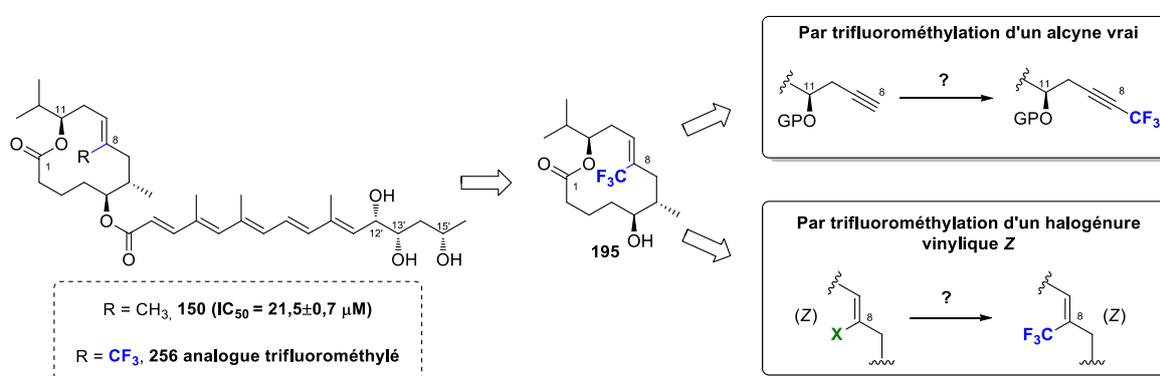


Figure 54 : Principal analogue ciblé et stratégies générales d'obtention de ce dernier.

Les travaux réalisés autour de ces deux voies de synthèse sont présentés dans les paragraphes suivants en commençant par l'approche faisant intervenir la trifluorométhylation d'un alcyne vrai.

1. Vers la synthèse de la macrolactone C8-trifluorométhylée via l'approche par trifluorométhylation d'alcynes vrais

Cette stratégie de synthèse, présentée en chapitre 3, est rappelée en Schéma 75. Ainsi, la macrolactone C8-trifluorométhylée **200b** pourrait être obtenue via trois étapes clés : un couplage croisé permettant de former la liaison C7-C8, une réaction d'hydrométhylation E,β -sélective permettant de contrôler la configuration de la double liaison π C8-C9, et une réaction de trifluorométhylation d'un alcyne vrai aliphatique permettant d'introduire le motif CF₃.

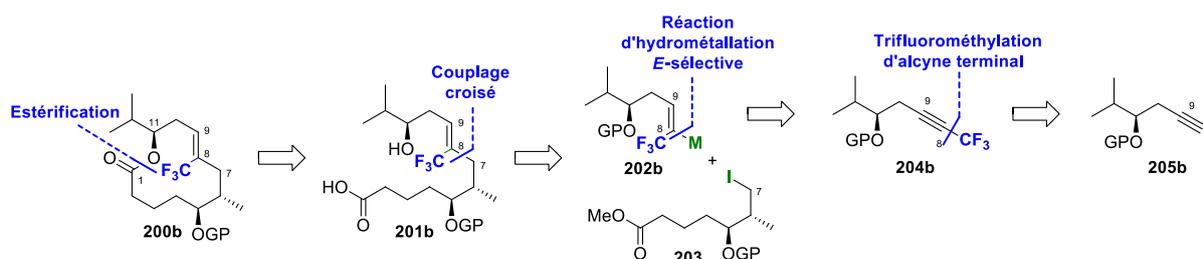


Schéma 75 : Rappel de l'approche par trifluorométhylation d'alcynes vrais.

Les travaux développés pour la mise au point des différentes étapes clés de cette voie de synthèse sont détaillés dans les paragraphes suivants, en commençant par l'étape de trifluorométhylation d'alcynes vrais.

1.1 Mise au point de méthodes de trifluorométhylation

Comme présenté dans le chapitre précédent, s'il existe dans la littérature plusieurs méthodes permettant la trifluorométhylation d'alcynes vrais, ces dernières sont limitées en termes de champ d'application, et n'offrent pas un accès efficace aux alcynes trifluorométhylés aliphatiques. De plus une grande partie de ces méthodes nécessitent une addition lente de l'alkyne pour limiter la formation du sous-produit de Glaser, et/ou font appel à plusieurs étapes. Dans le cadre de la synthèse d'analogues de mycolactones trifluorométhylés, le développement de nouvelles méthodes de trifluorométhylation d'alcynes vrais, ne présentant pas ces limitations, a été étudié.²⁸⁸

Les travaux décrits dans ce manuscrit se sont appuyés sur une méthode de trifluorométhylation d'acétylures de cuivre développée en collaboration avec le Pr. Evano du Laboratoire de Chimie Organique de l'Université Libre de Bruxelles,²⁸⁸ dans un premier temps, puis sur celle rapportée par Qing.²³² Il est important ici de prendre en compte que ces travaux ont été initiés courant 2012, et qu'une partie des méthodes de trifluorométhylation présentées dans le chapitre précédent sont apparues dans la littérature durant le développement de la méthode présentée dans ce manuscrit.

1.1.1 Trifluorométhylation d'acétylures de cuivre

L'étude de la réactivité d'acétylures de cuivre en conditions oxydantes constitue un des intérêts de recherche du groupe dirigé par le Pr. Evano.²⁸⁹ En se basant sur l'expérience acquise dans ce domaine, ce dernier a développé une méthode de trifluorométhylation d'acétylures de cuivre impliquant l'utilisation du réactif de Ruppert-Prakash (**Schéma 76**).²⁸⁸

Dans un premier temps, les acétylures de cuivre sont préparés par réaction avec un excès d'iodure de cuivre(I) dans un mélange hydroxyde d'ammonium concentré/éthanol, ou par réaction avec une quantité stœchiométrique d'iodure de cuivre(I) dans le DMF, en présence de carbonate de potassium. L'acétylure de cuivre ainsi formé précipite dans le milieu réactionnel sous forme d'une fine poudre jaune. Cette procédure, pratique et relativement simple à mettre en œuvre, présente l'avantage d'être facilement réalisable sur une échelle multigramme. De plus, les dérivés cuivrés formés sont très stables, même en présence d'air, et peuvent donc être facilement stockés. Lorsqu'ils sont traités avec un excès de réactif de Ruppert-Prakash, en présence de TMEDA, et sous atmosphère d'oxygène, les acétylures de cuivre préparés conduisent alors à l'alkyne trifluorométhylé correspondant.

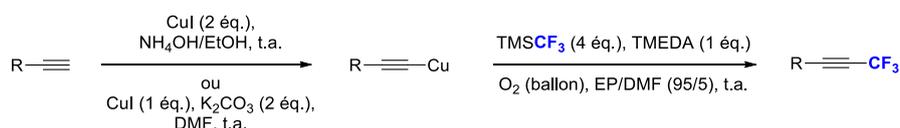


Schéma 76 : Méthode développée par le Pr. Evano.²⁸⁸

Ces conditions de trifluorométhylation présentent l'avantage d'éviter l'utilisation de fluorure de potassium pour activer le réactif de Ruppert-Prakash et d'avoir lieu à température ambiante. De plus, cette méthode ne nécessite aucune précaution particulière, ce qui souligne encore une fois sa simplicité de mise en œuvre.

Si cette méthode apparaît comme particulièrement séduisante pour la synthèse d'alcynes trifluorométhylés, quelques considérations sont toutefois à prendre en compte. Premièrement, la formation minoritaire du diyne issu du couplage de Glaser-Hay est détectée en fin de réaction, justifiant l'utilisation d'un excès de Ruppert-Prakash pour en minimiser la quantité. D'autre part, le groupe d'Evano a noté que la réaction est plus efficace dans le toluène, cependant la haute volatilité des alcynes trifluorométhylés n'est pas compatible avec l'utilisation d'un solvant à haut point d'ébullition.²⁸⁸ D'un point de vue mécanistique, alors que la plupart des méthodes rapportées dans la littérature font intervenir la préformation d'un complexe de type CuCF_3 avant addition de l'alcyne (voir **Schéma 69**, chapitre 3), l'ordre des étapes élémentaires est inversé dans ce processus. Ce fait appuie l'hypothèse que la coordination de l'anion CF_3^- sur l'atome de cuivre, avant addition de l'alcyne, n'est pas nécessaire pour conduire à un couplage propre.²⁸⁸

1.1.1.1 Evaluation de la procédure d'Evano

Dans un premier temps, nous avons évalué cette méthode sur différents substrats facilement accessibles en séries aryl- et alkyl-alcyne (**Schéma 77**)²⁹⁰. Si cette procédure s'avère relativement efficace dans le cas d'alcynes aromatiques,²⁸⁸ les résultats obtenus avec des composés aliphatiques sont beaucoup plus mitigés, notamment sur l'étape de formation de l'acétylure de cuivre. L'obtention des alcynes trifluorométhylés **260** et **261** démontre toutefois que la méthode tolère les groupements protecteurs acido-labiles tels que le THP ou les groupes protecteurs de type éther silylé, incompatibles avec les méthodes ayant recouru à l'utilisation d'anion fluorures.

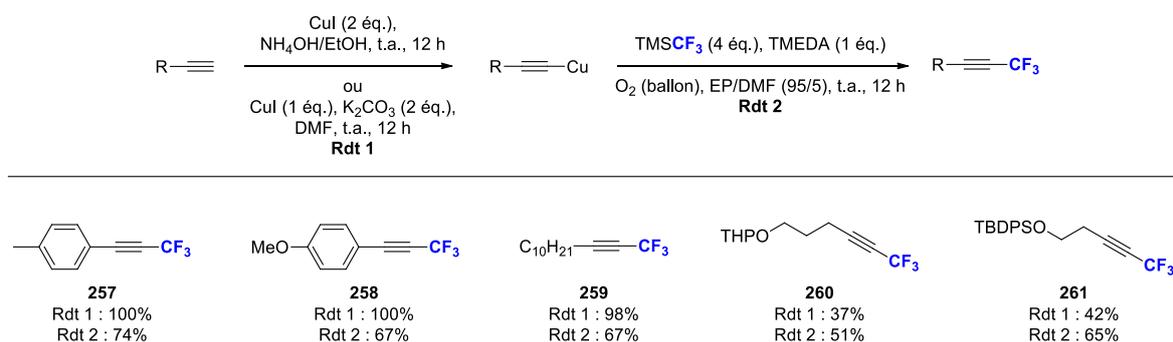


Schéma 77 : Evaluation de la méthode d'Evano.

Désireux d'adapter cette méthode aux alcynes aliphatiques, tout en conservant les avantages précités, nous avons criblé de nouvelles conditions réactionnelles.

1.1.1.2 Criblage de nouvelles conditions pour l'étape de trifluorométhylation

Les paramètres criblés incluent l'utilisation de différents ligands, solvants, températures et concentrations, ainsi que l'utilisation d'additifs pour limiter la formation du sous-produit de Glaser. Parmi les substrats synthétisés précédemment, le dodécyne s'est révélé être un bon substrat modèle. En effet, ce dernier est aliphatique, l'acétylure de cuivre correspondant est obtenu avec de très bons rendements, et la masse molaire de son homologue trifluorométhylé est suffisamment élevée pour permettre de s'affranchir de tout problème de volatilité.

Les travaux se sont tout d'abord concentrés sur le criblage de nouveaux ligands, incluant des composés de type pyridine, imidazole ou pyrimidine, ces derniers étant connus pour être de bons

ligands du cuivre (**Schéma 78**).¹⁴⁰ Un test de référence est alors réalisé avec la TMEDA, conduisant à la formation du produit désiré **259** avec 61% de rendement, et de seulement 15% de produit d'homocouplage **263** (entrée 1). La phénanthroline, ligand utilisé par Qing,^{232,234,235} conduit elle aussi au produit désiré, mais avec un rendement diminué de 47% et un ratio CF₃/Diyne de 77 : 23 (entrée 2). De façon intéressante, le 2-méthylimidazole délivre le produit désiré **259** avec un bon rendement et une sélectivité similaire à celle observée avec la phénanthroline (entrée 3). Finalement, la pyridine (entrée 4), les dérivés de pyrimidine (entrées 5 à 12), les imidazoles plus encombrés (entrées 13 et 14), et l'utilisation d'un dérivé de bipyridine (entrée 15) ne conduisent, dans les meilleurs cas, qu'à des traces de produit trifluorométhylé.

$$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu} \xrightarrow[\text{O}_2 \text{ (ballon), EP/DMF (95/5), }^b \text{ t.a., 12 h}]{\text{TMSCF}_3 \text{ (4 \u00e9q.), Ligand (X \u00e9q.)}^a} \text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3 + \text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{10}\text{H}_{21}$$

262 **259** **263**

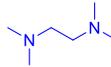
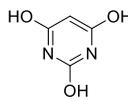
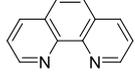
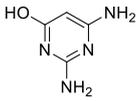
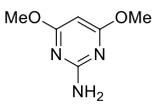
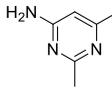
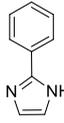
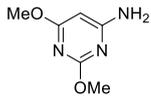
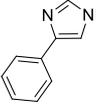
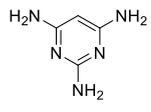
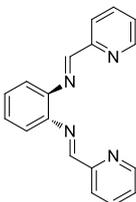
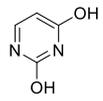
Entr\u00e9e	Ligand	Rendement ^c	Ratio CF ₃ /Diyne ^d		Entr\u00e9e	Ligand	Rendement ^c	Ratio CF ₃ /Diyne ^d
1		61%	85:15		9		/	/
2		47%	77:23		10		/	/
3		56%	72:28		11		/	/
4		2%	32:68		12		/	/
5		< 1%	/		13		< 1%	/
6		/	/		14		< 1%	/
7		/	/		15		2%	/
8		/	/					

Schéma 78 : Ligands criblés. ^a 1 \u00e9q. pour les ligands bidentates et 2 \u00e9q. pour les ligands monodentates. ^b Concentration standard du substrat : 0,25 M ^c Rendements d\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹⁹F en utilisant le 1-chloro-2-iodo-4-(trifluorom\u00e9thyl)benz\u00e8ne en r\u00e9f\u00e9rence interne. ^d Ratios CF₃/Diyne d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel.

Au vu des r\u00e9sultats int\u00e9ressants obtenus avec le 2-m\u00e9thylimidazole, ce dernier a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 en tant que r\u00e9f\u00e9rence pour la suite du criblage.

Afin de remplacer le mélange volatile d'éther de pétrole/DMF, différents solvants ou mélange de solvants ont été étudiés, ainsi que l'utilisation d'additifs pour modifier la polarité du solvant et/ou limiter la formation du diyne (**Schéma 79**). Les résultats de référence avec le 2-méthylimidazole sont rappelés en entrée 1. La dilution par deux de la concentration en substrat conduit à des résultats similaires, avec toutefois une légère diminution du rendement (entrée 2). De façon surprenante, l'utilisation de toluène délivre le produit trifluorométhylé **259** avec un rendement très inférieur à ceux obtenus avec le système de référence (entrée 3). La présence d'un solvant fluoré ne semble pas influencer la formation du produit d'homocouplage **263**, mais délivre des rendements moins satisfaisants (entrées 4 et 5). Alors que l'emploi d'un liquide ionique résulte en une chute dramatique du rendement et de la sélectivité CF₃/Diyne (entrée 6), l'addition de bromure de tétrabutylammonium ne semble influencer que très légèrement ces paramètres, et est donc bien tolérée (entrée 7). Finalement l'utilisation d'alcynes plus ou moins encombrés, pour stabiliser l'acétylure de cuivre,²⁹¹ et donc défavoriser la formation du produit d'homocouplage **263**, ne modifient que faiblement le rendement et la sélectivité de la réaction (entrées 8 et 9).

$$\begin{array}{ccc}
 \text{C}_{10}\text{H}_{21}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu} & \xrightarrow[\text{O}_2 \text{ (ballon), solvant,}^a \text{ t.a., 12 h}]{\text{TMSCF}_3 \text{ (4 \u00e9q.), 2-Me-imidazole (1 \u00e9q.)}} & \text{C}_{10}\text{H}_{21}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CF}_3 + \text{C}_{10}\text{H}_{21}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_{10}\text{H}_{21} \\
 \mathbf{262} & & \mathbf{259} \qquad \qquad \qquad \mathbf{263}
 \end{array}$$

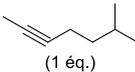
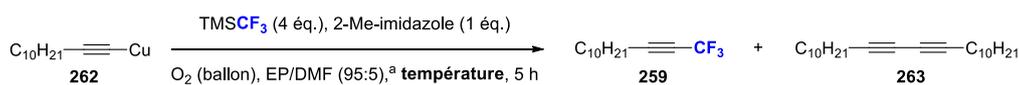
Entr\u00e9e	Solvant	Additif	Rendement ^b	Ratio CF ₃ /Diyne ^c
1	EP/DMF (95:5)	/	56%	72:28
2	EP/DMF (95:5), 0,5 M	/	50%	76:24
3	Tolu\u00e8ne	/	24%	68:32
4	EP/trifluorotolu\u00e8ne (1:1)	/	50%	74:26
5	EP/trifluorotolu\u00e8ne/DMF (45:45:10)	/	38%	77:23
6	EP/1-butyl-3-m\u00e9thylimidazolium d'hexafluorophosphate (90:10)	/	3%	36:64
7	EP/DMF (95:5)	Bu ₄ NBr	51%	73:27
8	EP/DMF (95:5)	 (1 \u00e9q.)	42%	75:25
9	EP/DMF (95:5)	Ph-C≡C- (2 \u00e9q.)	50%	80:20

Schéma 79 : Solvants et additifs criblés. ^a Concentration standard du substrat 0,25 M. ^b Rendements d\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹⁹F en utilisant le 1-chloro-2-iodo-4-(trifluorom\u00e9thyl)benz\u00e8ne en r\u00e9f\u00e9rence interne. ^c Ratios CF₃/Diyne d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel.

Le dernier param\u00e8tre \u00e9tudi\u00e9 est l'influence de la temp\u00e9rature, ce dernier \u00e9tant crucial puisqu'il permet g\u00e9n\u00e9ralement de r\u00e9guler la s\u00e9lectivit\u00e9 d'une r\u00e9action (**Sch\u00e9ma 80**). Les conditions de r\u00e9f\u00e9rence sont \u00e0 nouveau rappel\u00e9es en entr\u00e9e 1. De fa\u00e7on tout \u00e0 fait surprenante, ni la diminution, ni l'augmentation de la temp\u00e9rature de r\u00e9action n'ont conduit \u00e0 une am\u00e9lioration de la s\u00e9lectivit\u00e9 CF₃/Diyne (entr\u00e9es 2 et 3). Dans les deux cas, le produit d\u00e9sir\u00e9 **259** est obtenu avec un faible rendement, et le produit d'homocouplage **263** jusqu'ici limit\u00e9 se retrouve produit majoritaire.



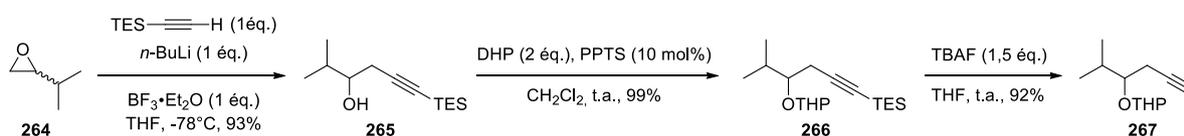
Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature	Rendement ^b	Ratio CF ₃ /Diyne ^c
1	t.a.	56%	72:28
2	-10 °C	14%	42:58
3	60 °C	3%	40:60

Sch\u00e9ma 80 : Temp\u00e9ratures cribl\u00e9es. ^a Concentration standard du substrat 0,25 M. ^b Rendements d\u00e9termin\u00e9s par RMN ¹⁹F en utilisant le 1-chloro-2-iodo-4-(trifluorom\u00e9thyl)benz\u00e8ne en r\u00e9f\u00e9rence interne. ^c Ratios CF₃/Diyne d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel.

Bien qu'aucune des conditions cribl\u00e9es n'ait donn\u00e9 de meilleurs r\u00e9sultats que le syst\u00e8me de d\u00e9part, ces diff\u00e9rentes manipulations restent tr\u00e8s informatives sur les tendances de la r\u00e9action.

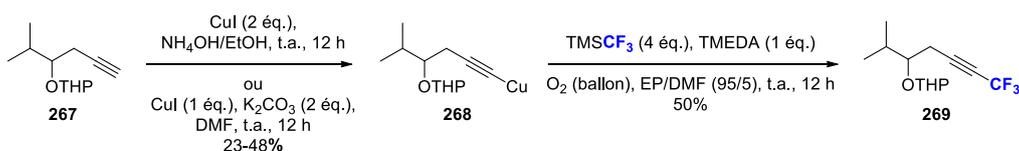
1.1.1.3 Application de la m\u00e9thode \u00e0 un substrat mod\u00e8le

Gardant en t\u00eate l'objectif premier de la synth\u00e8se d'analogues de mycolactones fluor\u00e9s, le substrat mod\u00e8le rac\u00e9mique **267** pr\u00e9sentant la structure requise pour la synth\u00e8se de la macrolactone C8-trifluorom\u00e9thyl\u00e9e, a \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9 (**Sch\u00e9ma 81**). L'\u00e9poxyde rac\u00e9mique **264** est ouvert par le tri\u00e9thylsilylac\u00e9tylure de lithium, g\u00e9n\u00e9r\u00e9 *in situ*, dans les conditions d\u00e9crites par Hughes²⁹² pour conduire \u00e0 l'alcyne **265**. Le groupe de Hughes propose d'ailleurs une synth\u00e8se \u00e9nantio pure pour ce type de substrats \u00e0 partir d'acides amin\u00e9s.²⁹² La fonction alcool lib\u00e9r\u00e9e est prot\u00e9g\u00e9e par un groupe THP suivant le protocole de Parrain,²⁹³ puis le groupe tri\u00e9thylsilyle est \u00e9limin\u00e9 par action du fluorure de t\u00e9trabutylammonium, d\u00e9livrant l'alcyne terminal **267**.



Sch\u00e9ma 81 : Synth\u00e8se du substrat rac\u00e9mique **267**.

Une premi\u00e8re r\u00e9action de trifluorom\u00e9thylation est alors r\u00e9alis\u00e9e sur ce substrat dans les conditions d\u00e9crites par Evano (**Sch\u00e9ma 82**).²⁸⁸ Les deux protocoles de pr\u00e9paration de l'ac\u00e9tylure de cuivre ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9s conduisant \u00e0 la formation de **268** sous forme d'un solide pr\u00e9cipitant dans le milieu r\u00e9actionnel, avec des rendements variables oscillants entre 23-48%. Le sel de cuivre **268** isol\u00e9 a ensuite \u00e9t\u00e9 engag\u00e9 en trifluorom\u00e9thylation, d\u00e9livrant le produit d\u00e9sir\u00e9 **269** avec un rendement mod\u00e9r\u00e9 de 50%.



Sch\u00e9ma 82 : R\u00e9action de trifluorom\u00e9thylation sur le substrat **267** dans les conditions d'Evano.

Dans l'objectif d'améliorer l'étape limitante de formation de l'acétylure de cuivre, différentes conditions et procédures ont été criblées sur le substrat **267** (Schéma 83).^{294,295} Les conditions ayant donné le meilleur rendement lors des manipulations précédentes sont rappelées en entrée 1. Il est important de prendre en compte que la présence de cuivre sur la molécule **268**, complique les analyses RMN du brut réactionnel, et empêche l'obtention d'informations précises sur la composition du mélange. L'utilisation de chlorure de cuivre(I) conduit à un mélange complexe des produits **268** et **270**, ainsi qu'à la déprotection partielle du groupement THP (entrée 2). L'augmentation de la température de réaction favorise la formation du produit d'homocouplage **270** qui devient alors majoritaire (entrée 3). Finalement, d'autres procédures de synthèse des alcétylures de cuivre ont été testées (entrées 4 et 5). La procédure décrite par Castro,²⁹⁴ reposant sur la formation *in situ* de sels de cuivre(I) ammoniacaux de type $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2^+$, ne donne lieu à aucune réaction. Au contraire, la procédure de Lipshutz,²⁹⁵ faisant intervenir un acétylure de lithium, délivre le produit désiré avec 70% de rendement.

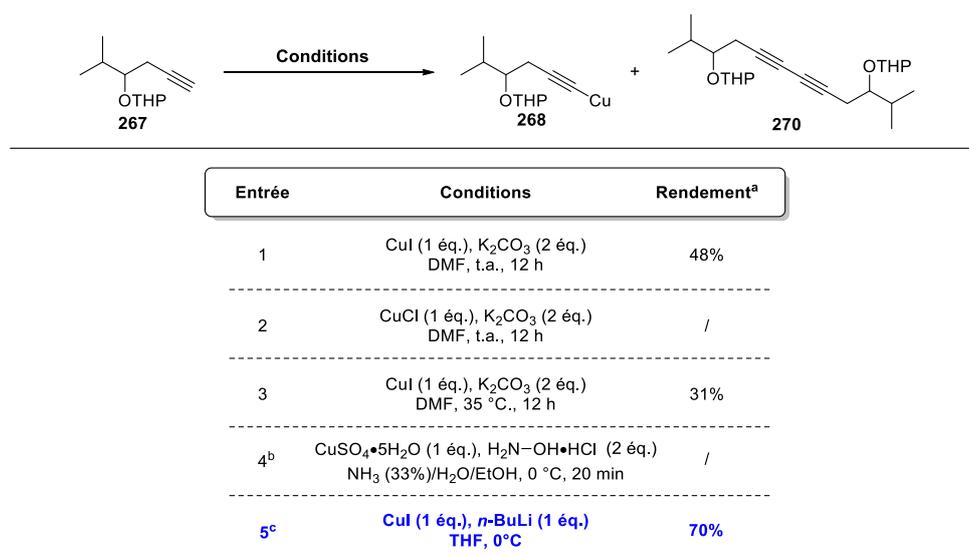


Schéma 83 : Conditions criblées pour la formation de l'acétylure de cuivre **268**. ^a Rendements isolés. ^b Procédure de Castro.²⁹⁴ ^c Procédure de Lipshutz.²⁹⁵

De façon surprenante, les traitements aqueux de ces différentes manipulations ont mis en évidence la formation d'un précipité jaune correspondant à l'acétylure de cuivre **268**. Il est important de noter que la formation du précipité est accrue lors de l'utilisation de solvants d'extraction apolaires. Cette observation indique que l'acétylure de cuivre formé est partiellement soluble dans des solvants polaires tels que le DMF, ce qui est particulièrement surprenant compte tenu de la structure polymérique particulière des acétylures de cuivre.²⁹⁶ En effet, à travers la détermination structurale de divers acétylures de cuivre, le groupe de Che a démontré que ces derniers pouvaient adopter des structures variées, incluant des assemblages de type caténane, des chaînes monodimensionnelles, et bidimensionnelles. Ces structures dépendent alors des propriétés électroniques et stériques des ligands $\text{RC}\equiv\text{C}$, des interactions métal-métal, et de l'assemblage supramoléculaire associé aux ligands alkyles ou aryles $\text{RC}\equiv\text{C}$. La **Figure 55** représente la structure « zig-zag » adoptée par le propylacétylure de cuivre $n\text{-PrC}\equiv\text{C-Cu}$, dans laquelle des sous-unités élémentaires Cu_4 sont connectées entre elles par des modes de coordination de type $\mu, \eta^{1,2}$ et $\mu_3, \eta^{1,1,2}$. Ces structures polymériques confèrent aux acétylures de cuivre des propriétés particulières telles qu'une forte stabilité, une faible réactivité, et une très faible solubilité générale. La solubilité partielle observée sur le substrat **268**, affectant profondément sa réactivité, pourrait donc être due à l'absence de ce type de structure stabilisante chez ce substrat. Ce phénomène pourrait également expliquer les faibles rendements obtenus lors de l'étape de formation des acétylures de cuivre sur les composés aliphatiques présentés en **Schéma 77**.

Cependant cette remarque est à nuancer avec le succès rencontré par la même méthode sur les dérivés aromatiques et sur le dodécyne.

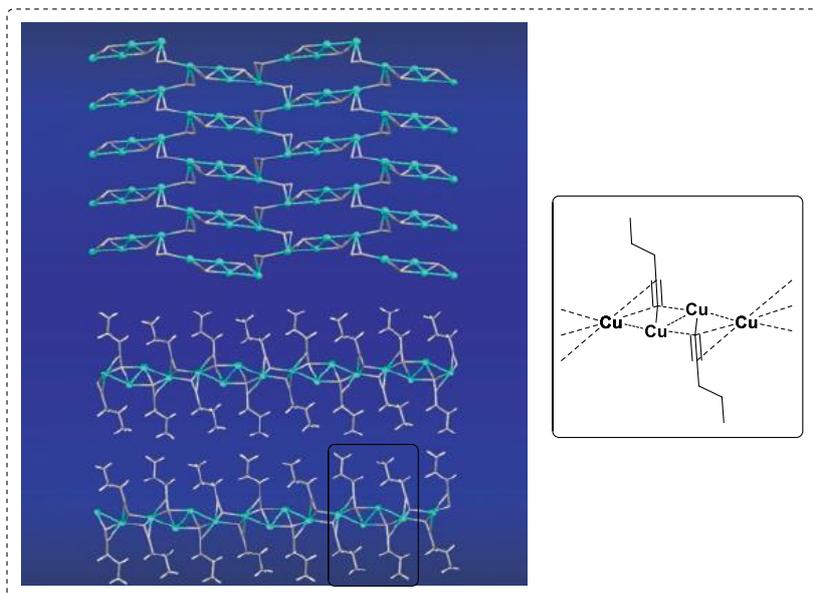
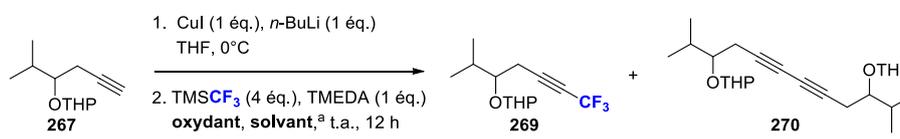


Figure 55 : Structure polymérique du propylacétylure de cuivre $n\text{-PrC}\equiv\text{C-Cu}$ montrant les modes de coordination $\mu,\eta^{1,2}$ et $\mu_3,\eta^{1,1,2}$ présents dans le motif Cu_4 récurrent.²⁹⁶ En bas : vue de profil de la structure polymérique de $n\text{-PrC}\equiv\text{C-Cu}$. Encadré : Représentation schématique du motif Cu_4 récurrent. Figure adaptée de la réf. 296 avec permission. Copyright 2005 – *Chemistry A European Journal*.

Afin de s'affranchir de ce problème de solubilité partielle, et de contrôler la réactivité de l'acétylure de cuivre intermédiaire, des réactions de trifluorométhylation monotope ont été réalisées dans le but de piéger ce dernier sans l'isoler (**Schéma 84**). Dans un premier temps, l'acétylure de cuivre est préparé selon la procédure de Lipshutz, puis le THF est pipeté, remplacé par un mélange hexane/DMF (95 : 5), et les réactifs de trifluorométhylation sont ajoutés au milieu réactionnel (entrée 1). Le produit désiré **269** est alors obtenu avec 17% de rendement et une sélectivité en faveur du produit d'homocouplage **270**. Afin de limiter la formation de ce sous-produit, la manipulation a été effectuée une seconde fois en utilisant l'oxygène de l'air comme oxydant, ces conditions étant plus douces que l'oxygène pur. Bien qu'elle n'apporte pas spécialement d'amélioration en termes de rendement ou de sélectivité, cette modification démontre que la présence d'air est suffisante pour la réaction. Cet échange permet alors de diminuer les risques liés à l'utilisation d'oxygène en présence de solvants volatils, et a donc été conservé pour la suite des études de trifluorométhylation.



Entrée	Oxydant	Solvant	Rendement ^b	Ratio $\text{CF}_3/\text{Diène}^c$
1	O_2 (ballon)	Hexane/DMF (95:5)	17%	37:63
2	air (ballon)	EP/DMF (95:5)	20%	33:67

Schéma 84 : Réactions de trifluorométhylation sur **267** sans isoler l'acétylure de cuivre intermédiaire. ^a Concentration standard du substrat à 0,25 M. ^b Rendements isolés. ^c Ratio $\text{CF}_3/\text{Diène}$ déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel.

Au vu des résultats obtenus sans isoler le sel de cuivre intermédiaire, nos travaux se sont orientés vers la trifluorométhylation directe d'alcynes terminaux. Afin de simplifier les analyses RMN du mélange réactionnel, le groupe protecteur THP, introduisant un centre stéréogène supplémentaire et conduisant donc à la formation de diastéréoisomères, a été remplacé par un groupe PMB.

1.1.2 Trifluorométhylation d'alcynes vrais

L'intermédiaire **265**, synthétisé précédemment, est alors protégé par un groupe PMB selon la procédure décrite par Schreiber (**Schéma 85**).²⁹⁷ L'éther de *para*-méthoxybenzyle **271** est obtenu avec 53% de rendement, et de façon surprenante, le produit **272**, issu de la déprotection du groupe triéthylsilyl, est également isolé avec 21% de rendement. Ce mélange est ensuite soumis au TBAF pour compléter la réaction de déprotection de la fonction alcyne, conduisant ainsi à l'alcyne terminal **272**, utilisé pour la suite de l'optimisation de la méthode de trifluorométhylation.

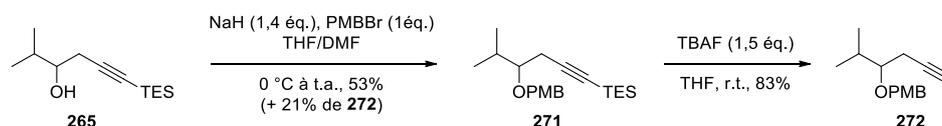


Schéma 85 : Protection du substrat **265** par un groupe PMB.

Suite à la nouvelle approche de trifluorométhylation directe adoptée, et aux résultats obtenus avec la procédure de Lipshutz dans ces conditions, l'utilisation du système $\text{CuI}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{TMEDA}$ apparaît comme particulièrement adaptée. En effet, Prakash a rapporté l'utilisation du K_2CO_3 en tant que catalyseur lors de la trifluorométhylation de cétones utilisant le TMSCF_3 .²⁹⁸ Deux mécanismes possibles ont alors été proposés pour expliquer le rôle catalytique du carbonate de potassium (**Schéma 86**). Dans la voie **A**, un seul centre anionique du catalyseur est impliqué dans l'attaque du TMSCF_3 pour former les intermédiaires pentavalent **274** et hexavalent **275** en équilibre. Ces derniers peuvent alors subir l'attaque du composé carbonylé pour former un second jeu d'intermédiaires **277** et **278**, qui peuvent se décomposer pour conduire au produit désiré et reformer le catalyseur. Dans la voie alternative **B**, les deux centres anioniques du catalyseur peuvent attaquer simultanément deux molécules de TMSCF_3 , pour donner l'intermédiaire **273** possédant une double structure trigonale bipyramidale. Ce dernier peut ensuite réagir avec un dérivé carbonylé pour former l'intermédiaire **276**, duquel est issu le produit trifluorométhylé avec régénération du catalyseur.

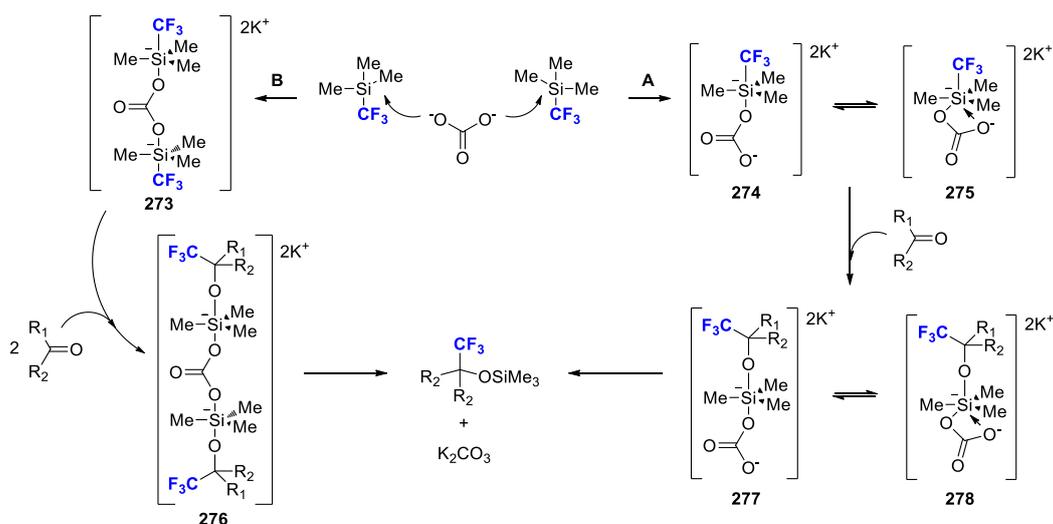


Schéma 86 : Mécanismes postulés par Prakash pour la synthèse d'alcools trifluorométhylés utilisant le K_2CO_3 en tant que catalyseur.²⁹⁸ Schéma adapté de la réf 298 avec permission. Copyright 2006 – *Journal of Organic Chemistry*.

En s'appuyant sur ces considérations, des réactions de trifluorométhylation ont été réalisées en utilisant les conditions décrites par Evano,²⁸⁸ sans isoler l'intermédiaire cuivré (**Schéma 87**). L'acétylure de cuivre est préformé *in situ* pendant 12 h, puis les réactifs de trifluorométhylation sont ajoutés au milieu réactionnel (entrée 1). Le produit trifluorométhylé **279** est alors obtenu avec un faible rendement et une sélectivité en faveur du sous-produit de Glaser-Hay **280**. La réaction est réalisée une seconde fois en ajoutant tous les réactifs dès le début de la réaction (réaction monotope, entrée 2). Le ratio CF₃/Diyne s'inverse alors en faveur de **279** qui est obtenu avec un rendement modeste de 38%.

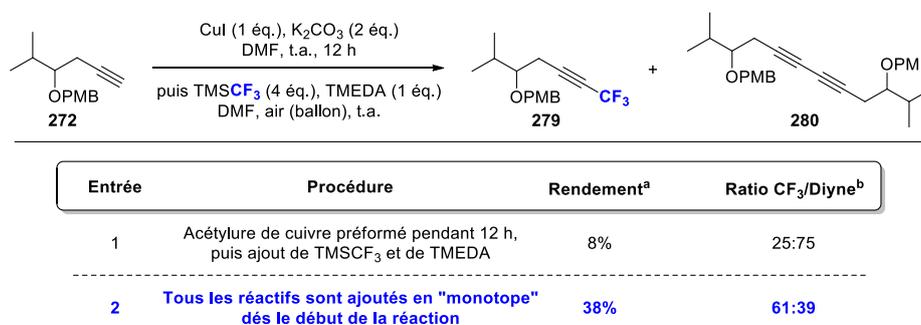


Schéma 87 : Réactions de trifluorométhylation monotope sur le substrat **272**. ^a Rendement isolés. ^b Ratio CF₃/Diyne déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel.

Suite aux résultats prometteurs obtenus en mode monotopie (entrée 2), nos recherches se sont concentrées sur l'étude de la formation des espèces fluorées, impliquées dans la réaction, par RMN ¹⁹F. Une meilleure compréhension des espèces actives mises en jeu est cruciale pour améliorer la sélectivité de notre méthode. Cette étude a été réalisée en collaboration avec le Dr. Didier Le Nouën du laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique de l'Université de Haute Alsace.

1.1.2.1 Etude de la formation du complexe actif

Au même titre que le développement de nouveaux réactifs de trifluorométhylation, de nombreuses études de complexes de cuivre trifluorométhylés ont été rapportées dans la littérature. Les travaux pionniers menés par le groupe de Burton ont permis de caractériser le complexe de cuivre(I) CuCF₃, capable de trifluorométhyliser des halogénures d'aryles, en RMN ¹⁹F sous forme d'un singulet à -28,8 ppm dans le DMF.²⁹⁹ Ces études démontrent également que ce complexe se décompose lorsqu'il est en solution dans le DMF à température ambiante, pour former deux autres espèces de type CuCF₃. Ces travaux pionniers ont ouvert la voie à d'autres investigations, ayant établi la nature de ces espèces cuivrées définies alors comme les complexes [Cu(CF₃)₂]⁻ et [Cu(CF₃)₄]⁻, tous deux également actifs vis-à-vis des réactions de trifluorométhylation.^{300,301} Il est important de noter que l'origine du complexe [Cu(CF₃)₄]⁻, stable jusqu'à 110 °C, a été attribuée à l'oxydation du complexe [Cu(CF₃)₂]⁻, l'oxygène de l'air étant suffisant pour amorcer ce processus. D'autre part, les complexes [Cu(CF₃)₂]⁻ et [Cu(CF₃)₄]⁻ ont été caractérisés en RMN ¹⁹F dans le DMF sous la forme d'un singulet à -32,3 et -35,5 ppm respectivement.^{299,300}

Suite à ces travaux, le groupe de Hartwig²⁸² a isolé et caractérisé le complexe de cuivre CuCF₃, ligandé à la phénanthroline [(phen)CuCF₃] **224**, impliqué dans la réaction de trifluorométhylation de Qing (**Figure 56**).²³² Ce complexe [(phen)CuCF₃], ainsi que sa forme ionique [(phen)₂Cu][Cu(CF₃)₂] en équilibre, ont tous deux été caractérisés en RMN ¹⁹F dans le DMF à -22,6 et -30,8 ppm respectivement. De façon similaire, le groupe de Grushin a également isolé et caractérisé d'autres complexes de type CuCF₃ qui seront présentés dans la section 2.4 de ce chapitre.³⁰²



Hartwig : [(phen)CuCF₃] 224

Figure 56 : Complexe caractérisé par Hartwig.

D'autre part, en s'appuyant sur les travaux pionniers des groupes de Shono³⁰³ et Normant,²⁴⁴ Grushin a également rapporté la préparation de l'espèce CuCF₃, impliquant un complexe [K(DMF)][Cu(O^tBu)₂], à partir de chlorure de cuivre(I), de *tert*-butanolate de potassium et de fluoroforme (**Schéma 88**, éq. 1).³⁰⁴ Durant cette étude, il souligne l'implication d'halogénures de cuivre(I) dans la décomposition du complexe CuCF₃ et propose deux mécanismes possibles pour cette décomposition (**Voie A** éq. 2 et **voie B** éq. 3). La voie A fait intervenir la coordination de l'halogénure de cuivre CuX sur l'atome de cuivre de l'espèce CuCF₃ déficiente en ligand, conduisant à la formation d'un pont halogénure entre les deux métaux. Cet intermédiaire subit alors une α -élimination d'un atome de fluor, cette dernière étant facilitée par une liaison hydrogène sur l'atome de fluor partant. Dans la voie B, l'halogénure de cuivre agit plutôt comme un acide de Lewis, ces derniers étant connus pour promouvoir l' α -élimination de dérivés trifluorométhylés de métaux.³⁰⁵ Cette α -élimination implique probablement une molécule de fluorure d'hydrogène tel que présenté en éq. 3. A noter que, comme le présente Grushin, les structures représentées en **Schéma 88** n'ont pour but que d'illustrer le concept général des deux possibilités mécanistiques.

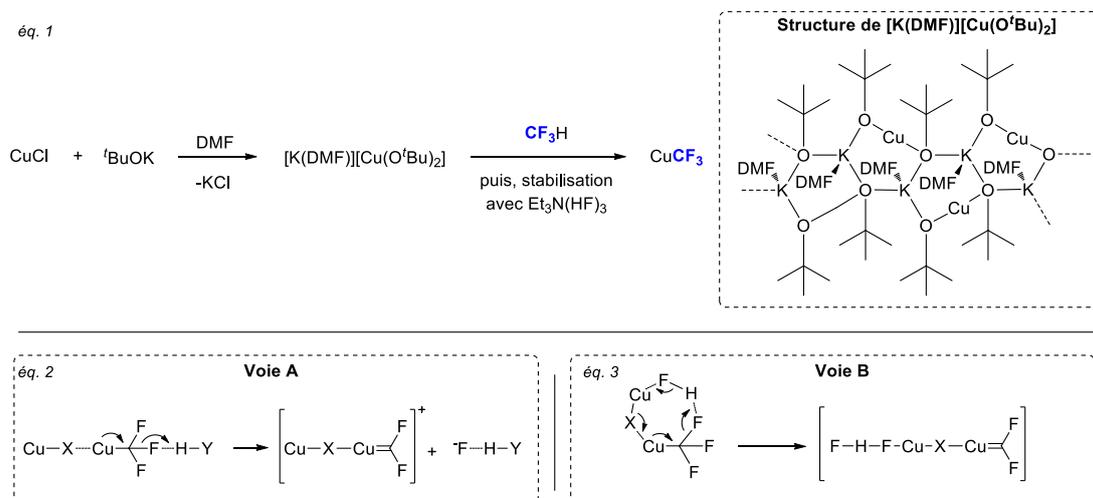


Schéma 88 : Préparation de CuCF₃ via le fluoroforme (éq. 1) et mécanismes possibles de décomposition de l'espèce CuCF₃ induite par un halogénure de cuivre(I) (éqs. 2 et 3). Schéma adapté de la réf. 304b avec permission. Copyright 2011 – *Journal of the American Chemical Society*.

En se basant sur ces données de la littérature, nous avons suivi l'évolution des complexes fluorés impliqués dans la réaction de trifluorométhylation par RMN ¹⁹F. Les résultats obtenus lors de cette étude sont présentés en **Figure 57**. Les conditions de trifluorométhylation développée précédemment (voir **Schéma 87**, entrée 2) ont été reproduites en tube RMN, en l'absence de substrat, et en utilisant le trifluorotoluène en guise de référence interne. Par opposition avec les manipulations précédentes réalisées dans des ballons, l'absence d'une agitation permanente lors de manipulations en tubes RMN, peut avoir une influence non négligeable sur la vitesse d'évolution des différentes espèces. Cependant, ce premier modèle d'étude permet de visualiser facilement l'évolution des espèces fluorées au cours du temps. Afin de servir de référence, un spectre RMN ¹⁹F du milieu réactionnel a été réalisé immédiatement après ajout de TMSF₃ (s, -67.6 ppm) (1). Ce dernier a permis de mettre en évidence

la formation d'une espèce fluorée non identifiée (s, -86,8 ppm) et de fluoroforme (d, -80,3 ppm) dès le début de la réaction (1). Après seulement 10 minutes de réaction, l'apparition de deux singulets à -31,7 et -34,9 ppm est observée, ces derniers ayant été attribués aux complexes $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]^-$ et $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_4]^-$ respectivement (2).²⁹⁹⁻³⁰¹ Des spectres RMN¹⁹F réalisés après 30 min, 1 h et 2 jours de réaction montrent que les deux complexes $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]^-$ et $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_4]^-$ sont relativement stables au cours du temps (3 à 5). La disparition de l'espèce $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]^-$ observée après 30 min a été attribuée à son oxydation en $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_4]^-$ par l'oxygène de l'air (3), et les espèces fluorées non-identifiées apparaissant après 2 jours sont probablement issues de la décomposition des complexes de cuivre trifluorométhylés. Outre l'identification des complexes de cuivre impliqués dans la réaction, cette étude a démontré qu'ils étaient stables sur une période relativement longue, mettant en évidence l'importance d'optimiser le paramètre « temps de réaction ». De plus, la formation de plusieurs espèces fluorées sur une longue période indique qu'un temps de préformation trop long des complexes actifs n'est pas optimal.

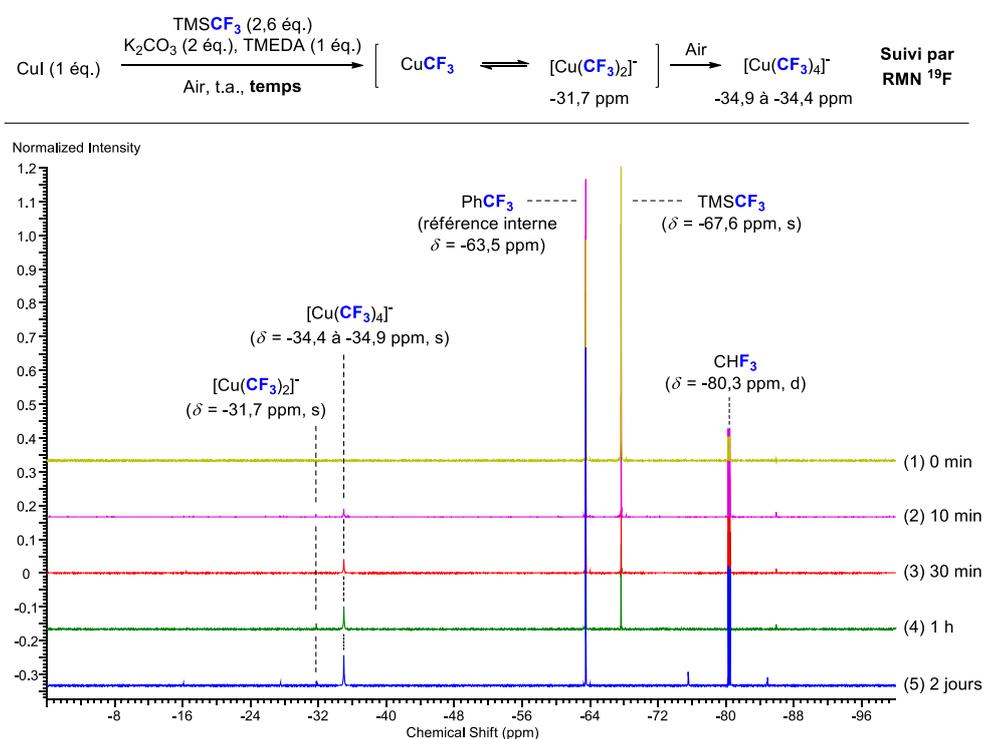


Figure 57 : Suivi de la formation des espèces fluorées, dans les conditions de trifluorométhylation, par RMN ¹⁹F. Etude réalisée en collaboration avec le Dr. Didier Le Nouën.

Deux réactions de contrôle ont été réalisées afin d'évaluer l'influence de la présence d'eau dans le milieu réactionnel vis-à-vis de la stabilité du TMSCF₃ et des complexes actifs (**Figure 58**). Dans un premier temps, la manipulation est reproduite en conditions strictement anhydres (1). Le CuI et le K₂CO₃ ont été préalablement séchés (100°C, sous vide), et la TMEDA distillée sur CaH₂ juste avant utilisation. Un spectre RMN réalisé 10 minutes après le début de la réaction montre une faible consommation du réactif de Ruppert-Prakash, et seule l'espèce $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]^-$ est détectée. D'autre part, l'influence de l'ajout d'eau dans le milieu réactionnel a été étudiée ((2) et (3)). La manipulation est à nouveau reproduite, et un spectre RMN est enregistré 1 heure après ajout de TMSCF₃ (2). 10 équivalents d'eau sont alors ajoutés au milieu réactionnel, et un nouveau spectre est enregistré après 30 minutes supplémentaires (3). Aucune modification n'est alors observée, confirmant ainsi que la présence d'eau dans le milieu réactionnel ne perturbe pas la formation des complexes actifs.

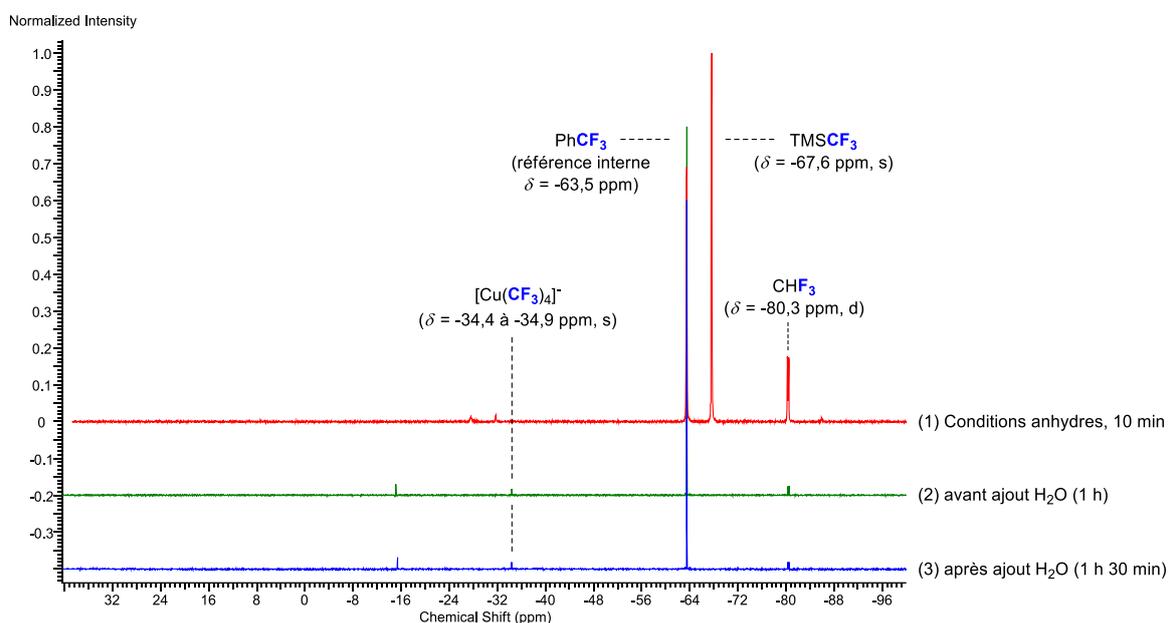
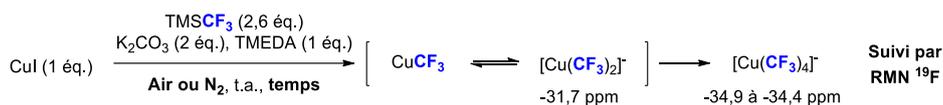


Figure 58 : Evaluation de l'influence de la présence d'eau dans le milieu réactionnel par RMN ^{19}F . Etude réalisée en collaboration avec le Dr. Didier Le Nouën.

Dans le but de compléter les informations acquises jusqu'ici, l'influence des paramètres « atmosphère » et « température » a été étudiée (**Figure 59**). Contrairement à l'étude précédente qui nécessitait un suivi régulier de la manipulation, ces nouvelles manipulations ont été réalisées en ballons pour être plus proche des conditions réelles de la réaction. L'iodure de cuivre, le K_2CO_3 et la TMEDA sont pré-mixés pendant 15 minutes à température ambiante sous atmosphère d'air ou d'azote. Le réactif de Ruppert-Prakash est alors ajouté (à t.a., ou à $100\text{ }^\circ\text{C}$), et un spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel est enregistré après 5 minutes de réaction. Le spectre (1) correspond à la référence du TMSCF_3 .

Par analogie avec la méthode de Qing,²³² les complexes actifs ont été, dans un premier temps, préformés à $100\text{ }^\circ\text{C}$ sous atmosphère d'azote (2) ou d'air (3). Dans les deux cas, le TMSCF_3 est entièrement consommé après seulement 5 minutes de réaction, et le signal caractéristique du complexe $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_4]^-$ est observé. Afin d'étudier l'influence de la température, deux autres manipulations ont été réalisées à température ambiante sous atmosphère d'azote (4) ou d'air (5). Dans le cas de la manipulation réalisée sous atmosphère inerte (4), un reste de TMSCF_3 est observé et seule l'espèce $[\text{Cu}(\text{CF}_3)_2]^-$ est présente dans le milieu réactionnel avec une faible intensité. Enfin, le test réalisé à température ambiante sous atmosphère d'air (5) conduit à des résultats similaires à ceux observés avec les conditions de Qing, démontrant ainsi que la réaction peut tout à fait être réalisée à température ambiante.

Par opposition avec les études précédentes, il n'est pas surprenant de constater que le TMSCF_3 est entièrement consommé au bout de 5 minutes en présence d'une agitation. Cependant, des spectres réalisés après 45 minutes de réaction pour chacune de ces manipulations (2 à 5, non montrés) ont confirmé la stabilité des complexes au cours du temps.

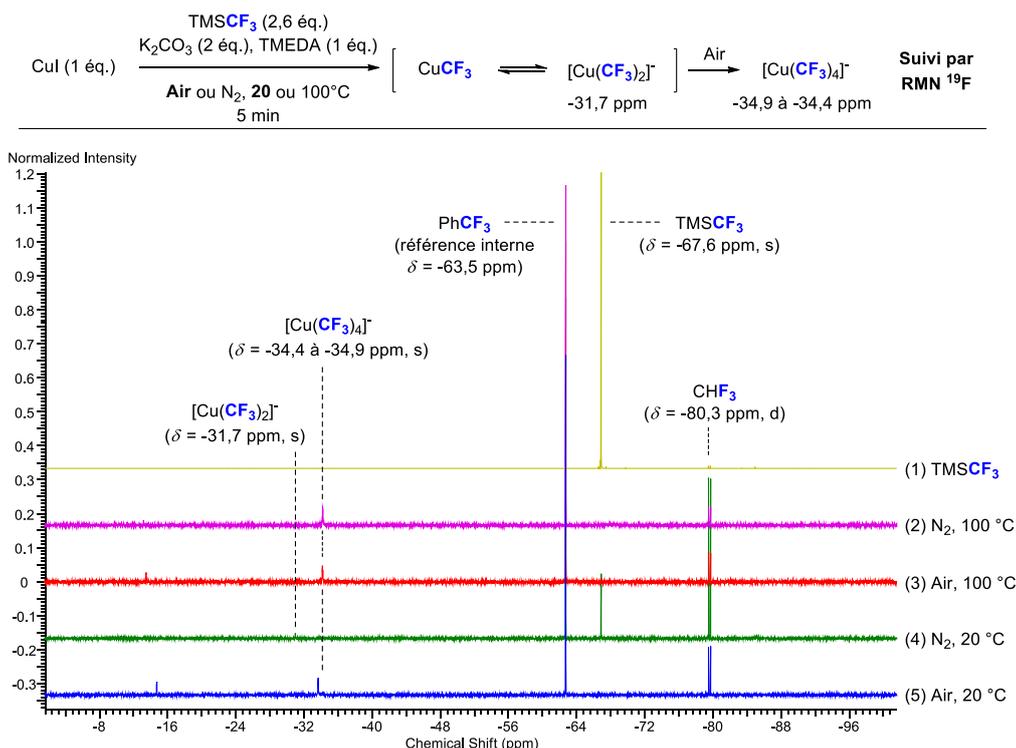


Figure 59 : Spectres ¹⁹F du brut réactionnel après 5 minutes pour différentes atmosphères et températures.²⁸⁸ Etude réalisée en collaboration avec le Dr. Didier Le Nouën. Figure adaptée de la réf. 288. Copyright 2014 – *Advanced Synthesis & Catalysis*.

Les précieuses informations obtenues lors de ces études ont permis de revoir différemment le protocole de la méthode de trifluorométhylation développée. Cette dernière s'est alors orientée vers la trifluorométhylation directe d'alcynes terminaux, avec préformation des complexes actifs, tout en conservant les paramètres optimisés jusqu'ici : la TMEDA en ligand, le K₂CO₃ en activateur, et la température ambiante.

1.1.2.2 Vers la trifluorométhylation directe d'alcynes terminaux

En s'appuyant sur l'étude précédente, et sur la procédure de Qing,²³² le complexe de cuivre(I) **281** est préformé pendant 15 min à température ambiante (**Schéma 89**, éq. 1). Deux équivalents du réactif de Ruppert-Prakash sont alors ajoutés au milieu réactionnel qui est agité à température ambiante pendant 5 min pour former le mélange de complexes actifs, tel que décrit précédemment. L'alkyne vrai **272**, en solution dans le DMF avec deux équivalents de TMSCF₃, est ensuite ajouté sur une période de trois heures (éq. 2). Le produit trifluorométhylé **279** est alors obtenu avec un rendement isolé très satisfaisant de 61%, et une très faible formation du produit d'homocouplage **280** (2%). Ce résultat est accompagné de la formation de 15% d'un sous-produit de la réaction identifié comme le dérivé iodé **283**. En effet, ce dernier présente un signal à -4,43 ppm en RMN ¹³C, caractéristique du carbone sp substitué par l'atome d'iode. Il faut noter que la formation d'alcynes halogénés similaires a également été rapportée par Stahl, lors de l'étude de couplages oxydatifs d'alcynes terminaux réalisés en présence de chlorure de cuivre(I).²³³

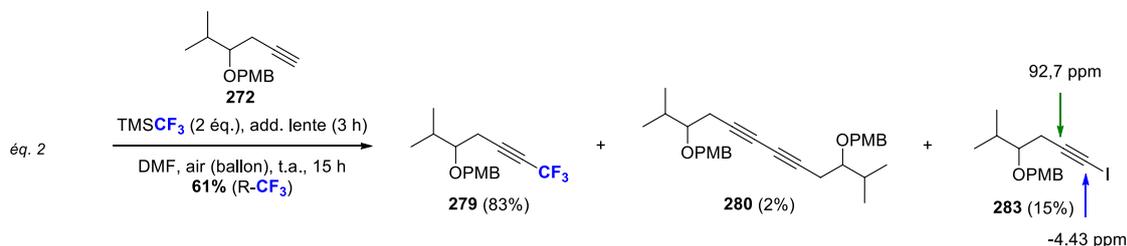
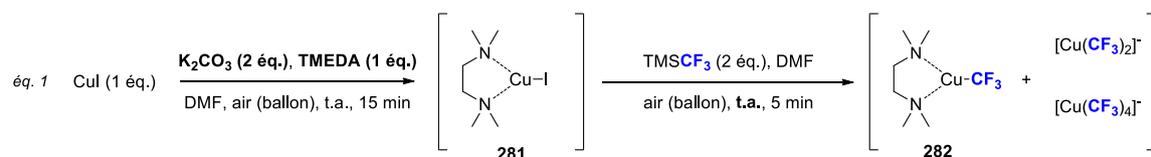


Schéma 89 : Trifluorométhylation directe du substrat modèle **272**.

Afin de voir comment évolue le dérivé iodé **283** au cours de la réaction, ce dernier a été engagé seul dans les conditions de trifluorométhylation (**Schéma 90**). Après 48 h de réaction, une faible conversion de 40% est observée et seul le produit de trifluorométhylation **279** est formé. Cette manipulation indique qu'un temps de réaction plus long pourrait permettre de convertir ce sous-produit en produit de trifluorométhylation.

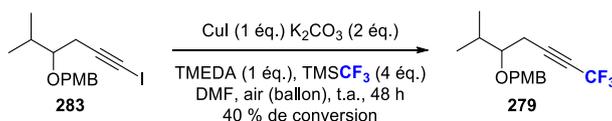
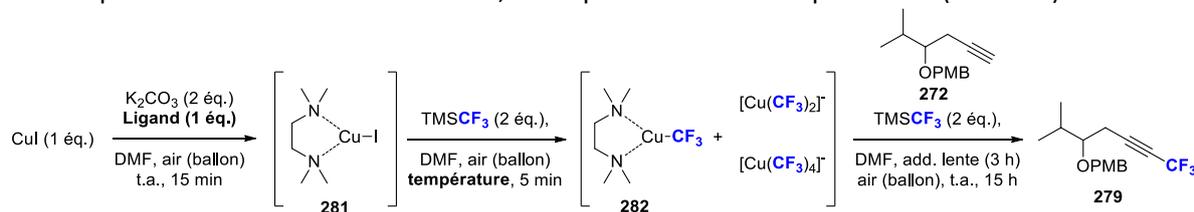


Schéma 90 : Evolution du sous-produit iodé **283** dans les conditions de la réaction de trifluorométhylation.

Avant de poursuivre l'optimisation de la méthode de trifluorométhylation, différentes manipulations ont été réalisées sur le produit **272** afin de comparer les conditions utilisées avec celles proposées par Qing²³² (**Schéma 91**). Les résultats obtenus précédemment sont rappelés en entrée 1. Le remplacement de la TMEDA par la phénanthroline conduit à une diminution du rendement, malgré un bon ratio 83 : 17 entre produit trifluorométhylé et produit d'homocouplage, et aucun sous-produit iodé n'est observé (entrée 2). L'utilisation de la TMEDA, contrairement à la phénanthroline, laisse donc la possibilité d'optimiser le temps de réaction permettant de transformer le dérivé iodé **283** en produit trifluorométhylé **279**. D'autre part la préformation du complexe actif à 100 °C conduit à une chute dramatique de la sélectivité de la réaction, ainsi qu'à un rendement plus faible (entrée 3).



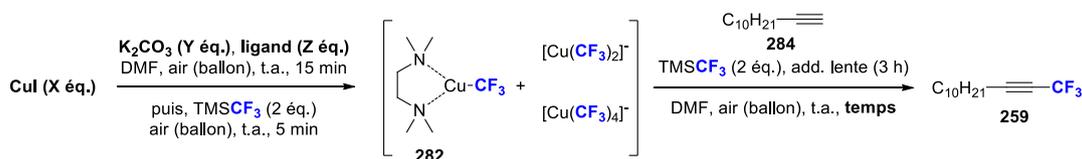
Entr\u00e9e	Ligand	Temp\u00e9rature	Rendement ^a	%CF ₃ ^b	%I ^{b,c}	%Diyne ^b	%SM ^{b,d}
1	TMEDA	t.a.	61%	83	15	2	/
2	Ph\u00e9nanthroline	t.a.	54%	83	/	17	/
3 ^d	TMEDA	100 °C	40%	59	11	22	8

Schéma 91 : Tests comparatifs avec la m\u00e9thode de Qing.²³² ^a Rendements isol\u00e9s. ^b Ratio d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel dans les benz\u00e8ne-d₆. ^c I = alcyne iod\u00e9. ^d SM = produit de d\u00e9part (starting material).

Suite aux résultats obtenus, nous avons poursuivi l'optimisation de la méthode de trifluorométhylation en nous concentrant sur le temps de réaction, ainsi que sur la quantité de réactifs utilisés.

1.1.2.3 Optimisation des conditions réactionnelles

Les différentes manipulations visant à optimiser ces paramètres lors de la trifluorométhylation du dodécyne sont récapitulées en **Schéma 92**. Les conditions de référence sont rappelées en entrée 1. L'augmentation des quantités de CuI et de TMEDA conduit à une chute dramatique du rendement et de la sélectivité (entrée 2). En accord avec les résultats précédents, l'augmentation du temps de réaction joue en faveur de la formation du produit trifluorométhylé **259** (entrées 1, 3 et 4). 48 h de réaction sont alors nécessaires pour consommer l'intégralité du produit de départ. Le remplacement de la TMEDA par la DMEDA conduit exclusivement à la formation du produit d'homocouplage (entrée 5). Afin d'avoir des conditions réactionnelles permettant de consommer l'intégralité du produit de départ, tout en conservant un temps de réaction raisonnable, un léger excès du système catalytique et de la base a été utilisé (entrée 6). Le produit trifluorométhylé **259** est alors obtenu avec un rendement honorable de 58% et un ratio CF₃/I/Diyne de 70 : 22 : 8.



Entrée	X (CuI)	Y (K ₂ CO ₃)	Z (ligand)	temps	Rendement ^a	%CF ₃ ^b	%I ^{b,c}	%Diyne ^b	%SM ^{b,d}
1	1	2	1 (TMEDA)	12 h	45%	59	16	17	8
2	2	2	2 (TMEDA)	12 h	23%	34	40	20	6
3	1	2	1 (TMEDA)	24 h	46%	54	28	13	5
4	1	2	1 (TMEDA)	48 h	50%	78	/	22	/
5	1	2	1 (DMEDA)	48 h	/	/	/	100	/
6	1,5	3	1,5 (TMEDA)	24 h	58%	70	22	8	/

Schéma 92 : Optimisation des conditions de trifluorométhylation. ^a Rendements isolés. ^b Ratio déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel dans le benzène-d₆. ^c I = alcyne iodé. ^d SM = produit de départ (starting material).

Malgré les résultats satisfaisants obtenus avec les conditions présentées en entrée 6, le dérivé iodé est toujours présent en quantités non négligeables, et la méthode peut donc encore être améliorée. Afin de mieux comprendre comment évoluent les différentes espèces au cours du temps, une étude cinétique de la réaction a été réalisée par HPLC. Ces analyses HPLC ont été réalisées en collaboration avec le Dr. Mary-Lorène Goddard du laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique de l'Université de Haute-Alsace.

1.1.2.4 Etude cinétique de la réaction par HPLC

Afin de mettre au point cette étude cinétique, un substrat possédant un temps de rétention raisonnable est souhaitable. En effet, le suivi HPLC étant réalisé sur une colonne chromatographique en phase inverse (type C-18), l'utilisation du dodécyne aurait conduit à des temps d'analyse trop longs,

inadaptés pour faire un suivi régulier de la réaction. L'estér de benzyle **285**, préparé au laboratoire par le Dr. Stéphane Schweizer, plus polaire que le dodécyne a donc été utilisé comme substrat modèle (**Schéma 93**). Une réaction de contrôle réalisée sur ce substrat conduit alors à un mélange 65 : 29 : 6 des produits **286**, **287** et **285** respectivement.

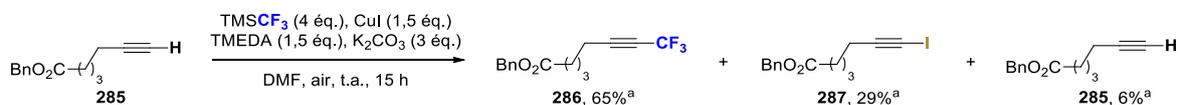


Schéma 93 : Résultats préliminaires obtenus sur l'estér de benzyle **285**. ^a Ratio déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel.

Chacun des produits **285**, **286** et **287** a été isolé, caractérisé en RMN ¹H et ¹³C, puis injecté en HPLC afin de déterminer son temps de rétention. Dans le but de trouver des conditions d'analyse permettant une bonne séparation des différents constituants du mélange, tout en conservant une durée d'analyse raisonnable (< 10 min), différentes conditions chromatographiques ont été évaluées par le Dr. Mary-Lorène Goddard. Les conditions optimales ont alors été fixées comme suit : colonne Kromasil C18 5µm - 4.6*250 mm, débit = 1mL/min, température = 30 °C, mode isocratique 10:90 H₂O/MeCN, volume injecté : 5 µL.

Afin de suivre facilement l'évolution des différents produits de la réaction au cours du temps par HPLC, de nombreux composés ont été testés en tant qu'étalons internes (**Figure 60**). Parmi les différents composés testés, seul le 1,2-diméthylnaphtalène possède un temps de rétention bien distinct de ceux des produits **285**, **286** et **287** dans nos conditions d'analyse, et a donc été retenu en tant qu'étalon interne.

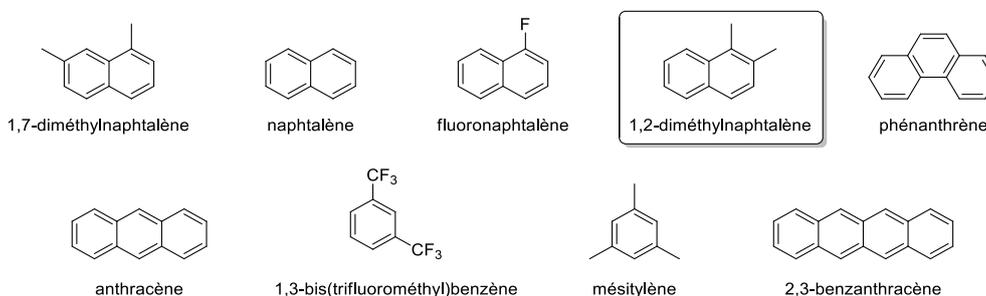


Figure 60 : Composés testés en tant qu'étalons internes pour le suivi HPLC. Analyses HPLC réalisées par le Dr. M.-L. Goddard.

Une fois la méthode d'analyse mise en place, le suivi cinétique de la réaction a été réalisé, en procédant par des prélèvements réguliers du milieu réactionnel. Le suivi de la réaction par HPLC présenté en **Figure 61** a été réalisé dans les conditions d'analyses présentées précédemment, avec le 1,2-diméthylnaphtalène en référence interne. Une consommation très rapide du produit de départ **285** est alors observée (courbe grise) puisque seulement 40% de ce dernier subsistent après 10 minutes de réaction. Cette observation indique qu'une addition lente de l'alcyne vrai n'est pas nécessaire pour la réaction, et supporte le fait qu'un refroidissement du milieu réactionnel en début de réaction pourrait ralentir ce processus et conduire à une meilleure sélectivité. D'autre part, la formation de seulement 15% du produit trifluorométhylé **286** (courbe bleue) au bout de 10 minutes, alors que 40% du produit de départ **285** est consommé, semble indiquer l'existence d'un réservoir de complexe Cu/alcyne libérant lentement le produit trifluorométhylé **286**. Finalement, la proportion de produit iodé **287** reste constante au cours du temps. Il est important de noter que le ratio **286/287**

obtenu en fin de réaction a été confirmé par RMN ¹H du brut réactionnel, et que le même suivi HPLC a été réalisé en conditions strictement anhydres, conduisant à des résultats identiques.

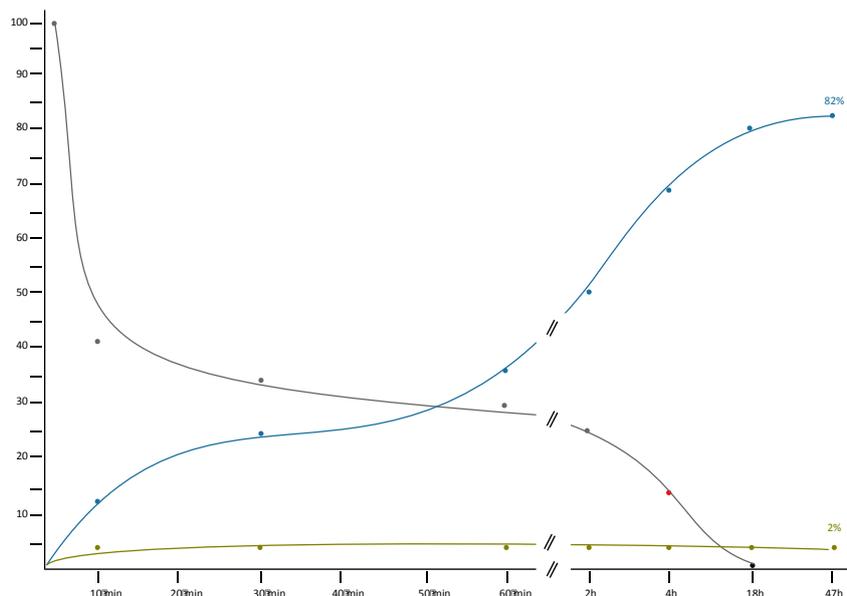
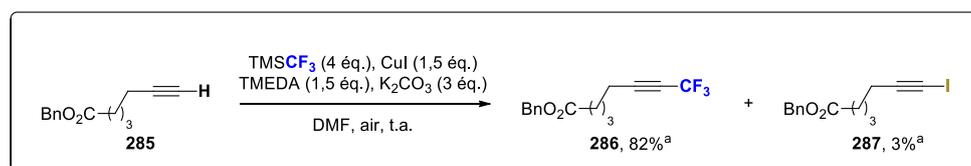


Figure 61 : Suivi cinétique de la réaction par HPLC réalisé en collaboration avec le Dr. Mary-Lorène Goddard.^{288 a} Proportion déterminées par HPLC avec le 1,2-diméthylnaphtalène en référence interne. Figure reproduite de la réf. 288 avec permission. Copyright 2014 – *Advanced Synthesis & Catalysis*.

En s'appuyant sur l'étude de Maseras (voir **Figure 52**),²⁴² le mécanisme détaillé en **Figure 62** a été proposé pour la formation des dérivés iodés. La formation du complexe dicuivre(III) **288** pourrait être accompagnée de la formation du complexe mixte **289**. Ces derniers pourraient donc, après addition de l'alcyne, conduire aux deux espèces hydroxylées **290** et **291**, délivrant alors le produit de trifluorométhylation et le dérivé iodé respectivement.

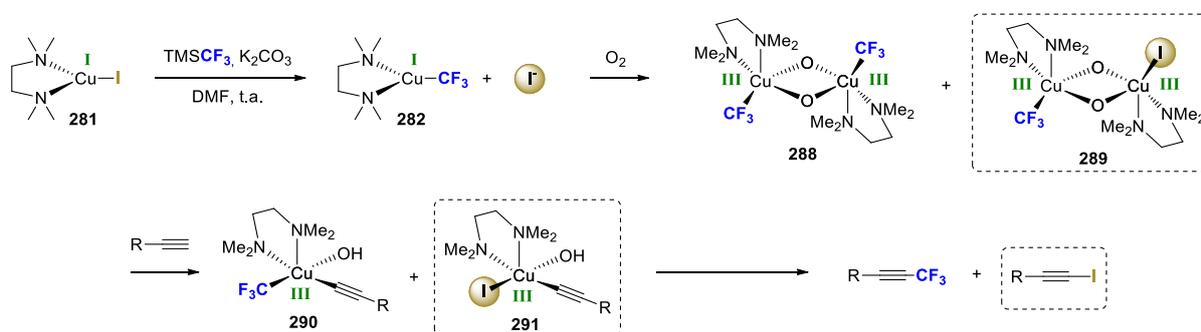
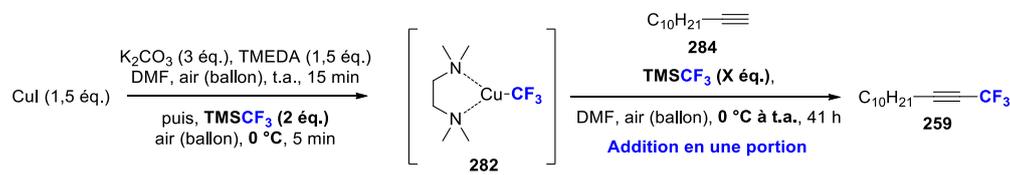


Figure 62 : Mécanisme proposé pour la formation du produit iodé.

Finalement, en accord avec les données obtenues lors de l'étude cinétique, la réaction de trifluorométhylation a été réalisée sur le dodécyne, en refroidissant le milieu réactionnel après la première addition de TMSCF₃, et sans addition lente du mélange alcyne vrai/TMSCF₃ (**Schéma 94**,

entrée 1). Le produit trifluorométhylé **259** est alors obtenu avec une excellente sélectivité (97 : 1 : 2), et un excellent rendement de 91%. Afin de compléter l'optimisation de notre méthode, une dernière manipulation visant à réduire le nombre d'équivalents de TMSCF_3 a été réalisée (entrée 2). Une chute dramatique du rendement et de la sélectivité est observée, confirmant la nécessité des quatre équivalents de TMSCF_3 .



Entrée	X (TMSCF_3)	Rendement ^a	% CF_3 ^b	%I ^{b,c}	%Diyne ^b
1 ^d	2	91%	97	1	2
2 ^d	0	40%	61	22	17

Schéma 94 : Application des nouvelles conditions de trifluorométhylation. ^a Rendements isolés. ^b Ratio déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel dans le benzène- d_6 . ^c I = alcyne iodé ^d réaction réalisées sur 3 mmol.

Ces conditions de trifluorométhylation efficaces et très pratiques à mettre en œuvre ont ensuite été appliquées à divers alcynes substitués par des groupements aromatiques ou aliphatiques variés.

1.1.2.5 Champ d'application de la méthode de trifluorométhylation

Afin d'évaluer le plus largement possible le champ d'application de la méthode développée précédemment, les alcynes présentés en **Schéma 95** ont été synthétisés. Les éthers silylés **293** et **295** sont obtenus par protection de l'alcool homopropargylique **292** et de l'ényne **294** respectivement (ég. 1). L'alcyne **297** est préparé par couplage croisé de Sonogashira sur la 4-bromobenzophénone **296**, suivi d'une déprotection de l'alcyne silylé résultant. Le sulfonamide **300** est quant à lui obtenu en deux étapes : la biphénylamine **298** est tosylée pour conduire au sulfonamide **299** qui subit ensuite une réaction de Mitsunobu avec le 3-butyn-1-ol. Enfin, l'alcool **306** est préparé en six étapes à partir de l'alcyne **301** et de l'alcool **304**. Dans un premier temps, la fonction alcyne de **301** est protégée sélectivement en deux étapes, délivrant le composé **302** qui est oxydé pour conduire à l'aldéhyde **303**. En parallèle, la bromation de l'alcool **304** est réalisée en présence de triphénylphosphine et de tétrabromure de carbone pour donner le composé **305**. Après formation du magnésien correspondant, ce dernier est engagé en réaction avec l'aldéhyde **303**, et la fonction alcyne est déprotégée pour conduire à l'alcool **306**. D'autres substrats ont également été préparés au laboratoire par le Dr. Stéphane Schweizer, incluant les cyclopropanes disubstitués **307** et **308**, les sulfonamides propargyliques **309**, **310** et **311**, et homopropargylique **312**, ainsi que l'ester de benzyle **285** ayant servi pour l'étude cinétique (ég. 2).

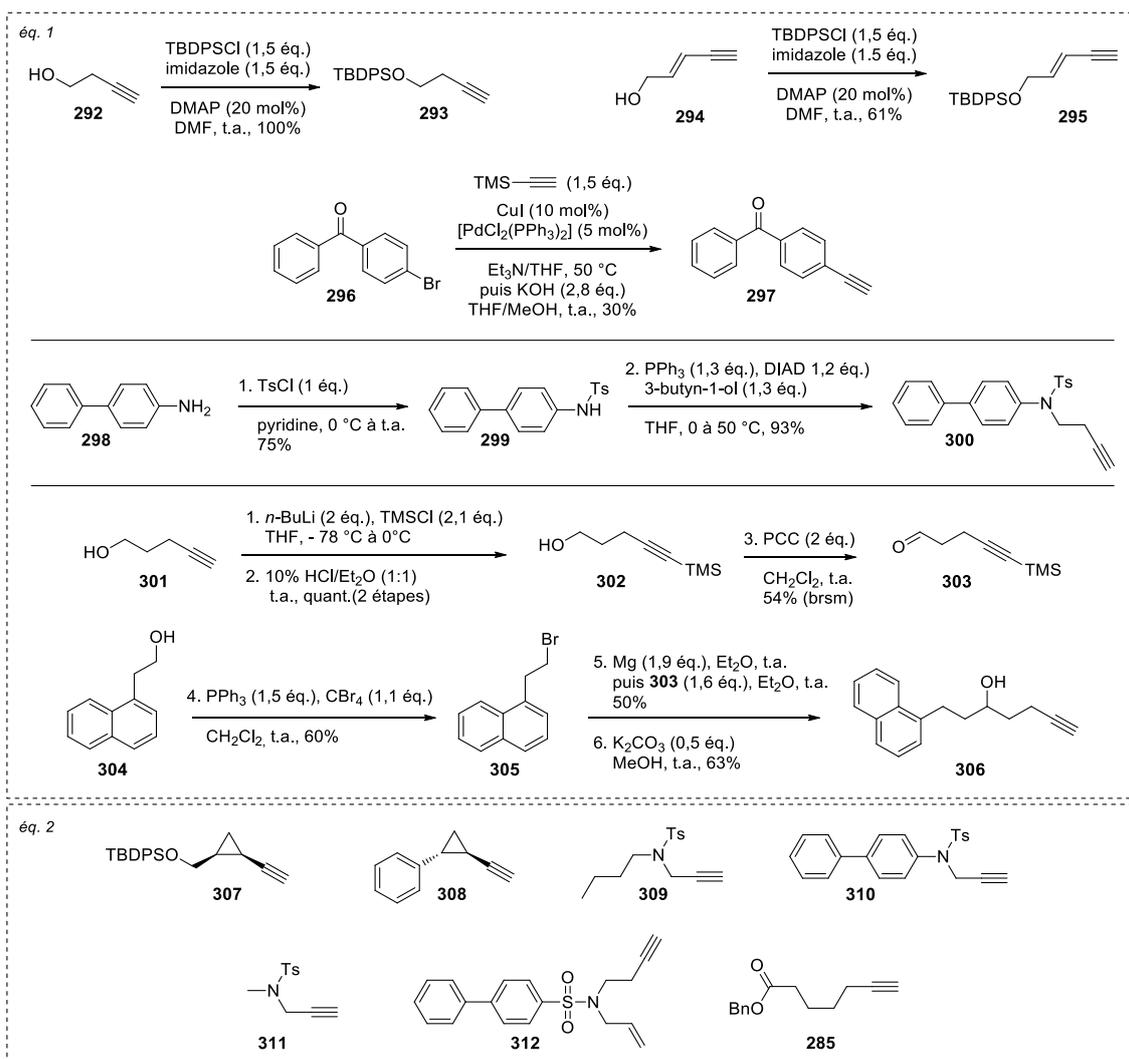


Schéma 95 : Substrat synthétisés pour l'exemplification de la réaction. Les substrats présentés en éq. 2 ont été préparés par le Dr. Stéphane Schweizer.

La méthode de trifluorométhylation développée a ensuite été appliquée à un large éventail de substrats substitués par des groupements aliphatiques ou aromatiques (**Figure 63**). L'obtention des produits substitués par un groupement méthoxy en positions *mé*ta **313** (68%), *para* **258** (60%), ou *ortho* **314** (76%) montre que la méthode tolère les cycles aromatiques enrichis en électrons (éq. 1). De la même manière, la trifluorométhylation de produits substitués par un atome de chlore en positions *para* **244** (77%) ou *ortho* **315** (84%), ou d'hétérocycles **316** (53%) et **317** (63%) témoigne de l'efficacité de la méthode sur les cycles aromatiques appauvris en électrons. La différence importante, entre rendements isolés et rendements RMN, observée sur ces composés s'explique par leur extrême volatilité. Enfin, le biphenyle **318** est isolé avec 78% de rendement, et la diaryl-cétone **319** est obtenue avec un rendement modeste de 46%, mais indique que la trifluorométhylation peut être effectuée sur un alcyne possédant également une fonction cétone.

Par opposition avec les méthodes présentes dans la littérature (voir chapitre 3), une gamme variée d'alcynes trifluorométhylés aliphatiques a pu être obtenue avec des rendements de modérés à excellents, que ce soit à l'échelle du milligramme ou du gramme (éq. 2). L'application de la méthode sur des alcynes linéaires tels que le dodécyne conduit au produit trifluorométhylé **259** avec d'excellents rendements (92%). Contrairement aux méthodes nécessitant l'utilisation de fluorure de potassium, les éthers silylés sont très bien tolérés, comme le montre l'obtention des produits **261** (78%) et **320** (51%), au même titre que les esters ou éthers de benzyle **286** (86%) et **279** (86%). Ce dernier, possédant la

structure requise pour la synthèse des mycolactones trifluorométhylées, a été obtenu avec un très bon rendement (86%) et une excellente sélectivité (ratio CF₃/I/Diynes = 96 : 1 : 3), même à l'échelle du gramme. Les cyclopropanes 1,2-*cis* et *trans*-disubstitués **321** et **322** sont obtenus avec des rendements modérés de 67% et 45% respectivement. D'autre part, l'obtention de l'alcool bishomopropargylique **323** (32%) démontre que les alcools libres sont également compatibles avec ces conditions de trifluorométhylation. Enfin, les sulfonamides homopropargyliques **324** et **325** ont été évalués en tant que substrats, et les produits trifluorométhylés correspondant sont obtenus avec des rendements modéré (46%) et excellent (97%) respectivement.

Contrairement aux sulfonamides homopropargyliques **324** et **325**, l'évaluation de sulfonamides propargyliques a conduit à la formation majoritaire d'allénamides au détriment de l'alcyne trifluorométhylé (éq. 3). Ce phénomène est probablement dû à la présence d'un proton labile en α de l'azote conjugué à l'utilisation de conditions basiques. Ainsi, les allénamides **326** et **327** sont obtenus en mélange avec les alcynes trifluorométhylés correspondants, et avec de faibles rendements de 18% et 21% respectivement. De façon surprenante, les produits d'homocouplage observés lors de ces deux réactions ont été isolés en mélange avec les produits de dépropargylation de **311** et **309**. Finalement, l'allénamide **328** est obtenu avec un rendement modéré de 38% et formation plus importante du produit de dépropargylation correspondant.

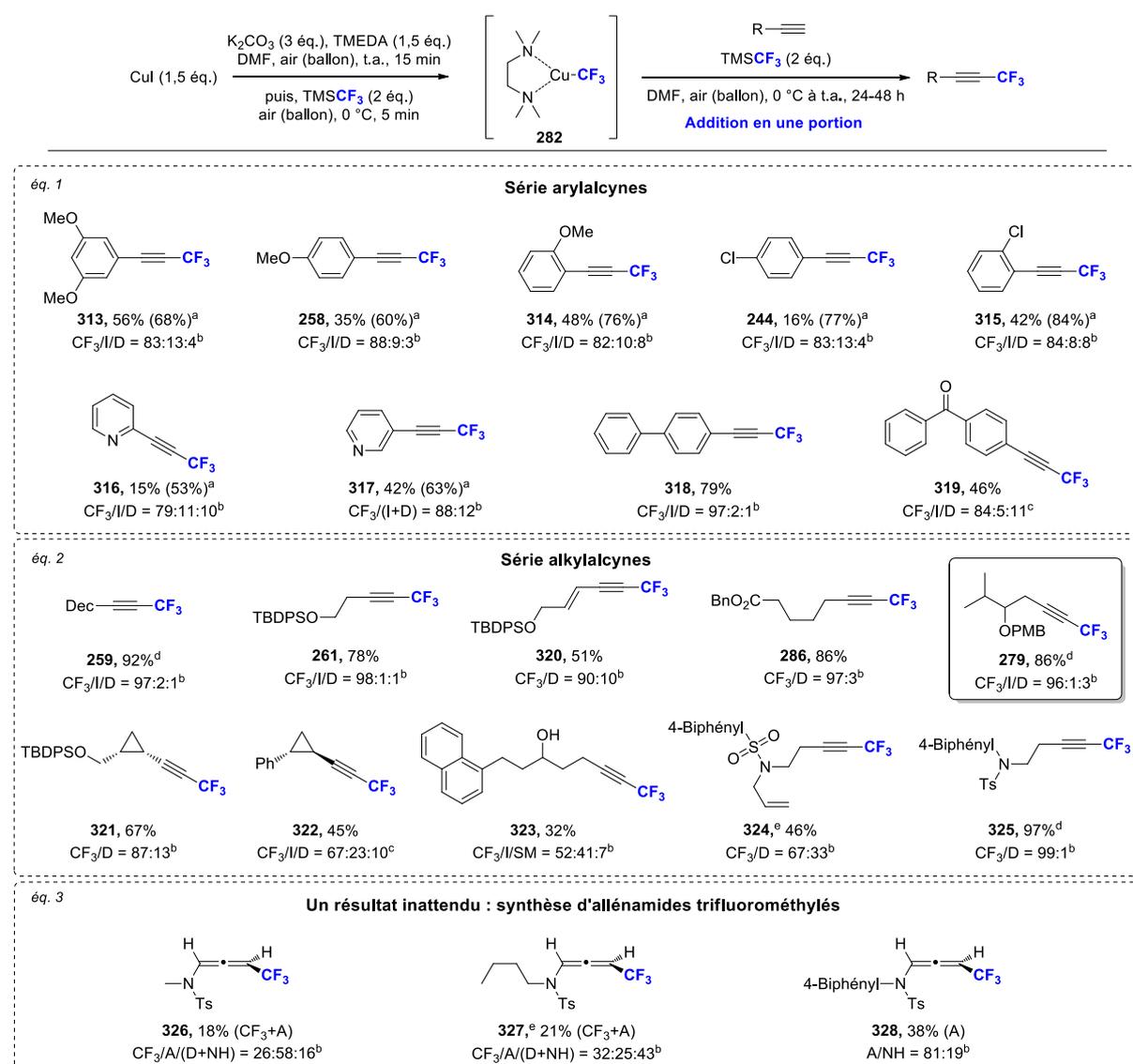


Figure 63 : Exemplification de la m\u00e9thode en s\u00e9ries arylalcynes et alkylalcynes. I = alcyne iod\u00e9, D = diyne, SM = produit de d\u00e9part (starting material), A = all\u00e8ne, NH = produit de d\u00e9propargylation. Les r\u00e9actions ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es

à l'échelle de 0,5 mmol, et les rendements indiqués correspondent aux rendements isolés ^a Rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec le trifluorotoluène en référence interne. ^b Ratios déterminés par RMN ¹H du brut réactionnel. ^c Ratios déterminés sur les produits isolés. ^d La réaction a été réalisée à l'échelle de 3 mmol. ^e Réaction effectuée par le Dr. Stéphane Schweizer.

Le mécanisme proposé pour la formation des produits de dépropargylation est présenté en **Figure 64**. L'addition d'une molécule d'eau sur l'aldiminium **329** délivre l'hémiaminal **330**. Cet hémiaminal, instable, peut alors se décomposer par rupture de la liaison azote-carbone, conduisant ainsi au sulfonamide **299** et à l'aldéhyde **333**. Ce dernier possédant un point d'ébullition de 38 °C³⁰⁶ n'est alors pas détecté par RMN en fin de réaction.

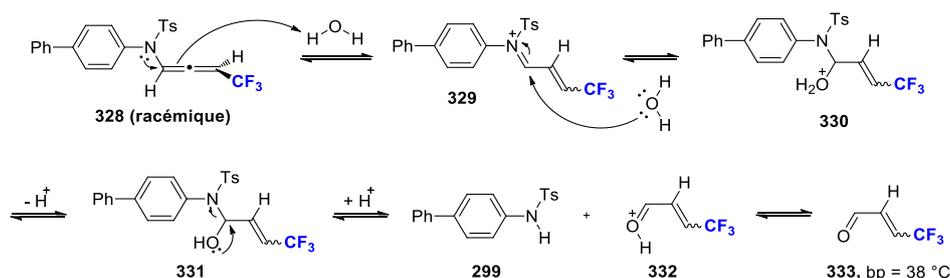


Figure 64 : Mécanisme plausible pour la formation du produit issu de la dépropargylation de l'allénamide **328**.

Outre la synthèse d'alcynes trifluorométhylés en série aromatique et aliphatique, l'obtention d'allénamides trifluorométhylés a ouvert la voie à de nouvelles perspectives concernant l'utilisation de cette méthode de trifluorométhylation. Cette nouvelle application a fait l'objet des travaux d'Aymeric Dolbois que j'ai encadré lors de son stage de deuxième année de master en 2014.

1.1.2.6 Extension de la méthode à la synthèse d'allénamides trifluorométhylés

S'il existe dans la littérature quelques précédents de synthèse d'allènes trifluorométhylés,³⁰⁷ il n'existe à notre connaissance aucune méthode générale permettant de préparer des allénamides trifluorométhylés. Cette application alternative de la méthode de trifluorométhylation est donc une excellente occasion d'en développer une.

Le développement de méthode de synthèse d'allènes non-fluorés a fait l'objet de nombreuses études, constituant désormais un véritable arsenal pour la préparation de ces motifs.³⁰⁸ En s'appuyant sur ces données, nous avons étudié l'influence des substituants portés par le motif amine propargylique sur l'isomérisation d'alcynes trifluorométhylés en allènes correspondants (**Schéma 96**). Les modifications envisagées pour cette étude incluent l'utilisation de différents groupements électroattracteurs (GEA) de type carbamate ou ester, ainsi que divers groupements aryles ou alkyles sur les positions R₁ et R₂.

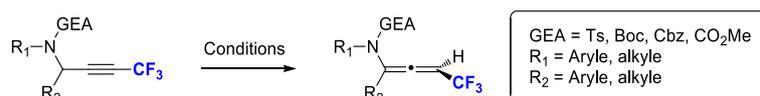


Schéma 96 : Vers l'étude de l'influence des substituants de l'atome d'azote pour la préparation d'allènes trifluorométhylés. Travaux d'Aymeric Dolbois, M2, 2014.

Dans cette optique, le carbamate propargylique **324**, est engagé en réaction de trifluorométhylation dans les conditions développées précédemment (**Schéma 97**). De façon très

surprenante, l'allène correspondant n'est pas détecté, et l'alcyne trifluorométhylé **335** est obtenu avec 78% de rendement. Ce résultat contraste avec ceux obtenus sur les sulfonamides propargyliques, et démontre le rôle crucial du groupement électroattracteur dans la formation de l'allène. Différentes bases ont ensuite été criblées pour isomériser l'alcyne propargylique **335** en l'allène correspondant **336**. Ces bases incluent le NaH, le Cs₂CO₃ et le ^tBuOK tel que décrit par Hsung,³⁰⁹ ainsi que la tétraméthylguanidine utilisée par Huang.³¹⁰ Cependant, l'utilisation de ces dernières n'a conduit qu'à une isomérisation partielle. Seules les conditions de Yamazaki³¹¹ faisant appel à une solution aqueuse de soude ont permis d'obtenir les allénamides désirés avec de bons rendements.

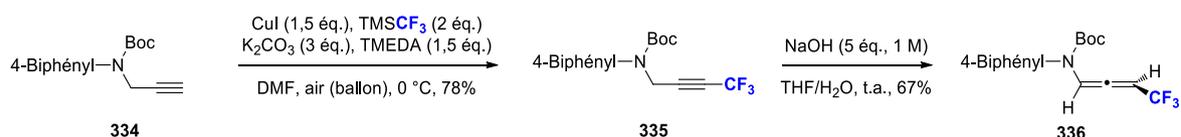


Schéma 97 : Influence du groupement Boc sur la formation des allénamides trifluorométhylés. Travaux réalisés par Aymeric Dolbois, M2, 2014.

Avec ces conditions d'isomérisation efficaces en main, la modulation du groupement électroattracteur GEA et du substituant de l'azote R₁ a été réalisée (**Schéma 98**). La synthèse des différents produits de départ utilisés pour cette étude a fait l'objet des travaux d'Aymeric Dolbois mais n'est pas présentée dans ce manuscrit.

Dans un premier temps l'utilisation d'autres groupements électroattracteurs a été étudiée (éq. 1). De façon similaire au carbamate de type Boc utilisé précédemment, la trifluorométhylation des carbamates **337** et **338** conduit aux alcynes trifluorométhylés **339** et **340** avec des rendements satisfaisants de 71% et 69%. L'isomérisation de ces derniers dans les conditions de Yamazaki délivre alors les allénamides **341** et **342** avec des rendements de 68% et 80% respectivement. Bien que la présence d'un carbamate semble stabiliser le motif allène, contrairement au sulfonamide, les allènes trifluorométhylés se sont révélés être relativement instables de manière générale et ont dus être purifiés sur gel de silice neutralisé à la triéthylamine.

Le groupement électroattracteur de type Boc a ensuite été fixé pour laisser la place à la modulation du second substituant de l'atome d'azote (éq. 2). Le groupement biphenyl est alors remplacé par différentes chaînes alkyles linéaires. La trifluorométhylation des alcynes **343**, **344** et **345** conduit aux alcynes trifluorométhylés **346** (75%), **347** (88%) et **348** (75%) sans formation des allènes correspondants, soulignant à nouveau les propriétés particulières des sulfonamides. Enfin, les allénamides **349**, **350** et **351** sont obtenus avec de bons rendements de 92%, 71% et 71% respectivement, en élevant toutefois légèrement la température de réaction.

Finalement, la synthèse d'alcynes possédant un groupement aryle ou alkyle sur la position propargylique est actuellement en cours d'étude au laboratoire.

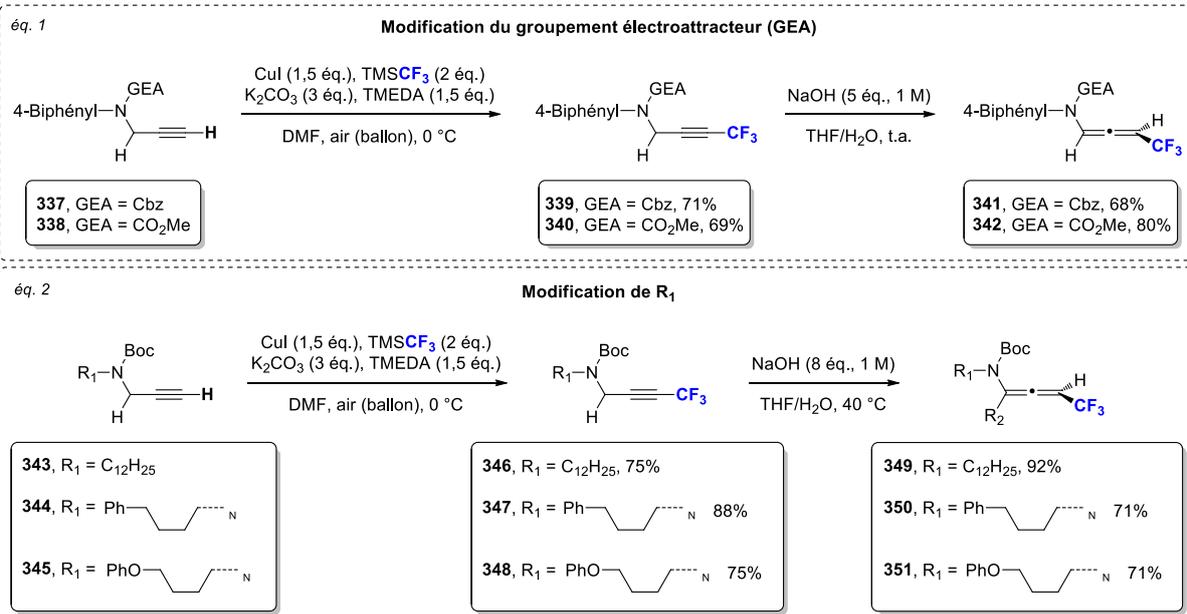
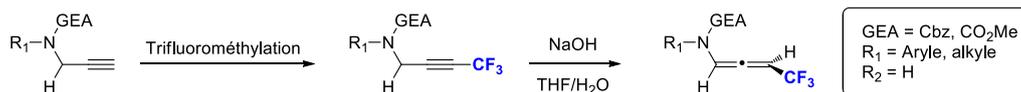


Schéma 98 Extension de la méthode de trifluorométhylation à la synthèse d'allénamides. Travaux réalisés par Aymeric Dolbois, M2, 2014.

En comparaison avec les méthodes de trifluorométhylation détaillées dans le chapitre 3, celle développée au cours de ces travaux présente de nombreux atouts.²⁸⁸ La trifluorométhylation s'effectue en une seule étape, a lieu à température ambiante, et ne nécessite pas une addition lente de l'alkyne, la rendant très pratique à mettre en œuvre. De plus, elle ne requiert pas l'utilisation d'anion fluorure, permettant ainsi la trifluorométhylation de produits silylés. De façon plus générale, cette méthode peut être utilisée pour la synthèse d'alcynes trifluorométhylés aromatiques ou aliphatiques, ou pour la préparation d'allénamides.

D'autre part, la méthode de trifluorométhylation développée a été appliquée avec succès sur le substrat modèle requis pour la synthèse d'analogues C8-trifluorométhylés des mycolactones A/B. Nous nous sommes alors intéressés à la réaction d'hydrométhylation de ces alcynes activés.

1.2 Mise au point de l'étape d'hydrométhylation *E*, β -sélective

Comme détaillé dans le chapitre précédent, les réactions d'hydrométhylation d'alcynes trifluorométhylés ont été principalement étudiées par Konno, et ce pour différents métaux (Sn, B, Si, voir **Schéma 70** et Cu, Al, Si/Sn, voir **Schéma 71**).²⁴⁵ Si toutes ces réactions d'hydrométhylation conduisent à la formation d'un motif vinylique trifluorométhylé, seules les réactions d'hydroboration, d'hydrosilylation et d'hydrocupration délivrent le motif de configuration *E*, β requis pour la synthèse de nos analogues de mycolactones fluorées (**Schéma 99**).^{246d,249a}

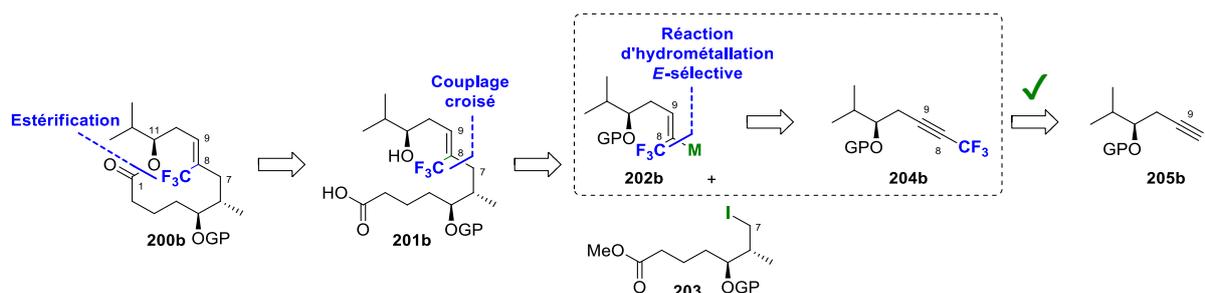


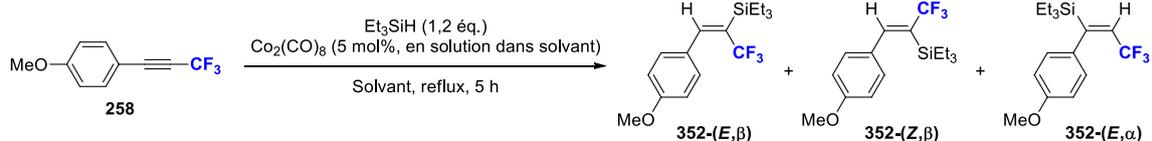
Schéma 99 : Avancées des travaux vis-à-vis de l'approche par trifluorométhylation d'alcynes vrais.

Cependant, la réaction d'hydrocupration nécessite l'utilisation de puissants électrophiles pour fonctionnaliser l'oléfine formée, limitant ainsi son champ d'application, et la réaction d'hydroboration délivre le motif E,β avec une régio- et stéréosélectivité plus faible que la réaction d'hydrosilylation. Pour ces raisons, seule la réaction d'hydrosilylation d'alcynes trifluorométhylés développée par Konno a été évaluée dans le cadre de la synthèse de nos analogues de mycolactones fluorés.

1.2.1 Evaluation de la réaction d'hydrosilylation d'alcynes trifluorométhylés catalysée au cobalt

La réaction d'hydrosilylation d'alcynes catalysée par un métal de transition représente un domaine de recherche particulièrement actif.³¹² Si ce type de réaction a été fortement étudié sur des alcynes non-fluorés, à notre connaissance, seul Konno l'a appliqué à des alcynes fluorés^{245,246d} en utilisant la catalyse au cobalt.³¹³

Suivant cette direction, des tentatives préliminaires d'hydrosilylation catalysée au cobalt^{246d} ont été effectuées sur un substrat ayant été rapporté préalablement par Konno, le *para*-méthoxyphénylacétylène **258** (**Schéma 100**). Une première réaction témoin a été réalisée dans les conditions exactes décrites par Konno, conduisant à la formation d'un mélange de 11 espèces fluorées dont les produits **352-(E, β)**, **352-(Z, β)** et **352-(E, α)** sont fortement majoritaires (entrée 1). Le ratio des différents isomères a été déterminé par RMN ¹⁹F du brut réactionnel, et la structure de chacun de ces produits a été attribuée en se basant sur les déplacements RMN ¹⁹F rapportés par Konno.^{246d} Dans l'objectif d'améliorer la sélectivité de la réaction, une seconde manipulation a été réalisée en additionnant lentement le complexe de cobalt à température ambiante (entrée 2). Ici également un mélange complexe de 14 produits fluorés est obtenu avec un ratio **352-(E, β)/352-(Z, β)/352-(E, α) = 79 : 2 : 18 et toujours quelques traces du produit de départ. Finalement une addition lente du complexe de cobalt à chaud dans le dichloroéthane (entrée 3) ou le trifluorotoluène (entrée 4) n'apporte aucune amélioration et 9 espèces fluorées sont détectées en fin de réaction dans le meilleur des cas.**



Entrée	Solvant	Remarque ^a	Ratio (E,β)/(Z,β)/(E,α)/SM ^b
1 ^c	Dichloroéthane	11 espèces fluorées	80:12:7:1
2 ^d	Dichloroéthane	14 espèces fluorées	79:2:18:1
3 ^e	Dichloroéthane	11 espèces fluorées	72:1:17:10
4 ^e	Trifluorotoluène	9 espèces fluorées	Seul E,β est détecté en faible quantité

Schéma 100 : Evaluation de la réaction d'hydrosilylation d'alcynes trifluorométhylés par catalyse au cobalt.^{246d a} Espèces fluorées détectées par RMN ¹⁹F du brut réactionnel. ^b Ratio déterminé par RMN ¹⁹F du brut réactionnel, les espèces **352-(E,β)**, **352-(Z,β)** et **352-(E,α)** ont été attribuées en se basant sur les travaux de Konno, SM = produit de départ (starting material). ^c Tous les réactifs sont ajoutés à t.a., puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux. ^d La solution de Co₂(CO)₈ est ajoutée au goutte à goutte sur une période de 30 min à t.a., puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux. ^e Le milieu réactionnel est chauffé à reflux, puis la solution de Co₂(CO)₈ est ajoutée au goutte à goutte sur une période 45 min.

Au vu des faibles sélectivités obtenues lors des tests d'hydrosilylation catalysée au cobalt, un autre système catalytique a été étudié. Dans le but de s'affranchir de l'importante volatilité du dérivé acétylénique **258**, les études suivantes ont été conduites sur le dodécyne trifluorométhylé beaucoup moins volatile.

1.2.2 Evaluation de la réaction d'hydrosilylation d'alcynes trifluorométhylés catalysée au platine

Parmi les nombreux métaux utilisés pour catalyser l'hydrosilylation d'alcynes, le platine a été particulièrement étudié.³¹² Si une vaste majorité de ces recherches s'est concentrée sur l'addition *anti*-Markovnikov du silicium sur des alcynes terminaux, peu de travaux ont été effectués sur des alcynes internes du fait de la régiosélectivité plus difficile à contrôler. En s'appuyant sur les travaux pionniers de Tsipis,³¹⁴ le groupe de Ferreira a publié en 2012 une méthode de *cis*-hydrosilylation d'alcynes internes catalysée par les complexes de platine(II) PtCl₂ ou Pt(dvds).³¹⁵ La régiosélectivité est alors contrôlée par les substituants de l'alcyne, l'hydrure venant se fixer sur la position la plus appauvrie en électrons et le silicium sur la position la moins appauvrie. Tenant compte des propriétés électroattractrices du groupe trifluorométhyle, cette méthode a été évaluée pour l'hydrosilylation d'alcynes trifluorométhylés (**Schéma 101**).

L'hydrosilylation de **259** en présence d'une quantité catalytique de PtCl₂ dans le toluène conduit au vinyl-silane **353-(E,β)** avec une excellente sélectivité (94%), malgré quelques traces du régioisomère **353-(E,α)** et du produit d'hydrodesilylation **354-cis** (éq. 1). Lors de l'utilisation du complexe de platine Pt(dvds), seul l'isomère **353-(E,β)** est observé avec formation importante du produit d'hydrodesilylation **354-cis** (éq. 2). Outre l'obtention du produit désiré avec de hautes régio- et stéréosélectivités et un très bon rendement, ces deux manipulations représentent les premiers exemples d'hydrosilylations d'alcynes trifluorométhylés catalysés au platine.

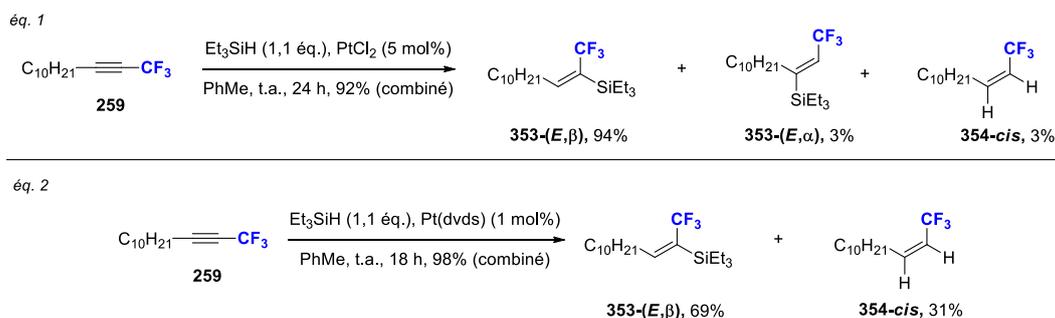


Schéma 101 : Evaluation de la réaction d'hydrosilylation d'alcynes trifluorométhylés par catalyse au platine.³¹⁵ Les ratios ont été déterminés par RMN ¹⁹F du brut, et la structure des différents produits a été attribuée sur la base de leurs spectres RMN ¹H, ¹³C et ¹⁹F.

Afin d'avoir accès à l'halogénure vinylique **355-(E,β)**, ce dernier étant un excellent partenaire pour cribler facilement différentes conditions de couplage croisé, une tentative d'iododesilylation a été réalisée sur le vinyl-silane trifluorométhylé **353-(E,β)** (**Schéma 102**). Aucune réaction n'est alors observée en présence de diiode, et ce même sur une période prolongée.

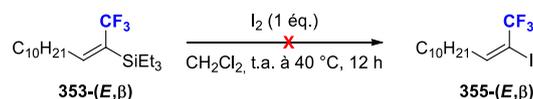


Schéma 102 : Tentative d'iododesilylation sur le vinyl-silane trifluorométhylé **353-(E,β)**.

Pendant, nos efforts ne se sont pas limités à la réaction d'hydrosilylation, et malgré l'excellent rendement et la haute sélectivité obtenue avec la réaction catalysée par le dichlorure de platine, d'autres éléments, notamment l'étain, ont été étudiés dans le cadre de l'étape d'hydrométallation *E,β*-sélective.

1.2.3 Evaluation de la réaction d'hydrostannylation d'alcynes trifluorométhylés catalysée au palladium

Comme évoqué lors du chapitre précédent (voir **Schéma 70**), le groupe d'Abarbri a démontré que le vinyl-stannane trifluorométhylé **238-(Z,β)** pouvait conduire à l'halogénure vinylique correspondant **240**, en présence du système diiode/iodure de cuivre(I).²⁴⁸

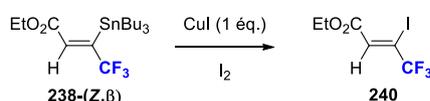


Schéma 103 : Iodostannylation du vinyl-stannane **238-(Z,β)** par Abarbri.²⁴⁸

Suites aux résultats d'iododesilylation infructueux obtenus précédemment, l'étain apparaît donc comme particulièrement intéressant à étudier pour l'étape d'hydrométallation *E,β*-sélective. De plus, ce dernier faisant partie des éléments de la quatorzième colonne, tout comme le silicium, une telle étude pourrait permettre de comparer la réactivité de ces éléments voisins vis-à-vis de la réaction d'hydrométallation d'alcynes trifluorométhylés.

Si la réaction d'hydrostannylation a fait l'objet de nombreuses études,³¹⁶ peu d'exemples d'hydrostannylation d'alcyne fluorés ont été rapportés. A notre connaissance, le premier exemple de ce type a été rapporté par Cullen et Styan en 1966 sur des alcyne vrais substitués par un groupement CF₃.³¹⁷ Suite à ces travaux, un nombre très limité d'études ont été publiées concernant la préparation et l'utilisation de vinyl-stannanes fluorés.³¹⁸ Comme évoqué dans le chapitre précédent, les groupes de Konno²⁴⁹ et Abarbri,²⁴⁸ ont récemment développé de nouvelles méthodes d'hydrostannylation d'alcyne trifluorométhylés. Cependant, les conditions radicalaires utilisées conduisent préférentiellement au composé Z, β , inapproprié pour la synthèse des analogues de mycolactones fluorés. D'autres conditions d'hydrostannylation ont donc été étudiées.

Par opposition avec les alcyne fluorés, l'hydrostannylation d'alcyne non-fluorés a été largement étudiée, que ce soit par voie radicalaire,³¹⁹ ou par catalyse via un métal de transition.^{320,321} En 1990, le groupe de Guibé a développé une méthode de *cis*-hydrostannylation catalysée au palladium (ou au molybdène) délivrant préférentiellement l'isomère E, β .³²¹ Prenant en compte l'effet électroattracteur fort du groupe trifluorométhyle, cette méthode a été évaluée dans le cadre de la synthèse de nos analogues de mycolactones trifluorométhylés.

1.2.3.1 Tentatives d'hydrostannylation préliminaires sur le dodécyne

L'hydrostannylation pallado-catalysée du dodécyne trifluorométhylé **259** délivre alors un mélange 89 : 11 d'isomères **356-(E, β)** et **356-(E, α)** avec un bon rendement de 85% (Schéma 104, éq. 1). Ces produits n'étant pas séparables par les techniques conventionnelles de purification du fait du caractère apolaire fort de la chaîne linéaire du dodécyne, différentes analyses RMN ont été réalisées sur le produit majoritaire afin de déterminer la régiosélectivité de la réaction de façon non-ambiguë (éq. 2). Ainsi, les analyses par RMN ¹H et ¹⁹F ont permis de mettre en évidence une constante de couplage de 7,4 Hz entre les protons allyliques et le proton vinylique, de 55,1 et 57,4 Hz entre le proton vinylique et l'atome d'étain, et de 21,3 Hz entre l'atome d'étain et les atomes de fluor. Une constante allylique a été observée entre les protons allyliques et les atomes de fluor, cependant cette dernière s'est avérée trop faible pour être déterminée précisément. De la même manière, l'analyse des spectres RMN ¹³C a permis de déterminer une constante de couplage de 7,8 Hz entre le carbone tertiaire C_{sp²} et les atomes de fluor, de 33,2 Hz entre le carbone quaternaire C_{sp²} et les atomes de fluor, et de 274,8 Hz entre le carbone quaternaire C_{sp} et les atomes de fluor, confirmant ainsi la régiosélectivité β de la réaction. Cependant, ces analyses ne permettent pas de déterminer clairement la stéréochimie Z ou E des produits obtenus.

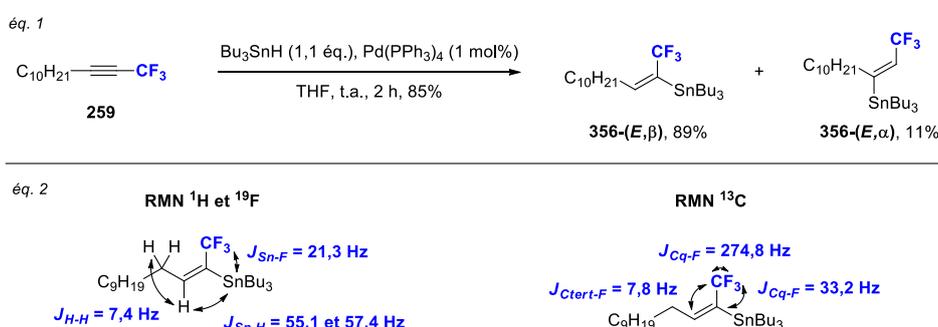


Schéma 104 : Evaluation de la réaction d'hydrostannylation d'alcyne trifluorométhylés par catalyse au palladium (éq. 1), et détermination de la régiosélectivité de la réaction (éq. 2). Le ratio (E, β)/(E, α) a été déterminé par RMN ¹⁹F du brut réactionnel.

Afin de confirmer la stéréochimie *Z* des produits obtenus, le mélange de vinyl-stannanes a été soumis à une réaction d'hydrodestannylation en présence d'acide *para*-toluènesulfonique (**Schéma 105**, éq. 1). Cette stratégie, ayant lieu sans inversion de configuration, a également été utilisée par le groupe de Konno pour déterminer la stéréochimie des produits obtenus lors du développement de sa méthode d'hydrostannylation radicalaire.^{249b} Dans notre cas, l'hydrodestannylation de **356-(E,β)** conduit à la formation d'un seul produit **354-cis** avec un rendement de 88%. L'analyse RMN ¹H de ce dernier a mis en évidence l'existence d'une constante de couplage *cis* typique (11,6 Hz) entre les deux protons vinyliques, confirmant sans ambiguïté l'obtention des produits **356-(E,β)** et **356-(E,α)** lors de la réaction précédente.

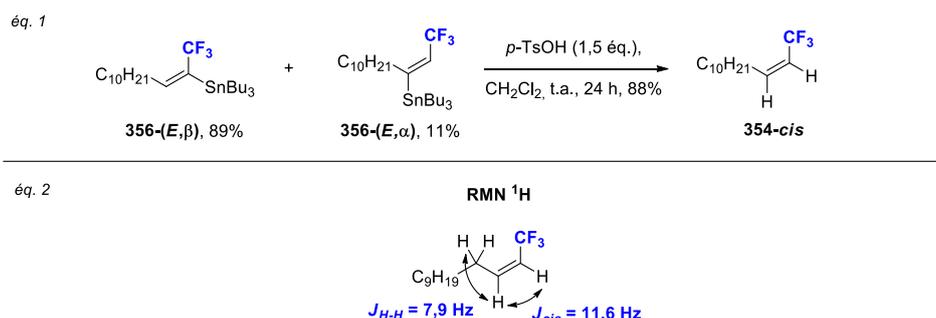


Schéma 105 : Réaction d'hydrodestannylation sur le mélange **356-(E,β)/(E,α)** (éq. 1), et détermination de la stéréochimie *E* ou *Z* des produits de la réaction d'hydrostannylation pallado-catalysée (éq. 2).

Des tentatives d'iododestannylation ont ensuite été réalisées sur le mélange **356-(E,β)/(E,α)** obtenu précédemment (**Schéma 106**). En se basant sur la méthode décrite par Abarbri,²⁴⁸ ce mélange a été engagé en réaction avec une quantité stoechiométrique d'iodure de cuivre(I) et de diiode (éq. 1). Les iodures vinyliques **355-(E,β)** et **355-(E,α)** sont alors obtenus en seulement deux heures, sans modification du ratio (*E,β*)/(*E,α*), et avec un bon rendement de 86%. Ce type de réaction générant des déchets organo-stannylés compliquant l'étape de purification, ces derniers ont été éliminés via l'utilisation de fluorure de potassium sur célite suivant le protocole décrit par Roush en 2001.³²² Afin de pouvoir comparer la réactivité des vinyl-stannanes **356-(E,β)** et **356-(E,α)** avec les vinyl-silanes correspondants obtenus précédemment, la réaction d'iododestannylation a également été réalisée en présence de diiode dans le dichlorométhane (éq. 2). Ici également, les iodures vinyliques **355-(E,β)** et **355-(E,α)** sont obtenus sans modification du ratio (*E,β*)/(*E,α*) et avec un excellent rendement de 92%. Ces résultats mettent en évidence une différence de réactivité impressionnante entre les vinyl-stannanes et leurs homologues silylés.

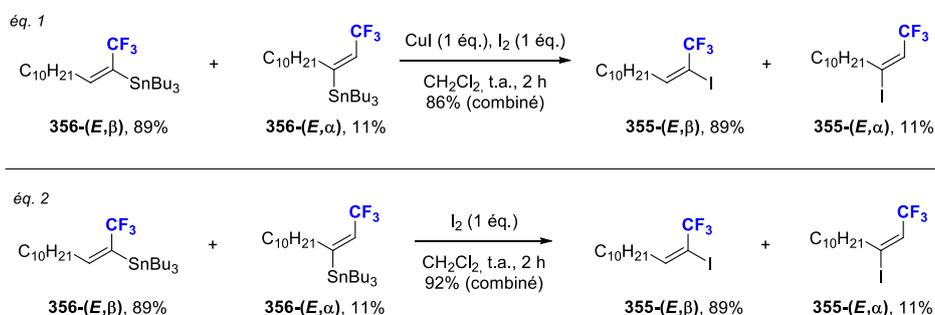


Schéma 106 : Réactions d'iododestannylation sur le mélange **356-(E,β)/(E,α)** dans les conditions décrites par Abarbri (éq. 1) ou en présence de diiode seul (éq. 2). Les ratios (*E,β*)/(*E,α*) ont été déterminés par RMN ¹⁹F du brut réactionnel.

Afin d'améliorer la sélectivité de la réaction d'hydrostannylation, l'influence de la température a été rapidement étudiée (**Schéma 107**). La réaction réalisée à 0 °C délivre alors le vinyl-stannane **356-(E,β)** avec une excellente sélectivité de 95 : 5 et un rendement quasi-quantitatif.

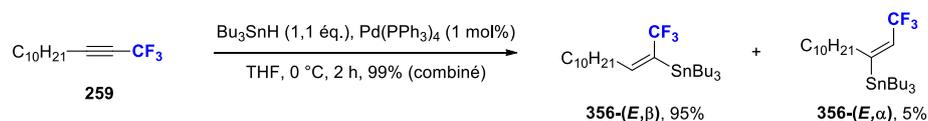
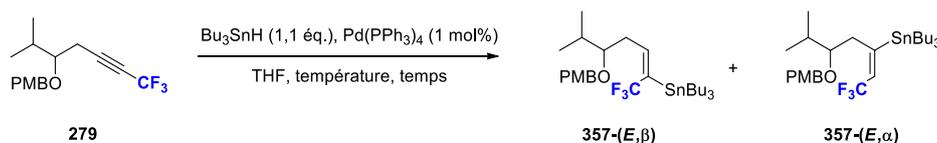


Schéma 107 : Réaction d'hydrostannylation pallado-catalysée à 0 °C. Le ratio (*E,β*)/(*E,α*) a été déterminé par RMN ¹⁹F du brut réactionnel.

Au vu des excellents résultats obtenus sur l'étape d'hydrostannylation, comme sur l'étape d'iododestannylation, ces nouvelles conditions ont été appliquées au précurseur des analogues trifluorométhylés de la mycolactone A/B.

1.2.3.2 Application à l'alcyne **279**

Suite aux résultats prometteurs obtenus sur le dodécyne en diminuant la température de réaction, ce paramètre a été étudié de façon plus approfondie sur le substrat **279** (**Schéma 108**). Dans un premier temps la réaction a été effectuée à 0 °C, le produit désiré **357-(E,β)** est alors obtenu avec une bonne régiosélectivité de 92 : 8 et un rendement de 90% (entrée 1). Contrairement au substrat dodécyne, les vinyl-stannanes **357-(E,β)** et **357-(E,α)** obtenus se sont révélés séparables par chromatographie sur gel de silice, moyennant un éluant composé de cyclohexane et de toluène (8 : 2). Afin de pouvoir isoler les deux régioisomères dans des quantités suffisantes pour les caractériser complètement, une seconde manipulation a été réalisée au reflux du THF pour diminuer la sélectivité de la réaction (entrée 2). Les deux produits sont alors obtenus avec 79% de rendement et un ratio (*E,β*)/(*E,α*) de 73 : 27. La détermination de la stéréochimie des composés **357-(E,β)** et **357-(E,α)** sera développée dans le paragraphe suivant. Finalement, la diminution de la température à -30 °C conduit à la formation du composé **357-(E,β)** avec une excellente sélectivité de 96 : 4 et un très bon rendement de 96% (entrée 3).



Entrée	température	temps	Rendement ^a	Ratio (<i>E,β</i>)/(<i>E,α</i>) ^b
1	0 °C	2 h	90%	92:8
2	reflux	2 h	79%	73:27
3	-30 °C	12 h	96% (85%) ^c	96:4

Schéma 108 : Optimisation de la réaction d'hydrostannylation pallado-catalysée sur le substrat **279**. ^a Les réactions ont été réalisées à l'échelle de 0,5 mmol. ^b Le ratio (*E,β*)/(*E,α*) a été déterminé par RMN ¹⁹F du brut réactionnel. ^c Réaction réalisée à l'échelle de 1,5 mmol.

De façon similaire aux produits d'hydrostannylation obtenus sur le dodécyne, la structure des vinyl-stannanes **357-(E,β)** et **357-(E,α)** a été élucidée via une série d'analyses RMN (**Figure 65**). Cependant, ces produits étant séparables par chromatographie, les deux composés ont pu être analysés

séparément, en commençant par l'isomère E,β . La présence d'une constante de couplage de 20,6 Hz entre les atomes de fluor et l'atome d'étain, de 56,3 et 57,3 Hz entre l'atome d'étain et le proton vinylique, et de 7,0 Hz entre le proton vinylique et les protons allyliques a démontré la régiochimie du vinyl-stannane **357-(E, β)** (éq. 1, (1)). Ici également, ces données ont été renforcées par les données RMN ^{13}C , confirmant ainsi la position β du métal sur la double liaison (2). L'hydrodestannylation de **357-(E, β)** a ensuite été réalisée avec 1,5 équivalent d'APTS, conduisant à la formation de **358-cis** avec 65% de rendement. L'analyse du spectre RMN ^1H de ce dernier a également mis en évidence une constante de couplage *cis* (11,9 Hz) entre les protons vinyliques, confirmant ainsi la stéréochimie E de **357-(E, β)** (3). Les mêmes analyses ont été effectuées sur l'isomère **357-(E, α)** (éq. 2). Une constante de couplage de 8,6 Hz est alors observée entre les atomes de fluor et le proton vinylique, et des constantes de couplage de 61,4 et 62,8 Hz sont observées entre le proton vinylique et l'atome d'étain (4). L'analyse de **357-(E, α)** par RMN ^{13}C a permis de renforcer les données obtenues par RMN ^1H et ^{19}F et de déterminer clairement la position α du métal sur la double liaison (5). Finalement, une expérience Overhauser a été réalisée sur **357-(E, α)** (6). Lorsque le proton vinylique est irradié, aucun effet n'est observé sur les CH_2 allyliques, et un faible effet est observé sur certains protons des chaînes butyles portées par l'atome d'étain. Cependant, cet effet n'a pas pu être déterminé précisément du fait du caractère massif des signaux RMN ^1H engendrés par ces chaînes butyles. Ces données confirment toutefois la stéréochimie E de l'isomère **357-(E, α)**.

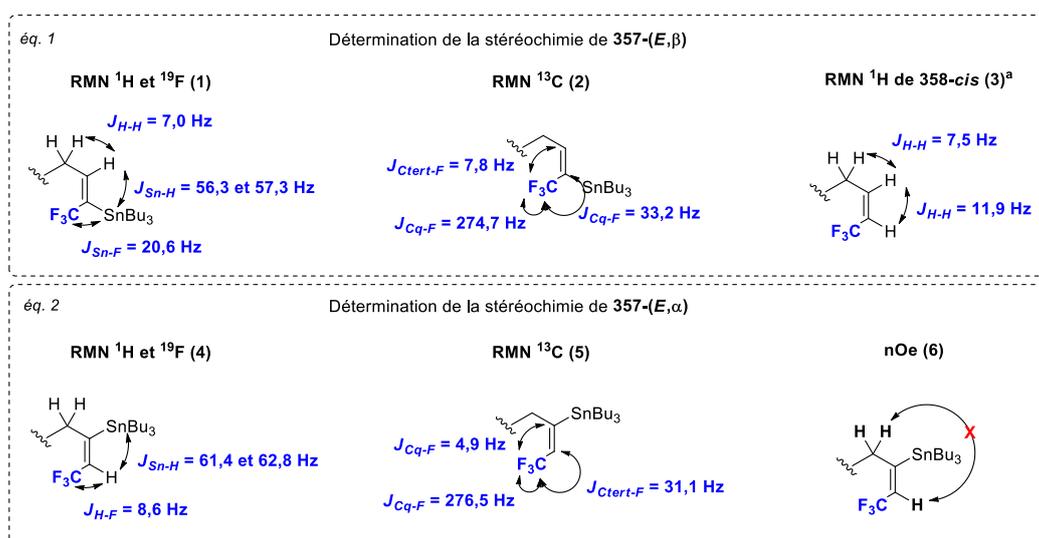


Figure 65 : Détermination de la stéréochimie des vinyl-stannanes **357-(E, β)** (éq. 1), et **357-(E, α)** (éq. 2) par analyses RMN. ^a La réaction d'hydrodestannylation de **357-(E, β)** a été réalisée dans les mêmes conditions que pour le substrat dodécyne, et a conduit uniquement à la formation de l'oléfine **358-cis** avec 65% de rendement.

L'étape d'hydrométallation optimisée, et la structure des vinyl-stannanes **357-(E, β)** et **357-(E, α)** clairement élucidée, la réaction d'iododéstannylation a été réalisée sur chacun des isomères dans les conditions ayant donnés les meilleurs résultats précédemment (**Schéma 109**). Alors que l'échange halogène-métal a lieu rapidement et efficacement sur l'isomère **357-(E, β)** (94%, éq. 1), cet échange apparaît beaucoup plus difficile dans le cas de l'isomère **357-(E, α)** (18%, éq. 2). Cette différence de réactivité peut être aisément expliquée par des raisons électroniques.

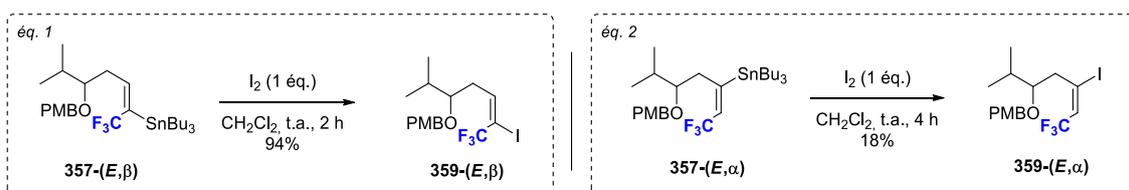


Schéma 109 : Réactions d'iododestannylation sur les vinyl-stannanes **357-(E,β)** (éq. 1) et **357-(E,α)** (éq. 2).

Outre l'obtention des composés désirés avec d'excellentes sélectivités et rendements, les travaux présentés dans cette partie du manuscrit représentent les premiers exemples d'hydrostannylation pallado-catalysées sur des alcynes trifluorométhylés. De plus, cette réaction est la première hydrostannylation *E,β*-sélective rapportée dans la littérature.

Désireux de poursuivre notre étude sur la réactivité des éléments de la quatorzième colonne (C, Si, Ge, Sn) vis-à-vis des réactions d'hydrométallation d'alcynes trifluorométhylés, le Dr. Stéphane Schweizer a travaillé sur des réactions d'hydrogermylation d'alcynes trifluorométhylés. Ces études d'hydrogermylation ont été réalisées de façon simultanée avec les travaux d'hydrosilylation et d'hydrostannylation d'alcynes trifluorométhylés, et s'inscrivent également dans la synthèse d'analogues de mycolactones trifluorométhylés.

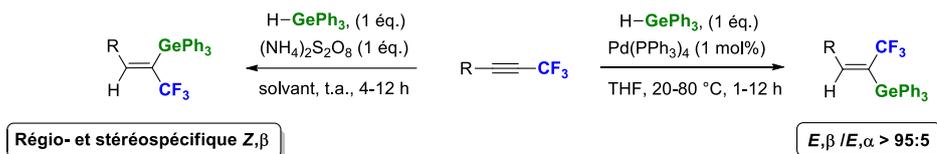
1.2.4 Développement d'une méthode d'hydrogermylation régio- et stéréosélective d'alcynes trifluorométhylés (Dr. Stéphane Schweizer)

Bien que moins étudiée que ses voisins silicium et étain, l'utilisation du germanium pour l'hydrogermylation d'alcynes vrais, catalysée au platine ou au rhodium, a été rapportée dès 1972.³²³ Suite à ces travaux, quelques méthodes d'hydrogermylation radicalaires,³²⁴ par catalyse au palladium,³²⁵ au rhodium³²³ ou au platine³²⁶ ont été proposées. Dans ce contexte, et tenant compte de la non-toxicité du germanium, le Dr. Schweizer a développé simultanément deux méthodes d'hydrogermylation d'alcynes trifluorométhylés, permettant d'accéder sélectivement à l'isomère *Z,β* ou à l'isomère *E,β* (**Schéma 110**).

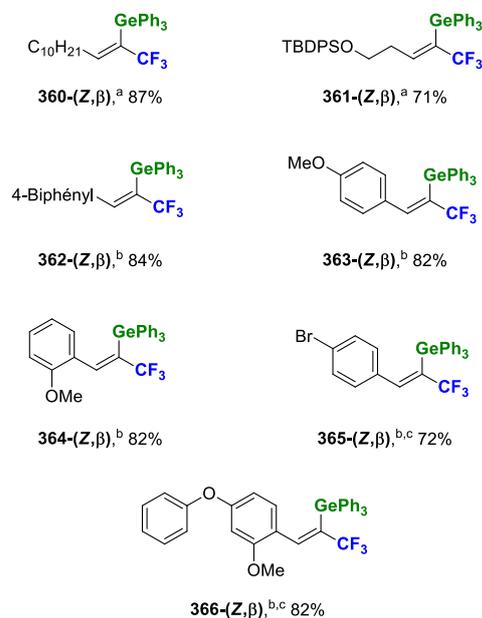
Ainsi, l'hydrogermylation radicalaire d'alcynes trifluorométhylés, en présence d'une quantité stœchiométrique de triphénylgermane et de persulfate d'ammonium, conduit spécifiquement à l'isomère *Z,β* (éq. 1, à gauche). D'autre part, l'hydrogermylation d'alcynes trifluorométhylés, catalysée au palladium, conduit sélectivement à l'isomère *E,β*, avec observation dans quelques cas de traces de l'isomère *E,α* (éq. 1, à droite).

Ces deux méthodes ont été appliquées à différents alcynes trifluorométhylés substitués par un groupement aromatique ou aliphatique. Dans le cas de la réaction d'hydrogermylation radicalaire, des vinyl-germanes linéaires tels que **360-(Z,β)** ou **361-(Z,β)** sont obtenus avec de bons rendements de 87% et 71% respectivement, et montrent que la méthode tolère très bien les groupements protecteurs de type éther-silylés (éq. 2). Des dérivés aromatiques neutres **362-(Z,β)** (84%), enrichis en électrons **363-(Z,β)** ou **364-(Z,β)** (82%), appauvris en électrons **365-(Z,β)** (72%) ou plus encombrés stériquement **366-(Z,β)** (82%), ont également été obtenus démontrant le potentiel de la méthode. De la même manière, la méthode pallado-catalysée tolère les alcynes linéaires, ainsi que les groupements protecteurs de type éther silylé, comme le montre l'obtention des composés **360-(E,β)** (67%) et **361-(E,β)** (57%) (éq. 3). Un exemple de diène a également été effectué **367-(E,β)** (43%), et de façon intéressante, le substrat **368-(E,β)** a été obtenu avec un excellent rendement (91%). Finalement, la préparation des cyclopropanes 1,2-*trans*-disubstitué **369-(E,β)** (65%) et 1,2-*cis*-disubstitué **370-(E,β)** (83%), témoigne du champ d'application étendu de la réaction et des conditions douces dans lesquelles l'hydrogermylation a lieu. Ces deux nouvelles réactions constituent les premières méthodes d'hydrogermylation d'alcynes trifluorométhylés rapportés dans la littérature.

éq. 1



éq. 2



éq. 3

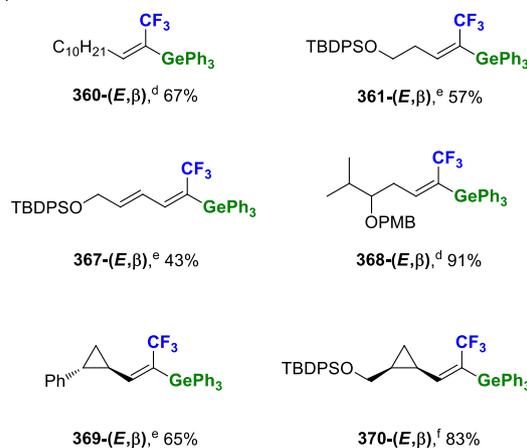
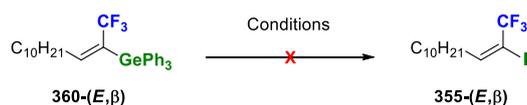


Schéma 110 : Méthodes d'hydrogermylation radicalaire Z,β -spécifique, et pallado-catalysée E,β -sélective, développées par le Dr. Stéphane Schweizer (éq. 1). Exemplification de la méthode radicalaire (éq. 2) et de la méthode pallado-catalysée (éq. 3). ^a Réaction réalisée dans MeCN/H₂O sur 12 h. ^b Réaction réalisée dans le DMF sur 4 h. ^c Substrat fourni par le groupe du Pr. Evano. ^d Réaction réalisée à t.a. sur 12 h. ^e Réaction réalisée à 50 °C sur 2 h. ^f Réaction réalisée à 100 °C sous irradiations micro-onde pendant 1 h.

Toujours dans l'optique de fournir des iodures vinyliques trifluorométhylés pour la synthèse d'analogues de mycolactones, des tentatives d'iododégermylation ont été réalisées sur le vinyl-germane **360-(E,β)** (Schéma 111). Des précédents d'iododégermylation de vinyl-germanes ont d'ailleurs été rapportés dans la littérature.³²⁶ Dans un premier temps, les conditions qui se sont révélées efficaces sur les vinyl-stannanes ont été appliquées à ces nouveaux substrats (1 et 2). Les conditions développées par Abarbri²⁴⁸ n'ont donné aucun résultat, le produit de départ est récupéré inchangé, et ce même en augmentant la quantité de réactifs ou la température (1). De façon similaire, l'utilisation de diiode seul dans des conditions classiques, ou en excès et en l'absence de solvant, ne mène pas au produit désiré (2). Une tentative d'iododégermylation pallado-catalysée à 80 °C sous irradiation micro-onde a été réalisée sans que le produit de départ ne soit affecté (3). Finalement, l'utilisation d'un excès de chlorure d'iode non plus n'a pas réussi à faire réagir le produit de départ (4). Ces résultats ne sont pas surprenants compte tenu du caractère électroattracteur fort du groupe CF₃, mais soulignent de ce fait les propriétés uniques de l'étain.



Conditions criblées

CuI/I ₂ (1)	I ₂ (2)	Pallado-catalysée (3)	ICl (4)
CuI (1 éq.), I ₂ (1 éq.) Et ₂ O, t.a. ou 50 °C, 5 h	I ₂ (1 éq.) CH ₂ Cl ₂ , t.a.	I ₂ (1 éq.), Pd(PPh ₃) ₄ (20 mol%) THF, 80 °C (MW), 40 min	ICl (5 éq.) CH ₂ Cl ₂ , t.a., 6 h
CuI (1,2 éq.), I ₂ (1,2 éq.) THF, 100 °C (MW), 1 h	I ₂ (5 éq.) sans solvant, t.a., 4 h		

Schéma 111 : Réactions d'iododégermylation réalisées par le Dr. Stéphane Schweizer.

Une dernière tentative d'iododégermylation avec le chlorure d'iode à chaud et sans solvant n'a pas conduit à l'iodure vinylique espéré, mais à la formation du trichlorogermane **371-(E,β)**, de diiodobenzène et d'iodobenzène (**Schéma 112**). Cette réaction particulière a d'ailleurs été soulignée plusieurs fois dans la littérature.³²⁷ Le mécanisme proposé pour la tri-chloration du vinyl-germane **360-(E,β)** débute par la S_EAr des groupements aromatiques substituants l'atome de germanium, conduisant ainsi à l'espèce cationique **372**. L'atome de germanium est ensuite attaqué par un anion chlorure généré précédemment, et la liaison germanium-carbone est rompue, conduisant à la libération d'iodobenzène. Deux itérations supplémentaires délivrent alors le trichlorogermane **371-(E,β)**. Ce dernier est instable dans l'eau et sur silice, limitant ainsi les méthodes de purification pouvant être utilisées. En effet, l'hydrolyse du trichlorogermane conduit à la formation de l'oxyde de germane Ge(OH)₃ correspondant.³²⁸ Cependant, l'élimination des sous-produits aromatiques de la réaction a pu être réalisée par distillation, délivrant le vinyl-trichlorogermane **371-(E,β)** avec 76% de rendement. Finalement, une tentative de tri-chloration a été réalisée dans des conditions identiques à celles décrites précédemment, mais en utilisant le dichlorométhane comme solvant. Seule la formation du dichlorogermane est alors observée sans aucune trace du trichlorogermane.

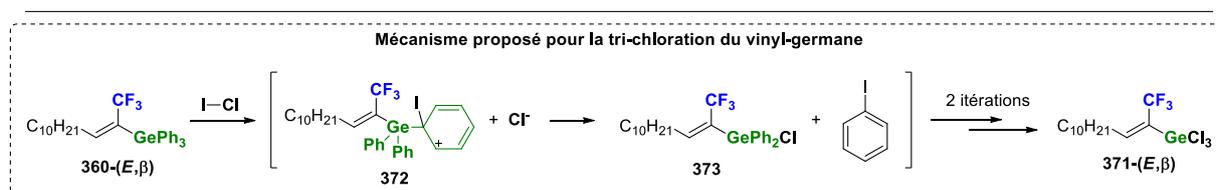
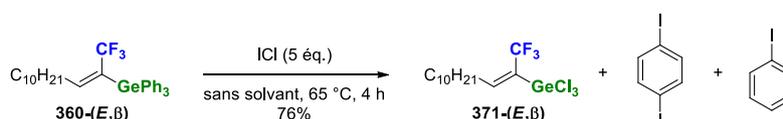


Schéma 112 : Synthèse du vinyl-trichlorogermane **371-(E,β)** et mécanisme proposé pour la tri-chloration du vinyl-germane **360-(E,β)**.

Bien que peu réactifs, certains organogermanes peuvent être couplés dans des conditions pallado-catalysées, tels que l'ont démontré les travaux pionniers d'Ikenaga.³²⁹ Ces premiers exemples impliquent alors le couplage de triméthylgermanes dérivés du styrène avec des tétrafluoroborates d'aryles. Suite à ces travaux, d'autres exemples impliquant notamment des couplages de tris(triméthylsilyl)germanes Ge(SiMe₃)₃ avec des halogénures d'aryles, ont été rapportés.³³⁰ En 2004, le groupe de Kosugi a développé une méthode permettant de coupler directement des trichlorogermanes aromatiques avec des halogénures d'aryles, en présence d'une source de palladium(II).³³¹

En s'appuyant sur ces travaux, des couplages croisés avec différents halogénures d'aryle ont été réalisés sur les vinyl-trichlorogermanes **371-(Z,β)** et **371-(E,β)** (Schéma 113). Ainsi, le couplage du vinyl-germane **371-(E,β)** avec le *para*-iodonitrobenzène, en présence d'une quantité catalytique de diacétate de palladium et d'un excès de soude aqueuse à 80 °C, délivre l'oléfine **374-(E)** avec un excellent rendement de 95% (éq. 1). De façon similaire, le couplage du vinyl-germane **371-(Z,β)** avec le *para*-iodonitrobenzène conduit à l'oléfine **374-(Z)** avec un rendement de 90%, malgré la présence d'un encombrement stérique entre la chaîne linéaire du dodécyne et l'aromatique (éq. 2). Le couplage de **371-(Z,β)** avec le *para*-iodoanisole ou le *para*-bromonitrobenzène a également été effectué, délivrant les produits désirés **375-(Z)** et **376-(Z)** avec des rendements de 56% et 46% respectivement.

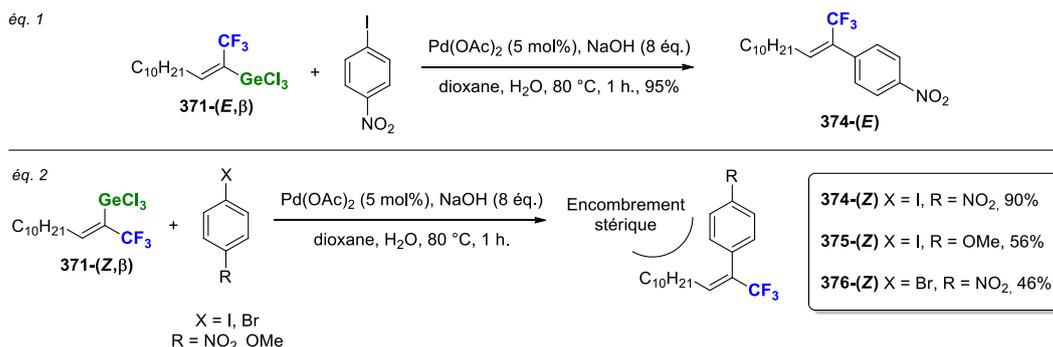


Schéma 113 : Couplage croisé direct du vinyl-trichlorogermene **371-(Z,β)** avec le *para*-iodonitrobenzène (éq. 1) et couplages croisés directs du vinyl-trichlorogermene **371-(E,β)** avec différents halogénure aromatiques (éq. 2).

Finalement, trois nouvelles voies d'accès au motif vinylique trifluorométhylé *E,β* requis pour nos analogues, ont pu être mises au point lors de ces travaux. Cependant, si les réactions d'hydrosilylation, d'hydrostannylation et d'hydrogermylation ont toutes les trois permis d'obtenir ce motif avec de très hautes régio- et stéréosélectivités, seul le vinyl-stannane trifluorométhylé s'est avéré réactif vis-à-vis de la réaction d'iododémétallation. L'obtention de l'iodure vinylique correspondant était essentielle pour cribler différentes conditions de couplage croisé.

1.3 Tentatives de couplages croisés

En effet, l'étape d'hydrométallation optimisée, les efforts de recherche se sont tournés vers la dernière étape clé de l'approche par trifluorométhylation d'alcynes vrais, le couplage croisé permettant de forger la liaison C7-C8 de la macrolactone (**Schéma 114**).

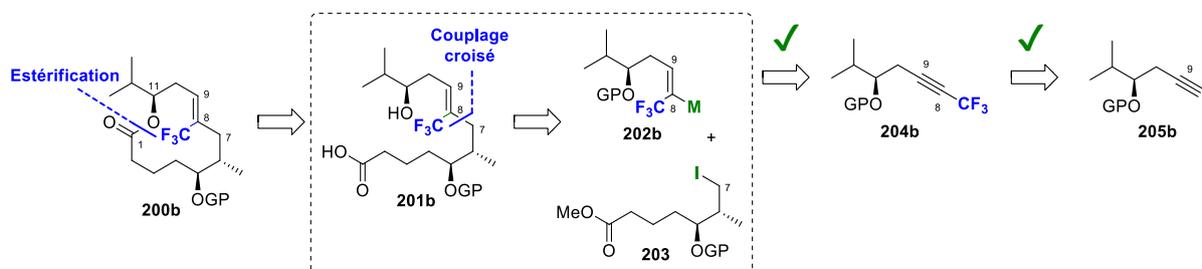


Schéma 114 : Avancées des travaux vis-à-vis de l'approche par trifluorométhylation d'alcynes vrais.

Comme évoqué dans le chapitre 1, les groupes de Kishi¹⁰²⁻¹⁰⁴ et d'Altmann¹⁰⁶ ont développé différentes synthèses totales de la mycolactone A/B naturelle. Lors de ces travaux, Kishi a mis au point

un couplage croisé de type Negishi permettant de former la liaison C7-C8 de la macrolactone,¹⁰²⁻¹⁰⁴ et Altmann a rapporté un couplage croisé de type Suzuki permettant de construire la liaison C13-C14 (Figure 66).

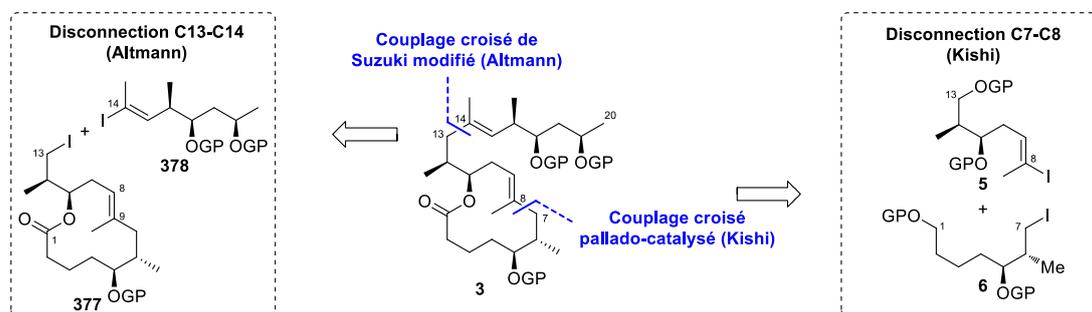


Figure 66 : Formation des liaisons C7-C8 et C13-C14 par Kishi et Altmann.^{102-104,106}

Les partenaires de couplage utilisés par Kishi et Altmann possédant les mêmes motifs structuraux que ceux synthétisés pour former la liaison C7-C8 des analogues de mycolactones fluorés, ces conditions de couplage sont apparues tout à fait appropriées. Il est toutefois important de prendre en compte que les iodures vinyliques **378** et **5**, utilisés par Altmann et Kishi, présentent un groupe méthyle sur les carbones C_{sp^2} impliqués dans le couplage croisé, au lieu du groupe CF_3 porté par le partenaire **359-(E, β)**. Si la présence du groupe CF_3 devrait en théorie diminuer la densité électronique du carbone C8 et donc favoriser l'insertion oxydante du palladium dans la liaison C8-iodo, l'encombrement stérique induit par le groupe CF_3 , ainsi que de possibles effets électroniques ne permettent pas d'anticiper le résultat de ce couplage croisé.

1.3.1 Couplage croisé dans des conditions de type Negishi

Dans un premier temps, les conditions développées par Kishi^{103,104} ont été utilisées pour coupler l'iodure vinylique **359-(E, β)** et l'iodure d'alkyle **53**³³² (Schéma 115). Ces conditions font intervenir un excès de couple zinc-cuivre et de chlorure de lithium en présence d'une quantité catalytique de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0), dans un mélange benzène/DMF/NMP à 55 °C. Cependant, contrairement à la procédure décrite par Kishi, le couple zinc-cuivre a été préparé selon la procédure rapportée par Hassner,³³³ en appliquant la modification de Greene.³³⁴ Aucune trace du produit de couplage **379** n'est alors observée dans ces conditions. Le produit de départ **359-(E, β)** est partiellement récupéré en mélange avec l'oléfine **358-cis**, et l'ester **380**.

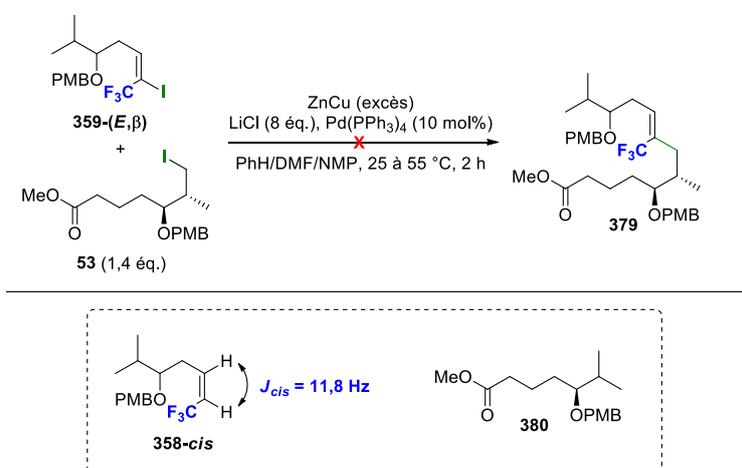


Schéma 115 : Tentative de couplage croisé entre l'iodure vinylique **359-(E, β)** et l'iodure d'alkyle **53** dans les conditions de Kishi.^{103,104}

La formation de **380** a été confirmée en synthétisant l'authentique à partir de l'iodure d'alkyle **53** dans des conditions similaires à celles utilisées pour le couplage (**Schéma 116**). L'obtention de **380** à la fin de la réaction de couplage confirme donc que l'alkyl-zincique correspondant a bien été formé, mais que ce dernier n'a pas réagi avec l'iodure vinylique **359-(E,β)** et a probablement été hydrolysé lors du traitement aqueux de la manipulation.

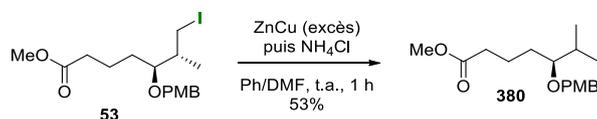


Schéma 116 Synthèse du produit authentique **380**.

1.3.2 Couplage croisé dans des conditions de type Suzuki

En parallèle, la procédure rapportée par Altmann¹⁰⁶ a été évaluée (**Schéma 117**). L'iodure d'alkyle **53** est alors traité avec un excès de *tert*-butyllithium et de 9-méthoxyborabicyclo[3.3.1]nonane pour conduire à l'alkyl-borane correspondant. Ce dernier est ensuite mis au contact de l'iodure vinylique **359-(E,β)** en présence d'une source de palladium(II), de triphénylarsine et de carbonate de césium. La réaction conduit alors à un mélange complexe de cinq produits observés en chromatographie sur couche mince. Ces derniers n'étant pas séparables par les techniques de purification conventionnelles, ils n'ont pas pu être convenablement identifiés. Cependant, l'absence des signaux caractéristiques du proton vinylique de **379** en RMN ¹H, et du groupe CF₃ vinylique en RMN ¹⁹F dans le brut réactionnel ont permis d'écarter l'hypothèse de la formation du produit désiré.

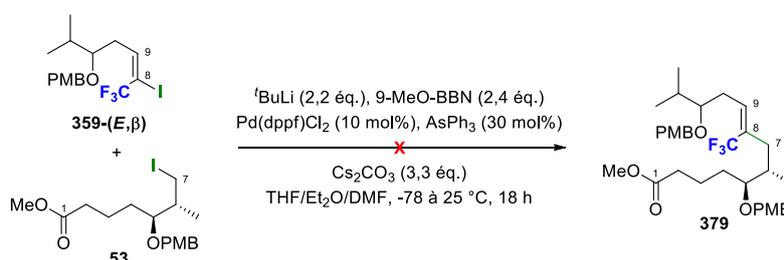


Schéma 117 : Tentative de couplage croisé entre l'iodure vinylique **359-(E,β)** et l'iodure d'alkyle **53** dans les conditions d'Altmann.¹⁰⁶

Ces premières tentatives de couplage croisé démontrent l'impact du groupement CF₃ sur la réactivité de l'iodure vinylique **359-(E,β)**, et suggère l'utilisation de dérivés organométalliques de **53** plus réactifs que ceux utilisés précédemment. En effet, la présence de la fonction ester sur l'iodure vinylique **53** implique l'utilisation de dérivés organométalliques ayant une réactivité relativement douce, dans le but d'éviter le produit de cyclisation C7-C1.

Afin de s'affranchir de cette limitation, et de pouvoir cribler des dérivés organométalliques possédant une réactivité plus grande, nos recherches se tournent désormais vers la synthèse d'un partenaire de couplage tel que **6**, ce dernier pouvant être obtenu selon la procédure décrite par Kishi¹⁰² (**Schéma 118**). En l'absence de la fonction ester, ce dernier pourrait permettre l'utilisation d'organozinciques de type -ZnX, -ZnR, ou de zincates -ZnR₂-Li⁺, possédant une réactivité bien supérieure à ceux utilisés dans les couplages précédents. La synthèse de **6**, ainsi que son utilisation pour la préparation de l'oléfine trifluorométhylée **381** est actuellement en cours d'étude au laboratoire.

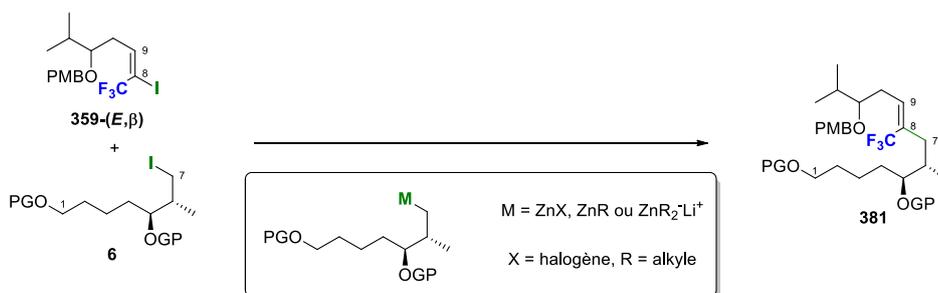


Schéma 118 : Nouvelle stratégie pour les couplages croisés.

Comme présenté lors du chapitre précédent, une seconde voie de synthèse de la macrolactone trifluorométhylée, a été développée simultanément avec l'approche présentée dans ce sous-chapitre. Les efforts de recherche développés autour de cette deuxième approche sont détaillés dans le sous-chapitre suivant.

2. Vers la synthèse de la macrolactone C8-trifluorométhylée via l'approche par trifluorométhylation d'halogénures vinyliques Z

L'approche par trifluorométhylation d'alcynes vrais présentée précédemment fait intervenir l'introduction du groupe CF₃ en début de synthèse. Du fait des propriétés particulières de l'atome de fluor, ce type de modification peut avoir de lourdes répercussions sur les différentes étapes clés de la synthèse. En prévision des difficultés rencontrées sur l'étape de couplage croisé, une approche faisant intervenir l'introduction du groupe CF₃ en fin de synthèse a été développée, et est rappelée en **Schéma 119**. L'obtention de la macrolactone **200b** repose alors sur une étape clé de trifluorométhylation de l'halogénure vinylique **206b**. Ce dernier peut alors provenir d'un couplage croisé *trans*-sélectif entre l'iodure d'alkyle **203** et la dihalogénooléfine **207b**,³³⁵ pouvant elle-même être obtenue par une réaction de type Ramirez¹²⁰ sur un aldéhyde tel que **208b**.

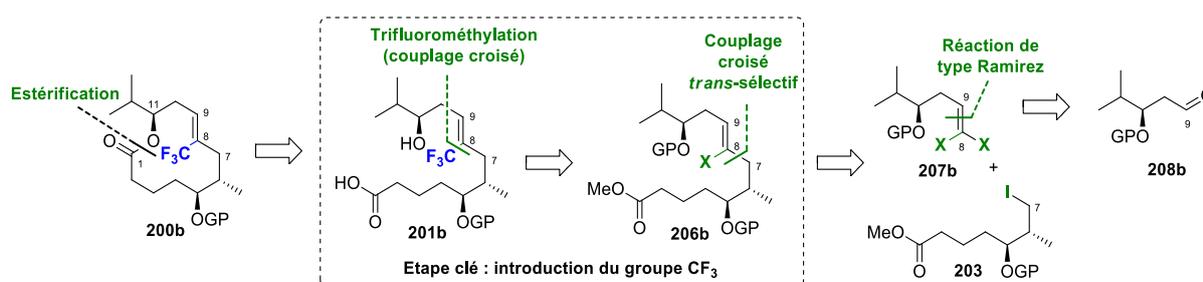


Schéma 119 : Rappel de l'approche par trifluorométhylation d'un halogénure vinylique Z.

Comme nous l'avons vu précédemment, la trifluorométhylation d'halogénures vinyliques Z est loin d'être triviale. En effet, seules quelques méthodes présentées dans le chapitre précédent permettent de réaliser ce type de réaction, et très peu d'exemples d'oléfines substituées par des groupements aliphatiques ont été rapportés. De ce fait, nos travaux se sont concentrés directement sur cette étape de trifluorométhylation, et sont présentés dans les paragraphes suivants.

2.1 Evaluation de la méthode de trifluorométhylation développée précédemment

Outre le défi synthétique qu'elle représente, et l'opportunité de développer une méthode de synthèse offrant un accès à un motif dont la littérature est déficiente, cette étape clé est également l'occasion de tester la méthode de trifluorométhylation d'alcynes vrais développée précédemment sur d'autres substrats.

Dans cette optique, la synthèse d'un substrat modèle de type **382** a été étudiée, ce dernier possédant le motif structural principal du fragment macrolactonique **206b**, ainsi qu'une masse moléculaire suffisamment élevée pour éviter tout problème de volatilité (**Figure 67**).

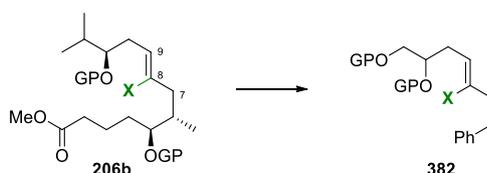


Figure 67 : Substrat modèle envisagé pour la mise au point de l'étape de trifluorométhylation.

Dans un premier temps, le bromure vinylique **386**, reprenant cette structure, a été synthétisé (**Schéma 120**). En se basant sur la réaction de bromoallylation développée par Kaneda³³⁶ et Rawal,³³⁷ le 3-butynylbenzène **383** est engagé en réaction avec un large excès de bromure d'allyle en présence d'une quantité catalytique de palladium(II) pour conduire au bromure vinylique **384**. Après dihydroxylation de ce dernier, la fonction diol est protégée sous forme de bis(éther silylé) pour conduire au produit **386**.

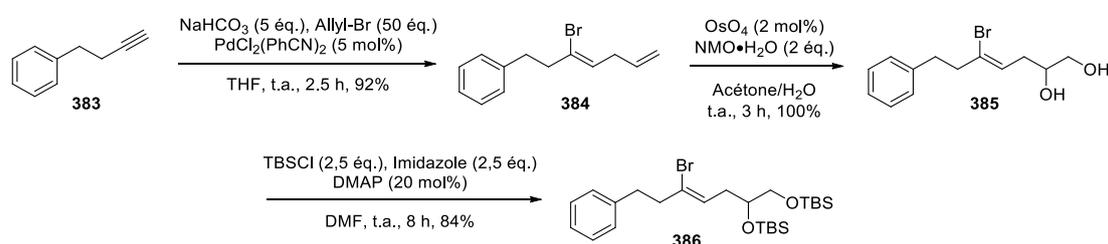
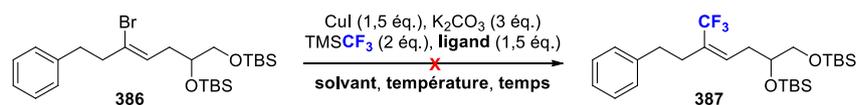


Schéma 120 : Synthèse du substrat modèle **386**.

Ce substrat test en main, la méthode de trifluorométhylation développée précédemment a été évaluée, en apportant toutefois quelques modifications (**Schéma 121**). Par analogie avec les travaux de Bräse²⁸⁴ présentés dans le chapitre 3, les manipulations ont été effectuées avec seulement deux équivalents de TMSCF_3 , et ont été doublées dans la DMPU. Cette dernière ayant été utilisée par Bräse en substitut du DMF initialement utilisé par Fuchikami,²⁸³ afin de limiter la formation de sous-produits dus à la dégradation des anions CF_3^- en difluorocarbène et en anion fluorure.²⁴³ Une première tentative à température ambiante, n'a pas conduit au produit désiré, seul le produit de départ est retrouvé inchangé dans le DMF comme dans la DMPU (entrées 1 et 2). L'augmentation de la température à 80 °C n'apporte aucun changement pour les deux systèmes (entrées 3 et 4). Par analogie avec la méthode de Bräse, le ligand a été retiré des deux systèmes, et la température élevée à 100 °C (entrées 5 et 6). Encore une fois, aucune réaction n'a lieu malgré un temps de réaction prolongé.



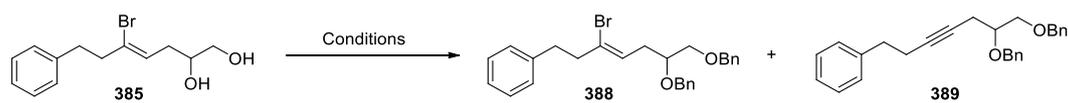
Entrée	Ligand	Solvant	Température	Temps	Rendement
1	TMEDA	DMF	t.a.	15 h	/
2	TMEDA	DMPU	t.a.	15 h	/
3	TMEDA	DMF	80 °C	15 h	/
4	TMEDA	DMPU	80 °C	15 h	/
5	/	DMF	100 °C	60 h	/
6	/	DMPU	100 °C	60 h	/

Schéma 121 : Evaluation de la méthode de trifluorométhylation développée précédemment.

Aucunes traces du produit désiré n'ayant été observée dans ces conditions, les travaux se sont alors orientés vers l'évaluation de la méthode de Bräse.²⁸⁴ Comme évoqué dans le chapitre précédent, trois exemples de trifluorométhylation d'halogénures vinyliques Z-trisubstitués ont été rapportés par le biais de cette méthode, la rendant particulièrement attrayante pour nos recherches.

2.2 Evaluation de la méthode développée par Bräse

Cette méthode nécessitant l'utilisation de fluorure de potassium, incompatible avec les groupements éther silylés portés par le bromure vinylique **386**, le bis(éther de benzyle) **388** a été préparé par protection du diol **385** (Schéma 122). Différentes conditions en milieu acide ou basique ont été criblées, en commençant par l'utilisation classique de bromure de benzyle en présence d'hydrure de sodium à température ambiante (entrée 1). Le produit désiré **388** est alors obtenu avec seulement 35% de rendement malgré un temps de réaction prolongé, le restant du produit de départ étant récupéré sous la forme d'un produit de monobenzylation. Afin d'accélérer la réaction, le THF est remplacé par un mélange THF/DMF, et le milieu réactionnel est chauffé à 45 °C pendant 15 h (entrée 2). Le produit de monobenzylation est à nouveau observé de façon majoritaire, et le bis(éther de benzyle) **388** est isolé avec 44% de rendement. La manipulation est alors reproduite en ajoutant 20 mol% de KI pour catalyser la réaction (entrée 3). De façon inattendue, ces nouvelles conditions ne conduisent pas au produit désiré mais à la formation exclusive de l'alcyne interne **389**, issu de l'élimination de l'atome de brome en position vinylique. Cette élimination étant probablement due à des conditions trop basiques, l'utilisation de conditions acides a été évaluée (entrée 4). Le trichloroimidate **390** est alors préparé par réaction de trichloroacétonitrile sur l'alcool benzylique en présence d'une quantité catalytique d'hydrure de sodium (encadré). Finalement, l'utilisation d'un excès de **390** en présence d'acide triflique conduit majoritairement au produit de monobenzylation, avec une faible formation du produit désiré, ce dernier n'ayant pas été purifié à cause de problèmes de coélution avec le restant de carboximidate **390**.



Entrée	Conditions	Rendement
1	NaH (2,5 éq.), BnBr (2,5 éq.) THF, t.a., 60 h	35%
2	NaH (2,5 éq.), BnBr (2,5 éq.) THF/DMF, 45 °C, 15 h	44%
3	NaH (2,5 éq.), BnBr (2,5 éq.), KI (20 mol%) THF/DMF, 45 °C, 24 h	/
4	390 (4 éq.), TfOH (15 mol%) CH ₂ Cl ₂ /cyclohexane, t.a., 15 h	/

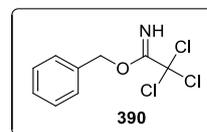


Schéma 122 : Conditions criblées pour la dibenylation du diol **385**.

Malgré les rendements mitigés observés sur l'étape de dibenylation, le bis(éther de benzyle) **388** a été obtenu avec une quantité et une pureté suffisante pour poursuivre les études. Cependant et comme le montrent les exemples rapportés par Bräse (voir **Schéma 74**),²⁸⁴ les bromures vinyliques sont beaucoup moins réactifs que leurs homologues iodés vis-à-vis de la réaction de trifluorométhylation. Suivant ce constat, différentes réactions de Finkelstein vinyliques ont été évaluées sur le substrat **388**. Un échange de ce type sur un bromure vinylique de configuration *Z* a été rapporté par Smith III,³³⁸ lors de sa synthèse totale du discodermolide, en s'appuyant sur la méthode décrite initialement par Inokawa.³³⁹ Ainsi, le composé **388** est traité avec un excès d'iodure de potassium, en présence d'une quantité catalytique de dibromure de nickel et de zinc à 90 °C (**Schéma 123**). Aucune trace du produit désiré n'est alors observée, et le produit de départ est récupéré inchangé.

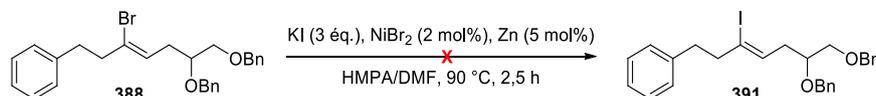
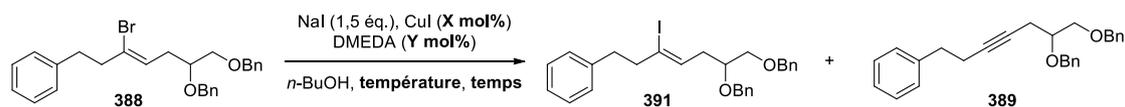


Schéma 123 : Tentative de synthèse de l'iodure vinylique **391** dans les conditions d'Inokawa.³³⁹

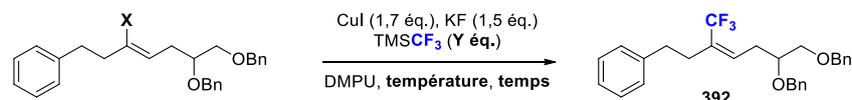
Suite à cette tentative infructueuse, un nouvel essai d'échange brome-iodure a été effectué sur le bromure vinylique **388** dans des conditions cupro-catalysées décrites par Buchwald (**Schéma 124**, entrée 1).³⁴⁰ Seulement 16% du produit de départ est converti, et seul l'iodure vinylique **391** est détecté après 60 h de réaction. Le brut réactionnel purifié par filtration sur silice est rechargé en système catalytique et à nouveau soumis à la réaction sous irradiations micro-onde à 120 °C (entrée 2). Une conversion supplémentaire de 9% en faveur de **391** est alors observée après seulement 2 h de réaction, et le mélange passe d'un milieu hétérogène bleu en début de réaction à une mixture orangée en fin de réaction. Ce changement de couleur semble indiquer que le système catalytique se détériore avant la fin de la réaction, et que par conséquent, les paramètres « température » et « temps » peuvent difficilement être modulés pour augmenter la conversion. Suivant cette hypothèse, le brut réactionnel est encore une fois engagé en réaction avec une quantité stœchiométrique du système CuI/DMEDA, tout en conservant la proportion 1 : 2 initiale (entrée 3). Après seulement 30 minutes de réaction, une conversion totale est observée, le produit désiré **391** est isolé avec 27% de rendement et le produit d'élimination **389** est à nouveau formé avec 21% de rendement.



Entrée	X (CuI)	Y (DMEDA)	Température	Temps	Conversion ^a	Rendement
1	5 mol%	10 mol%	120 °C	60 h	16%	/
1.1 ^b	5 mol%	10 mol%	120 °C (MW)	2 h	35%	/
1.2 ^b	100 mol%	200 mol%	120 °C (MW)	30 min	100%	27% (391), 21% (389)

Schéma 124 : Synthèse de l'iodure vinylique **391** via la méthode Buchwald.³⁴⁰ ^a Conversion déterminée par RMN ¹H du brut réactionnel. ^b Ces manipulations ont été effectuées sur le brut réactionnel de l'entrée précédente, après purification par filtration sur silice et recharge du système catalytique.

Les halogénures vinyliques **388** et **391** en main, des essais préliminaires de trifluorométhylation ont été réalisés en reproduisant les conditions exactes de Bräse (**Schéma 125**, entrées 1 et 2).²⁸⁴ Peu importe l'halogénure utilisé, aucune réaction n'est observée. Alors que le passage sous irradiations micro-ondes n'apporte pas d'amélioration (entrée 3), l'augmentation de quantité de TMSCF₃ et de la température conduisent à une conversion inférieure à 10% (entrée 4). La RMN ¹⁹F du brut réactionnel révèle alors la formation du produit désiré. Cependant, les substrats test **388** et **391** ayant été obtenu sur de faibles quantités, les tests de trifluorométhylation n'ont pas pu être poursuivis sur ces composés modèles.

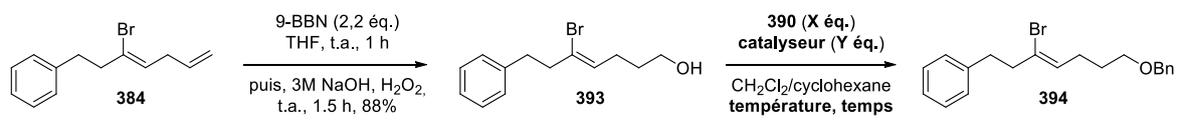


Entrée	X	Y (TMSCF ₃)	Température	Temps	Conversion ^a
1	Br	2	80 °C	15 h	0%
2	I	1,2	80 °C	15 h	0%
3	I	1,2	80 °C (MW)	2 h	0%
4	I	2	100 °C (MW)	2 h	< 10%

Schéma 125 : Tentatives préliminaires de trifluorométhylation dans les conditions de Bräse.²⁸⁴ ^a Conversion déterminée par RMN ¹H du brut réactionnel.

Au vu des difficultés rencontrées sur l'étape de dibenzilation, les recherches se sont orientées vers la synthèse du produit monobenzylé **394** (**Schéma 126**). Le diène **384** obtenu précédemment est alors soumis à une réaction d'hydroboration, en s'appuyant sur la procédure utilisée par Winssinger,³⁴¹ pour conduire à l'alcool **393**. Afin d'éviter toute formation du produit d'élimination de l'atome de brome, seules des conditions en milieu acide ont été criblées (entrées 1 à 3). De façon surprenante, l'utilisation du trichloroacétimide **390**, en présence d'une quantité catalytique d'acide triflique, conduit seulement à 50% de conversion en faveur du produit désiré **394**, et ce même avec un temps de réaction relativement long (entrée 1). L'augmentation de la quantité d'imidate **390** utilisée ne mène alors qu'à 70% de conversion en 24 h (entrée 2). Suite à des problèmes de coélution de l'éther de benzyle **394**

avec **390** lors de la purification, les conditions ont été revues pour conduire à celles proposées en entrée 3. Cependant, aucune réaction n'a lieu en présence d'acide camphresulfonique.



Entrée	X (390)	Y (catalyseur)	Température	Temps	Conversion ^a
1	1,1	15 mol% (TfOH)	t.a.	70 h	50%
2	2	15 mol% (TfOH)	t.a.	24 h	70%
3	1,1	20 mol% (CSA)	40 °C	18 h	0%

Schéma 126 : Tentative de benzylation de l'alcool **393**. ^a Conversion déterminée par RMN ¹H du brut réactionnel.

En 2006, le groupe de Dudley a rapporté la synthèse du sel de pyridinium **397**, à partir de 2-chloropyridine, et son utilisation pour des réactions de benzylation en conditions neutres (**Schéma 127**, éq. 1).³⁴² Ces conditions ont été appliquées à l'alcool **393**, et le produit désiré **394** est obtenu avec 81% de rendement, après distillation du mélange réactionnel pour s'affranchir de la formation minoritaire d'éther dibenzyle (éq. 2).

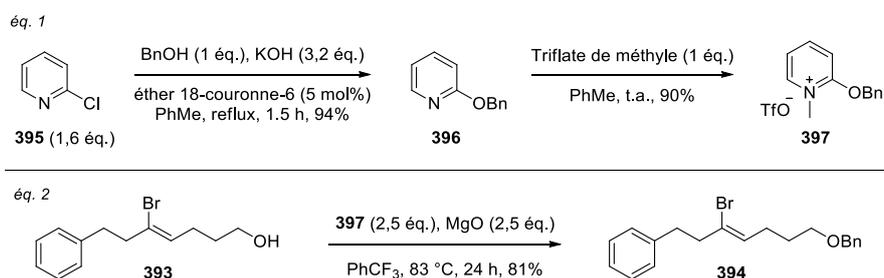


Schéma 127 Synthèse du réactif de Dudley (éq. 1)³⁴² et application à la benzylation de l'alcool **393** (éq. 2).

Ce nouveau substrat en main, des conditions d'échange brome-iodure alternatives^{343,344} à celle proposée par Buchwald³⁴⁰ ont été rapidement évaluées, avant de poursuivre une optimisation de ces dernières (**Schéma 128**). Les conditions décrites par Smith III³⁴³ conduisent alors à la formation d'un mélange complexe de 4 produits différents (éq. 1). D'autres conditions cupro-catalysée ont été évaluées, délivrant un mélange 45 : 55 du produit désiré **398** et de l'alcyne interne **399** (éq. 2).³⁴⁴

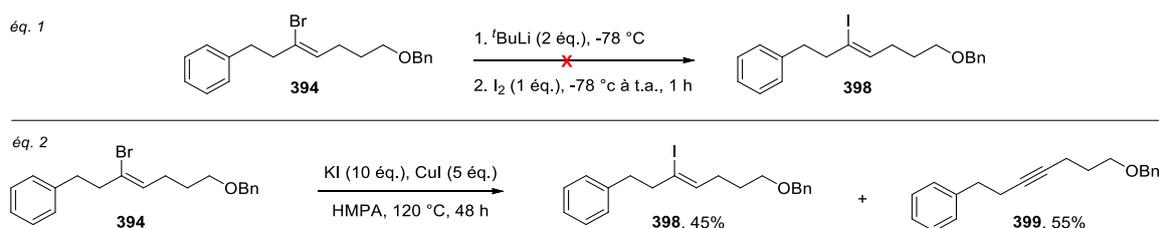
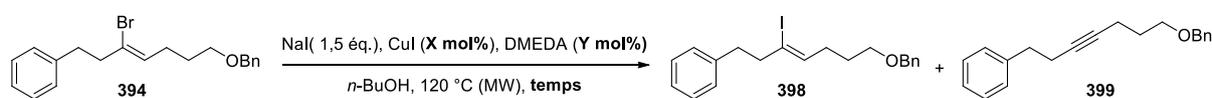


Schéma 128 : Tentatives de synthèse l'iodure vinylique **398**.

Suite à ces différents essais, les conditions développées par Buchwald³⁴⁰ restent les plus prometteuses, et ont fait l'objet d'une rapide optimisation sur le bromure vinylique **394** (Schéma 129). En se basant sur les résultats précédents, les charges catalytiques de CuI et DMEDA sont fixées à 15 et 30% respectivement, et le temps de réaction à 1 h (entrée 1). Une conversion de 68% en faveur du produit désiré est alors observée, sans formation de l'alcyne interne. Afin d'obtenir une conversion complète, le brut réactionnel est réengagé en réaction pendant 1 h puis 2 h, avec recharge du système catalytique entre les deux essais (entrées 1.1 et 1.2). Des conversions supplémentaires de 12 et 9% respectivement, indiquent que la réaction ralentit au fur et à mesure de la formation du produit désiré. La manipulation est alors répétée sur un nouveau lot, pour vérifier un impact potentiel des traitements intermédiaires réalisés sur les 3 essais précédents (entrée 2). Après 2 h de réaction, 82% du produit de départ est converti, toujours sans formation de l'alcyne interne, confirmant ainsi le ralentissement de la réaction. Un nouveau test réalisé sur le même lot pendant 4 h, conduit alors à un mélange 89 : 11 de **398** et **399** (entrée 2.1). Dans le but de conserver une réaction rapide, le temps de réaction est fixé à 2 h, et la charge catalytique est doublée (entrée 3). Le produit désiré est finalement isolé avec 83% de rendement et seulement 6% du produit d'élimination.



Entrée	X (CuI)	Y (DMEDA)	Temps	Conversion ^a	Rendement	Ratio 398/399 ^a
1	15 mol%	30 mol%	1 h	68%	/	/
1.1 ^b	15 mol%	30 mol%	1 h	80%	/	/
1.2 ^b	15 mol%	30 mol%	2 h	89%	/	/
2	15 mol%	30 mol%	2 h	82%	/	/
2.1 ^b	15 mol%	30 mol%	4 h	98%	/	89:11
3	30 mol%	60 mol%	2 h	100%	83%	94:6

Schéma 129 : Optimisation de la réaction de Finkelstein vinylique. ^a Conversion et Ratio déterminés par RMN ¹H du brut. ^b Ces manipulations ont été effectuées sur le brut réactionnel de l'entrée précédente, après purification par filtration sur silice et recharge du système catalytique.

L'iodure vinylique **398** ayant été isolé avec une pureté et une quantité suffisante pour être complètement caractérisé, la stéréochimie Z de ce dernier a été confirmée par des expériences Overhauser (**Figure 68**). Lorsque le proton vinylique est irradié, un effet de 2% est observé sur les protons en position β, confirmant une proximité spatiale entre eux (1). Au contraire, l'irradiation des protons en position α du proton vinylique n'a aucun effet sur ceux en position β (2).

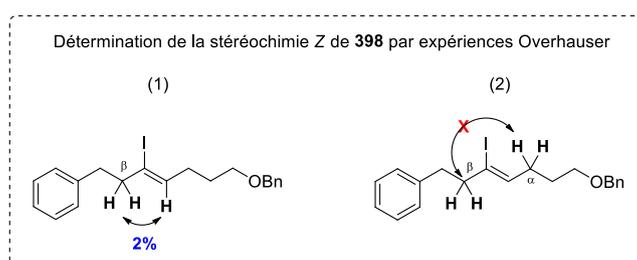
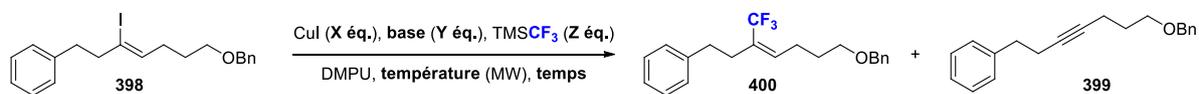


Figure 68 : Détermination de la stéréochimie de l'iodure vinylique **398** par expériences Overhauser.

Suite à la formation d'une faible quantité de l'oléfine trifluorométhylée **392**, lors des essais de trifluorométhylation réalisés précédemment dans les conditions de Bräse (voir **Schéma 125**), une optimisation plus approfondie de cette méthode a été réalisée sur l'iodure vinylique **398** (**Schéma 130**). Aucune réaction n'a lieu lorsque les conditions exactes proposées par Bräse sont appliquées à **398** sous irradiation micro-onde pendant 3 h (entrée 1). De la même manière, la multiplication par deux de la quantité de réactifs introduits ne suffit pas pour faire réagir le produit de départ (entrée 2). Une faible conversion de 15% est observée lorsque la température est élevée à 100 °C pendant 2 h, avec formation exclusive de l'alcyne interne **399** (entrée 3). Ce résultat problématique indique qu'une augmentation de la température au-delà de 80 °C favorise la formation du produit d'élimination **399**, limitant ainsi les paramètres pouvant être optimisés. Suivant ce constat, la manipulation est reproduite à 80 °C pendant 3 h, avec un large excès de réactifs (entrée 4). Seul 18% du produit de départ est alors converti avec formation équilibrée des produits de trifluorométhylation **400**, et d'élimination **399**. Finalement, le remplacement du fluorure de potassium par le carbonate de potassium résulte en une diminution de la conversion (entrée 5), et ce même avec un temps de réaction prolongé (entrée 6).



Entrée	X (CuI)	Y (base)	Z (TMSCF ₃)	Température	Temps	Conversion ^a	Ratio CF ₃ /399/SM ^a
1	1,7	1,5 (KF)	1,2	80 °C (MW)	3 h	0%	/
2	3,4	3 (KF)	2,4	80 °C (MW)	3 h	0%	/
3	3,4	3 (KF)	2,4	100 °C (MW)	2 h	15%	0:15:85
4	3,4	6 (KF)	6	80 °C (MW)	3 h	18%	8:8:82
5	3,4	3 (K ₂ CO ₃)	6	80 °C (MW)	3 h	< 5%	/
6	3,4	3 (K ₂ CO ₃)	6	80 °C (MW)	8,5 h	< 5%	/

Schéma 130 : Tentative d'optimisation de la réaction de trifluorométhylation dans les conditions de Bräse. ^a Conversion et ratio déterminés par RMN ¹H du brut réactionnel.

Si les conditions développées par Bräse apparaissent prometteuses au vu des exemples rapportés dans la littérature, les différentes tentatives réalisées ont mis en évidence une faible réactivité sur notre substrat modèle, ainsi que la formation préférentielle d'un produit d'élimination de l'atome d'halogène. Suite à ces constats, nos recherches se sont orientées vers l'utilisation des complexes de cuivre développés par Grushin³⁰² et Hartwig.²⁸² Ces travaux ont été réalisés par Aymeric Dolbois que j'ai encadré lors de son stage de deuxième année de master en 2014.

2.3 Evaluation de complexes « CuCF₃ » préformés (Aymeric Dolbois).

Comme évoqué en section 1.1.2.1 de ce chapitre, le groupe de Grushin a rapporté en 2011 la préparation des complexes représentés en **Figure 69**, et leur utilisation pour la trifluorométhylation d'iodures d'aryles.³⁰²

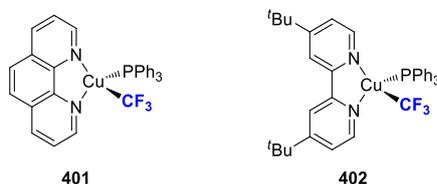
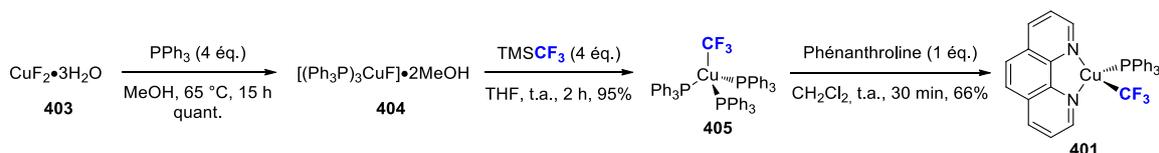
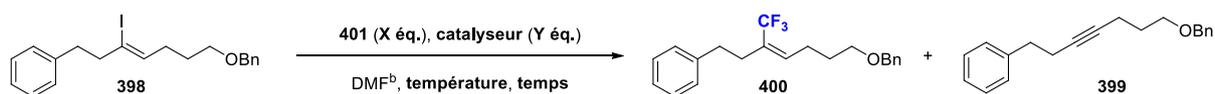


Figure 69 : Complexes actifs cuivrés rapportés par Grushin pour la trifluorométhylation d'halogénures d'aryles.³⁰²

En se basant sur les résultats publiés par Grushin, le complexe actif **401** a été préparé tel que décrit en **Schéma 131**.³⁰² Le fluorure de cuivre(II) tri-hydraté **403** est engagé en réaction avec un excès de triphénylphosphine, dans le méthanol à 65 °C pour conduire au complexe de cuivre monofluoré **404**. Après avoir été séché, ce dernier est traité avec un excès de TMSCF₃ conduisant alors au complexe **405**. Les ligands phosphines de **405** peuvent ensuite être déplacés par action de la phénanthroline, délivrant ainsi le complexe actif **401**. Si ce dernier est stable à l'air à l'état solide, il se dégrade rapidement au contact d'eau ou d'oxygène lorsqu'il est en solution. Cette remarque implique donc un dégazage systématique des solvants pour toute utilisation de ce complexe lors des réactions de trifluorométhylation.



Le complexe actif **401** a ensuite été évalué pour la trifluorométhylation de l'iodure vinylique **398** dans les conditions de Grushin (**Schéma 132**, entrée 1). Cependant, par opposition avec les conditions de Grushin³⁰² faisant appel à un excès du dérivé iodé, un léger excès du complexe actif **401** a été utilisé tel que décrit par Hartwig.³⁴⁵ Le produit de départ est alors entièrement converti, mais conduit au produit d'élimination **399** de façon quasi-exclusive. En se basant sur les observations réalisées lors des tests précédents, la température est abaissée à 50 °C et la manipulation est réalisée sous irradiation micro-onde pendant 1 h (entrée 2). La conversion obtenue est inférieure à 50% et l'alcyne interne reste très majoritaire. L'utilisation d'un large excès de complexe actif, en augmentant la concentration du substrat **398** dans le milieu réactionnel, permet à nouveau une conversion totale mais ne modifie pas le ratio **400/399** (entrée 3). Finalement, des tentatives de catalyse au palladium ont été réalisées, mais ne conduisent qu'à une faible conversion que ce soit à température ambiante ou à 50 °C.



Entrée	X (401)	Y (catalyseur)	Température	Temps	Conversion ^a	Ratio CF ₃ /399 ^a
1	1,2	/	80 °C	15 h	100%	> 95% 399
2	1,2	/	50 °C (MW)	1 h	< 50%	10:90
3 ^c	3	/	50 °C (MW)	1 h	100%	10:90
4	1,2	25 mol% (Pd(PPh ₃) ₄)	t.a.	15 h	< 10%	/
5	1,2	25 mol% (Pd(PPh ₃) ₄)	50 °C	15 h	30%	/

Schéma 132 : Evaluation du complexe actif de Grushin pour la trifluorométhylation de l'iodure vinylique **398**. ^a Conversion et ratio déterminés par RMN ¹H du brut réactionnel. ^b Concentration standard du substrat **398** = 0,1 M. ^c Concentration du substrat **398** = 0,5 M.

De façon concomitante avec les travaux de Grushin, Hartwig²⁸² a rapporté l'isolement et la caractérisation du complexe de cuivre [(phen)CuCF₃] **224**, ainsi que son utilisation pour la trifluorométhylation d'halogénures d'aryles (voir **Schéma 74**). Ce complexe, stable sous atmosphère inerte, peut alors être préparé et isolé ultérieurement avant utilisation, ou généré *in situ*, évitant ainsi d'avoir recours à l'utilisation d'une boîte à gant.²⁸² Le complexe **224** ayant été décrit comme plus réactif que ceux proposés par Grushin,³⁴⁵ une tentative de trifluorométhylation de l'iodure vinylique **398** a été réalisée en le générant *in situ* (**Schéma 133**). **224** est préformé en mixant des quantités équimolaires de *tert*-butoxyde de potassium, de phénanthroline, de chlorure de cuivre(I) et de réactif de Ruppert-Prakash dans le DMF à température ambiante. L'iodure vinylique **398** est ensuite ajouté au mélange réactionnel qui est chauffé à 50 °C pendant 15 h. Une conversion de 58% est alors observée et malgré une formation plus importante du produit désiré **400**, par rapport aux tests réalisés précédemment, le produit d'élimination reste fortement majoritaire.

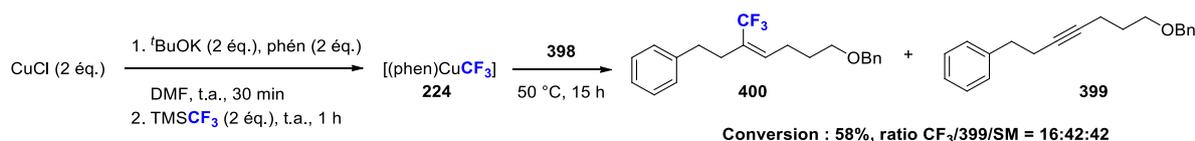


Schéma 133 : Tentative de trifluorométhylation de l'iodure vinylique par génération *in situ* du complexe d'Hartwig.²⁸²

Tenant compte de ce résultat, les conditions utilisées pour cette manipulation laissent peu de place à une optimisation, et ont conduit à utiliser une méthode alternative. D'autres complexes de type carbène [(NHC)Cu(CF₃)], permettant également la trifluorométhylation d'halogénures d'aryle, ont été rapportés par le groupe de Vicic.³⁴⁶ Cependant, ces derniers étant relativement instables et nécessitant des conditions particulières, leur évaluation pour la synthèse de nos analogues de mycolactones n'a pas été réalisée. Finalement, la dernière méthode évaluée dans le cadre de ce manuscrit est celle développée par le groupe de Chen.²⁷⁵

2.4 Evaluation de la méthode développée par Chen

Cette méthode, présentée dans le chapitre précédent (voir **Schéma 74**), fait appel à l'utilisation de fluorosulfonyldifluoroacétate de méthyle (MFSDA), en présence d'une source de cuivre(I), initialement l'iodure de cuivre.²⁷⁵ Ces conditions ont été appliquées sur le substrat **398**, en utilisant le CuTC en guise de source de cuivre (I) tel que décrit par Wipf (**Schéma 134**).²⁷⁹ Le produit désiré **400** est alors obtenu avec un bon rendement de 78% dans les meilleurs cas, et en l'absence totale de formation du produit d'élimination.

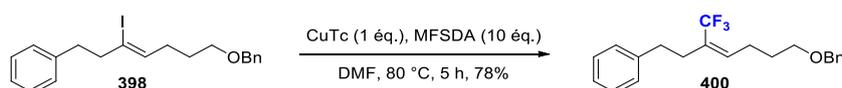


Schéma 134 Evaluation du MFSDA,²⁷⁵ dans les conditions de Chen-Wipf.²⁷⁹

Par analogie avec les travaux de Chen,²⁷⁵ le mécanisme décrit en **Schéma 135** a été proposé pour la formation de l'espèce active CuCF_3 via le système MFSDA/CuTC. Ce dernier débute de façon similaire par la décarboxylation d'esters α,α -disubstitués rapportée par Krapcho,³⁴⁷ avec attaque du CuTC sur le MFSDA conduisant à la formation de thiophénecarboxylate de méthyle **407** et du carboxylate de cuivre fluoré **408** (éq. 1). Ce dernier se décompose spontanément pour conduire à la formation d'un cation cuivre(I), de dioxyde de carbone, de dioxyde de soufre, de difluorocarbène et d'un anion fluorure (éq. 2). Les deux espèces fluorées CF_2 et F^- sont alors en équilibre avec l'anion CF_3^- (éq. 3), ce dernier pouvant se lier à un cation cuivre(I) généré au cours de la réaction pour former le complexe actif CuCF_3 non ligandé.

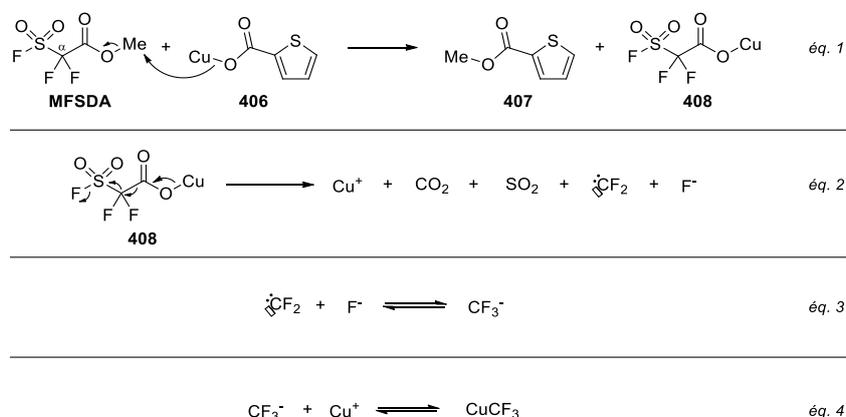


Schéma 135 : Mécanisme probable de la formation de l'espèce active CuCF_3 via le système MFSDA/CuTC.²⁷⁵.

Ce dernier résultat laisse augurer d'un avenir prometteur pour le projet en cours, et ouvre la voie au développement d'une méthode de synthèse générale des oléfines trifluorométhylées de configuration Z.

3. Conclusion générale et perspectives

Bien que l'infection par *M. ulcerans* ait été rapportée pour la première fois, il y a plus de 150 ans, les premiers éléments de réponse concernant le mode d'action de cette maladie nécrotique de la peau sont relativement récents. Les découvertes de *M. ulcerans* en 1948, ainsi que de la mycolactone A/B en 1999, l'exotoxine pathogénique secrétée par *M. ulcerans*, ont ouvert la voie à de nombreuses études, en particulier dans les domaines de la biologie et de la chimie. Ainsi, de nombreuses synthèses totales de la mycolactone A/B, de ses variantes naturelles, et d'analogues de ces toxines ont été rapportées depuis les années 2000. Ces travaux, à l'interface entre chimie et biologie, constituent un patrimoine chimique conséquent pour la préparation de ces toxines, et ont permis de cibler les principales fonctions de la mycolactone A/B impliquées dans la réponse biologique observée lors de l'infection par *M. ulcerans*.

Dans ce contexte dynamique, la voie de synthèse développée précédemment par notre équipe de recherche représente un puissant outil pour la synthèse d'analogues de mycolactones (**Figure 70**). Cette dernière a déjà permis l'obtention de 9 analogues de mycolactone en amont de cette thèse, dont un fluorescent ayant contribué à la découverte de la première cible biologique des mycolactones.

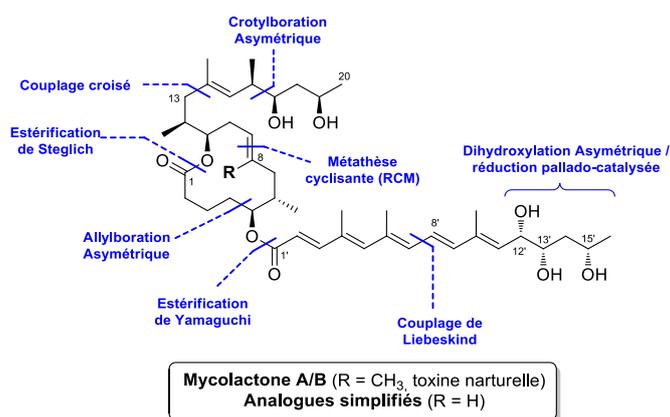


Figure 70 : Rappel de la voie de synthèse générale utilisée.

Cette stratégie de synthèse a permis, moyennant quelques modifications mineures, la préparation de 13 analogues de mycolactones, dont 12 inédits, au cours de cette thèse (**Figure 71**). Ces analogues, en complément de ceux synthétisés par les différents membres de l'équipe, comprennent toutes les configurations possibles de la stéréotriade C12', C13', C15' et plusieurs exemples de produits mono- et di-désoxygénés.

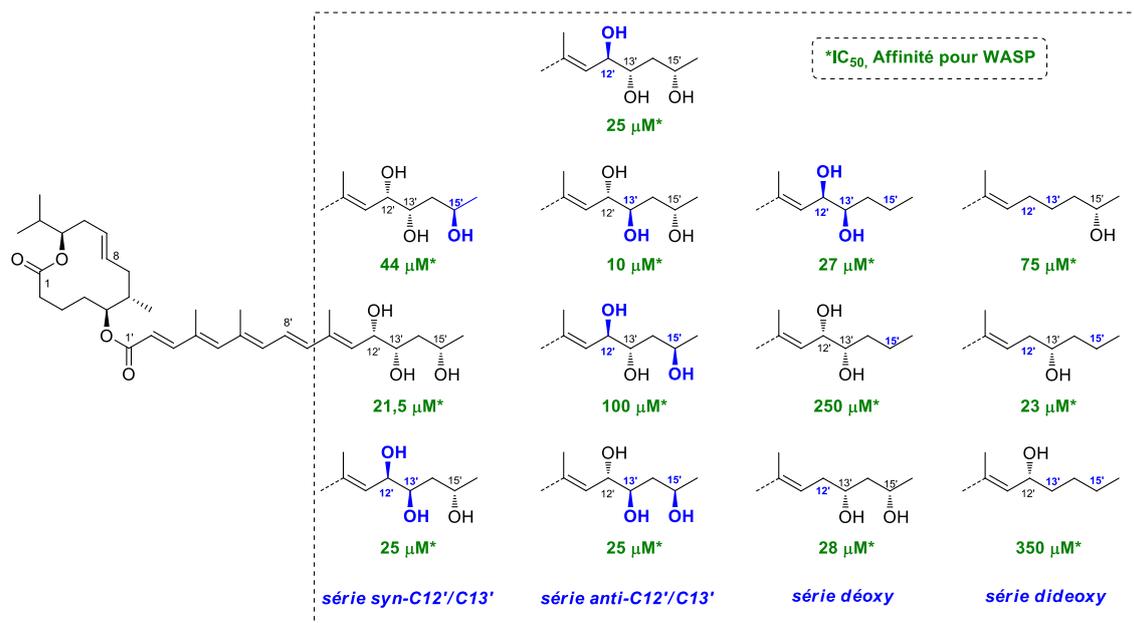


Figure 71 : Analogues synthétisés au cours de la thèse.

L'évaluation biologique de ces différents analogues, vis-à-vis de leur affinité de liaison pour les cibles protéiques WASP et *N*-WASP, a contribué à la mise au point d'une étude SAR affinée, permettant d'identifier précisément les fonctions chimiques de la toxine impliquées dans des interactions avec la cible biologique (**Figure 72**). De plus, cette étude SAR a permis d'identifier un analogue simplifié possédant une affinité de liaison pour WASP et *N*-WASP similaire à celle de la toxine naturelle, et pouvant être utilisé comme modèle pour des études de l'interaction protéine-ligand.

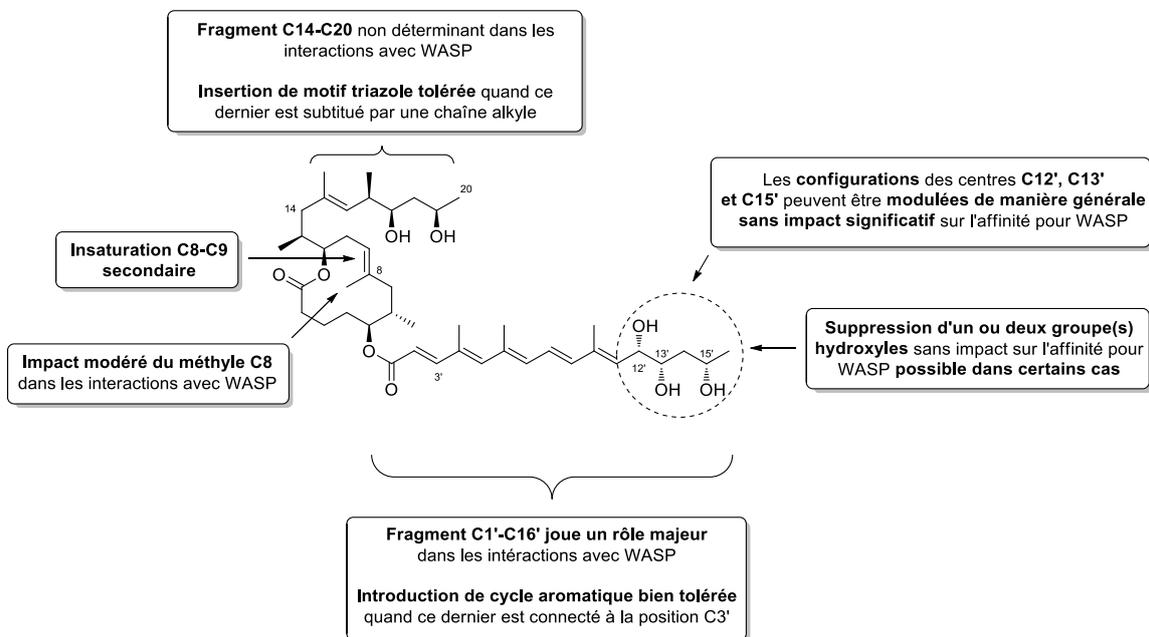


Figure 72 : Rappel de l'étude SAR générale mise au point concernant les fonctions de la toxine impliquées dans les interactions avec WASP et *N*-WASP.

Ce domaine de recherche est en perpétuelle évolution, comme le montre la découverte récente de nouvelles cibles biologiques des mycolactones par les groupes de Demangel, Simmonds, et Marsollier-Brodin. Ces découvertes, nouveaux tournants majeurs de la compréhension du mécanisme d'action de la toxine, ont ouvert la voie aux études des interactions protéine-ligand. Tenant compte de ce contexte

évolutif, une nouvelle orientation a été donnée au projet à travers la synthèse d'analogues de mycolactones fluorés, ces derniers constituant des sondes particulièrement utiles pour l'étude d'interactions protéine-ligand.

Dans cette optique, deux approches synthétiques complémentaires offrant un accès à la macrolactone trifluorométhylée, intermédiaire clé de la synthèse des mycolactones fluorées, ont été étudiées simultanément au cours de cette thèse (**Schéma 136**). La première (**A**) repose sur l'introduction du groupe trifluorométhyle en début de synthèse, et la seconde (**B**) fait intervenir l'étape de trifluorométhylation en fin de synthèse.

Parmi les trois étapes clés de la voie (**A**), les étapes de trifluorométhylation d'alcynes vrais et d'hydrométhylation *E*-sélective ont été mises au point avec succès, et le substrat modèle correspondant a été obtenu avec de bons rendements de 86% et 96% respectivement. La dernière étape clé de couplage croisé est, quant à elle, toujours à l'étude au laboratoire.

Concernant la voie (**B**), l'étape de trifluorométhylation d'halogénures vinyliques de configuration *Z* a été mise au point sur un substrat modèle. Son application au substrat présentant la structure requise pour la synthèse d'analogues trifluorométhylés de mycolactones est également en cours d'étude au laboratoire. De plus, les résultats prometteurs obtenus lors de la mise au point de cette étape ouvrent la voie au développement d'une nouvelle méthode générale pour l'obtention d'halogénures vinyliques de configuration *Z*.

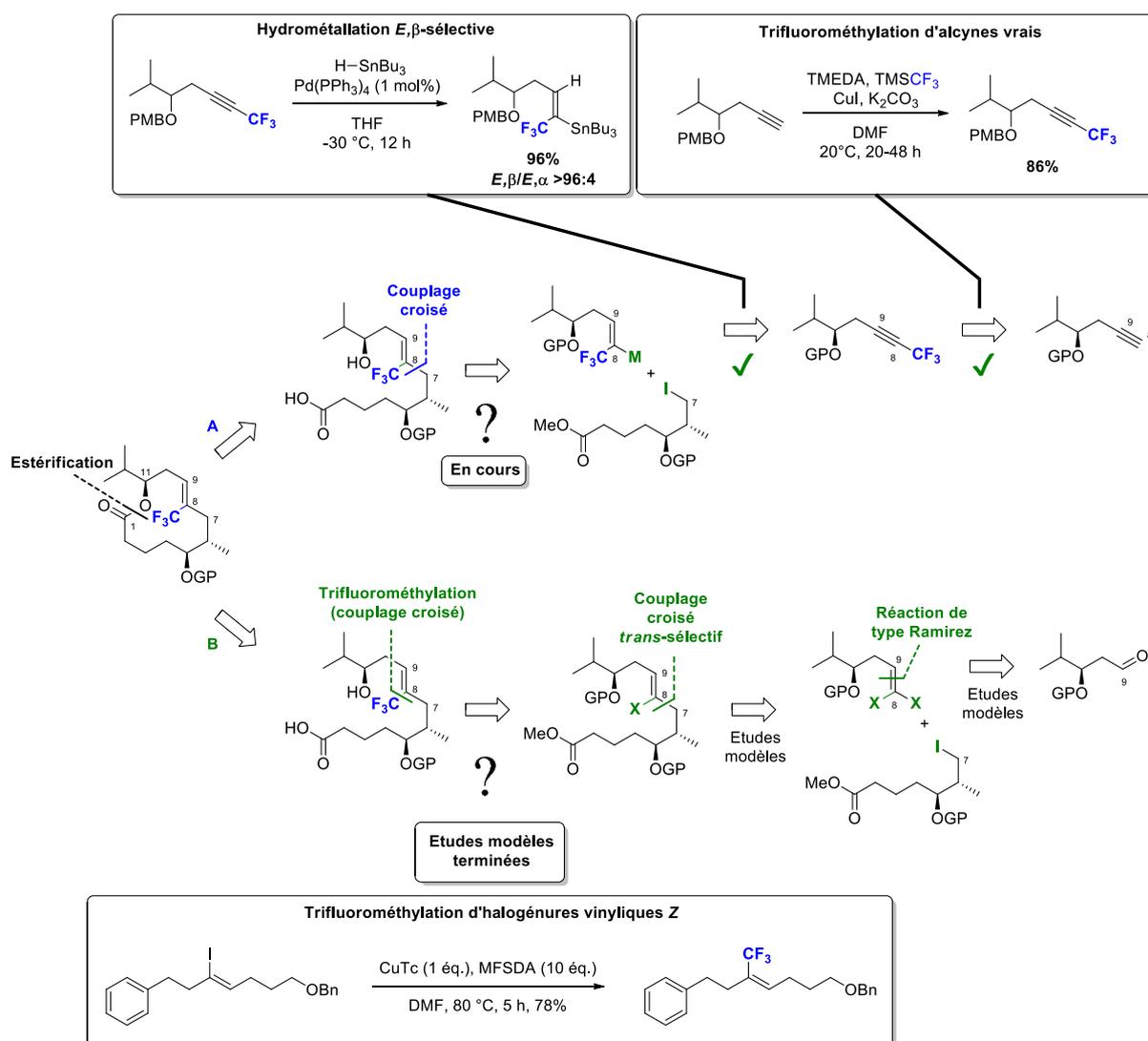


Schéma 136 : Bilan sur les voies de synthèse étudiées pour la préparation d'analogues de mycolactones fluorés.

Outre la préparation de nouveaux analogues de mycolactone, le développement de ces deux voies de synthèse s'inscrit parfaitement dans les tendances chimiques actuelles. En effet, le développement de nouvelles méthodes de trifluorométhylation constitue un domaine de recherche particulièrement actif depuis quelques années. Parmi les différents motifs fluorés existant, le motif alcyne trifluorométhylé présente un grand intérêt en synthèse organique. Cependant, si la préparation d'alcynes trifluorométhylés substitués par un groupement aromatique est bien maîtrisée, peu de méthodes permettent d'obtenir leurs homologues aliphatiques.

Dans ce contexte favorable, la méthode de trifluorométhylation, développée initialement pour la synthèse des analogues de mycolactones, a été généralisée à la préparation d'alcynes trifluorométhylés aromatiques, comme aliphatiques (**Schéma 137**). Cette méthode, simple à mettre en œuvre et efficace, a été appliquée avec succès sur des substrats aromatiques, comme aliphatiques, et contribue à combler les lacunes de la littérature.

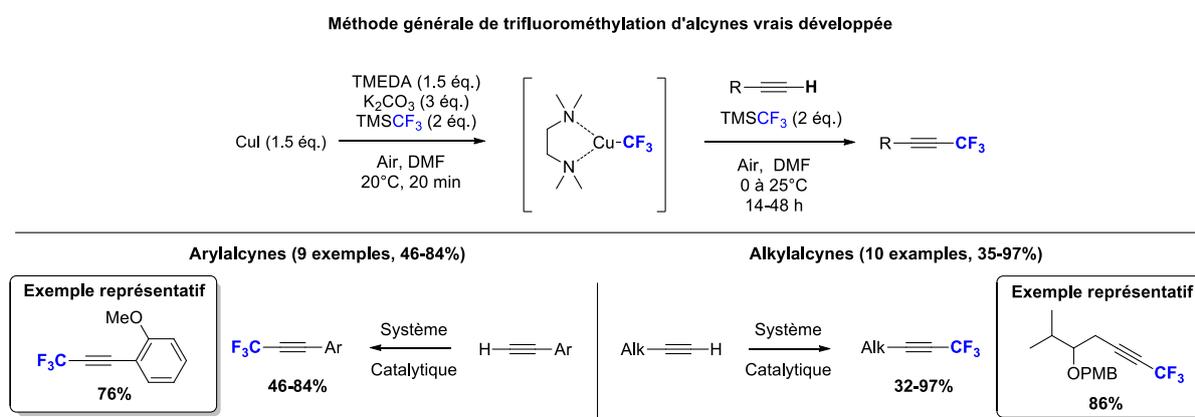


Schéma 137 : Méthode générale de trifluorométhylation d'alcynes vrais développée.

Cette méthode a également ouvert la voie à la préparation d'allénamides trifluorométhylés, une application alternative qui a d'ailleurs fait l'objet d'un stage de master II (**Schéma 138**). Ce procédé en deux étapes est, à notre connaissance, la première méthode générale de synthèse d'allénamides trifluorométhylés. L'évaluation de l'influence des substituants portés par l'atome d'azote, a conduit à la préparation de 9 allénamides substitués par divers groupements électroattracteurs, aryles et alkyles. La modulation de la position R_2 est, quant à elle, toujours en cours d'étude au laboratoire.

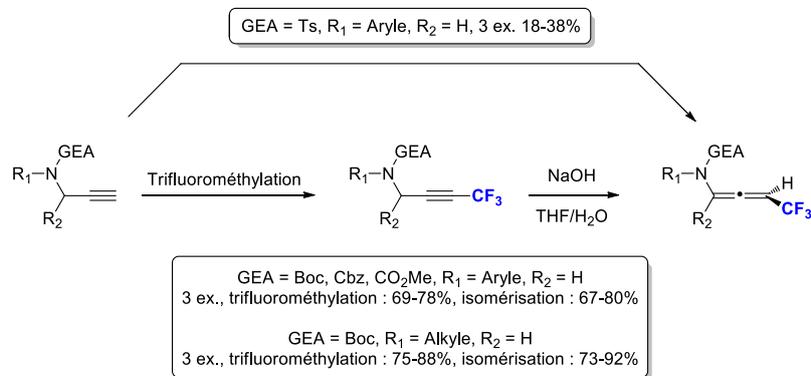


Schéma 138 : Synthèse d'allénamides trifluorométhylés par trifluorométhylation d'alcynes vrais.

De façon analogue à la réaction de trifluorométhylation, le développement de réactions d'hydroméallations d'alcynes trifluorométhylés est également un domaine actif de la chimie de synthèse, les oléfines résultantes étant d'une grande importance en synthèse organique. Dans ce contexte, l'optimisation de l'étape d'hydroméallation de la voie de synthèse décrite précédemment a conduit au premier exemple d'hydrosilylation d'alcyne trifluorométhylé catalysé au platine (**Schéma 139**). Finalement, les tentatives d'hydrostannylation rapportées sont les premiers exemples d'hydrostannylation d'alcynes trifluorométhylés *E,β*-sélective (éq. 2).

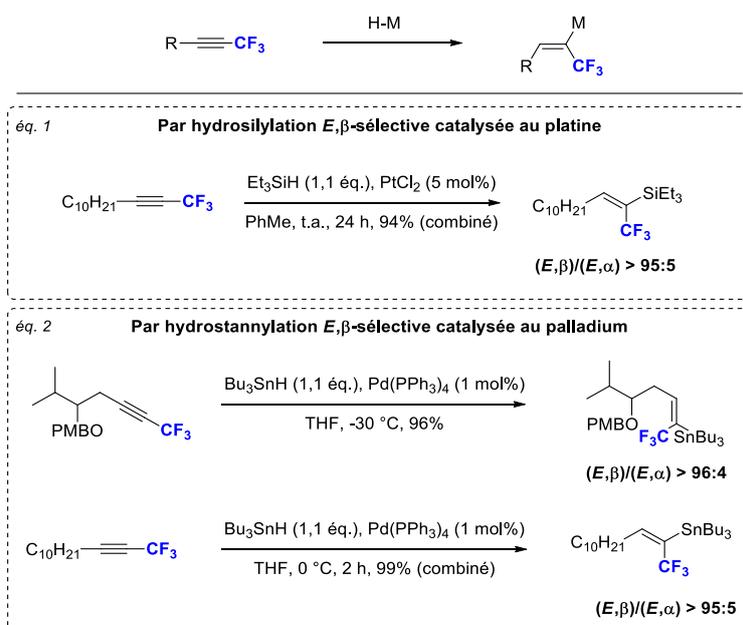


Schéma 139 : Premier exemple d'hydrosilylation d'alcyne trifluorométhylé catalysée au platine (éq. 1), et premiers exemples d'hydrostannylation d'alcynes trifluorométhylés *E,β*-sélective.

Chapitre 5 :

Partie expérimentale

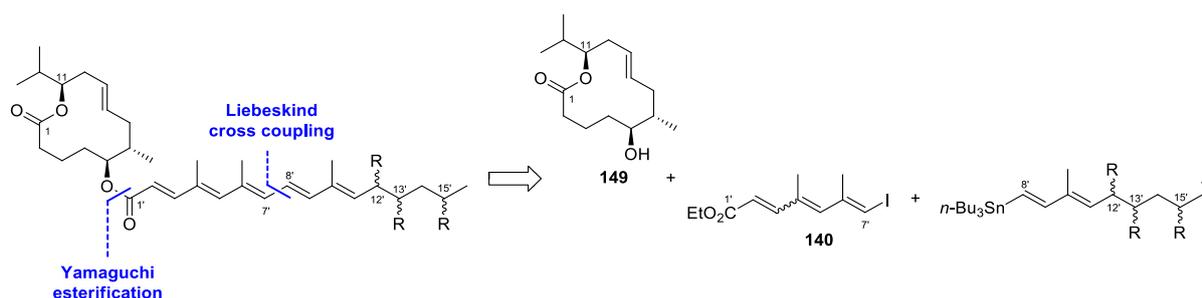
Chapitre 5 : Partie expérimentale

1. Material and methods

NMR spectra were recorded on Bruker AV 300 or AV 400 spectrometer and calibrated using undeuterated solvent as internal reference, unless otherwise indicated. Coupling constants (J) were reported in Hertz. Attached proton tests (APT) were performed to distinguish between different carbons in the ^{13}C NMR spectra. The following abbreviations were used to explain multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, and b = broad. Optical rotations were recorded on a Perkin Elmer polarimeter (model 341LC) and are expressed in $\text{deg}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{g}^{-1}$ units. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an Agilent Q-TOF (ESI) coupled with a 1100 series HPLC. Melting points were recorded on a Büchi 510 melting point apparatus. All reactions were carried out in oven-dried glassware under an argon atmosphere using dry solvents, unless otherwise noted. Tetrahydrofuran (THF) was distilled under argon from sodium-benzophenone, toluene was dried using the Dry Solvent Station GT S100 developed by GlassTechnology and dichloromethane was distilled over CaH_2 . All other anhydrous solvents were purchased from Sigma-Aldrich. Reagents were purchased from Aldrich, Acros or Alfa Aesar and used without further purification, unless otherwise noted. Yields refer to chromatographically and spectroscopically (^1H NMR) homogenous materials, unless otherwise noted. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) carried out on Merck TLC silica gel 60 F254 glass-coated plates, using UV light, iodine vapor, potassium permanganate as visualizing agents. All separations were performed by flash chromatography on Merck silica gel 60 (40-63 μm) unless otherwise specified. Ozone was generated by passing 100% oxygen through an Argentox ozone generator GLX2. Microwave reactions were performed in a CEM Intelligent Explorer (Model 541416) microwave.

2. Synthesis of simplified mycolactone analogues

The chemical strategy used to obtain the simplified mycolactone analogues is recalled below. The macrolactonic precursor **149**, and the Liebeskind coupling precursor **140**, were obtained according to the procedure previously described by our group.⁸³



In contrast, the synthesis of all C8'-C16' precursors, their coupling with the C1'-C7' common precursor, and the subsequent esterifications providing the simplified mycolactone analogues are described in the following section.

2.1 Synthesis of the different C8'-C16' precursors

General procedure 1 (GP1): silylation of alcohol (1): To a stirred solution of alcohol (1.0 mmol) in dry DMF (2 mL, 0.5 M), under a nitrogen atmosphere, were added *tert*-butyldimethylsilyl chloride TBSCl (226 mg, 1.5 mmol) or *tert*-butyldiphenylsilyl chloride TBDPSCl (0.39 mL, 1.5 mmol), imidazole (102 mg, 1.5 mmol) and DMAP (24.4 mg, 0.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. The resulting solution was hydrolyzed with water and the aqueous layer was extracted three times with a mixture of cyclohexane and DCM (9:1). The combined organic extracts were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc) to give the desired silylated product.

General procedure 2 (GP2): reduction of ester into the corresponding alcohol: To a stirred solution of ester (1.0 mmol) in dry DCM (5.5 mL, 0.18 M), under a nitrogen atmosphere, was added DIBAL-H (1.46 mL, 1.5 M in toluene, 2.2 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Saturated aqueous Rochelle salt solution was then added, and the resulting mixture warmed to room temperature and vigorously stirred overnight. The aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic extracts were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude alcohol was purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc) to afford the desired aldehyde.

General procedure 3 (GP3): oxidation of allylic alcohol into the corresponding aldehyde: To a stirred solution of allylic alcohol (1.0 mmol) in dry DCM (5 mL, 0.2 M), under a nitrogen atmosphere, was added MnO₂ (1.3 g, 15.0 mmol) at room temperature. The reaction mixture was warmed to 40 °C and vigorously stirred for 24 h. The resulting mixture was cooled to room temperature and filtered through celite with DCM. The solvent was then removed under reduced pressure to give the desired aldehyde.

General procedure 4 (GP4): E-selective HWE oléfination of aldehyde into the corresponding E- α,β -unsaturated ester: To a stirred solution of aldehyde (1.0 mmol) in DCM (5 mL, 0.2 M), under a nitrogen atmosphere, was added (1-ethoxycarbonyl ethylidene)triphenyl phosphorane (543 mg, 1.5 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24-48 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc) to give the desired E- α,β -unsaturated ester.

General procedure 5 (GP5): asymmetric dihydroxylation of diene E,E: To a stirred solution of AD-mix α or β (1.38 g, 0.4% osmium, 1% (DHQ)₂PHAL or (DHQD)₂PHAL) in a mixture 1:1 ^tBuOH/H₂O (8.1:8.1 mL, 0.06 M) were added successively methanesulfonamide (95 mg, 1 mmol) and potassium osmate(VI) dihydrate (5.9 mg, 16 μ mol, 1.6 mol%). The mixture was stirred at room temperature until two clear phases were produced. The solution was cooled to 0 °C, whereupon the inorganic salts partially precipitate, and the diene (1.0 mmol) was added. After stirring 12 h at 0 °C, Na₂SO₃ (1.5 g) was added and the reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. The mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic extracts were washed with an aqueous KOH solution (2M), brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc) to give the desired *syn*-1,2-diol.

General procedure 6 (GP6): silylation of alcohol (2): To a stirred solution of 1,2-diol (1.0 mmol) in dry DMF (2 mL, 0.5 M), under a nitrogen atmosphere, were added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (904 mg, 6.0 mmol), imidazole (272 mg, 4.0 mmol) and DMAP (24.4 mg, 0.2 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h. The resulting solution was hydrolyzed with water and the aqueous layer was extracted three times with a mixture of cyclohexane and DCM (9:1). The combined organic extracts were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc) to give the desired di-silylated product.

General procedure 7 (GP7): Takai-Utimoto olefination of aldehyde into the corresponding vinyl iodide: To a stirred solution of CrCl_2 (737 mg, 6.0 mmol) in dry THF (6.4 mL), under a nitrogen atmosphere, was added a solution of aldehyde (1.0 mmol) and CHI_3 (1.18 g, 3.0 mmol) in dry THF (4.4 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The resulting mixture was hydrolyzed with water and diluted with Et_2O . The aqueous layer was extracted three times with Et_2O and the combined organic extracts were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by chromatography (cyclohexane/toluene) to afford the corresponding vinyl iodide.

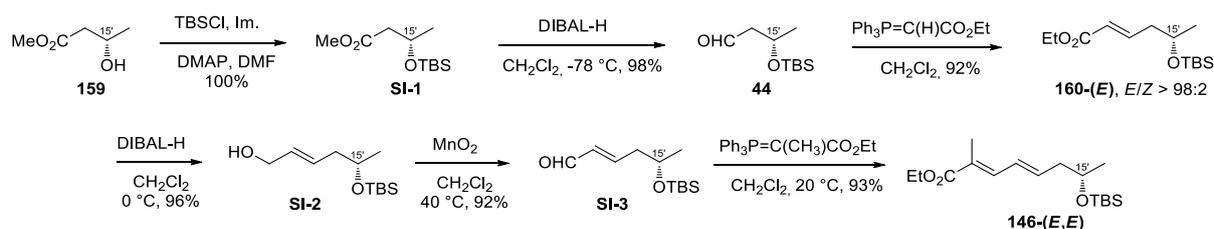
General procedure 8 (GP8): asymmetric dihydroxylation of Z- α,β -unsaturated ester: To a stirred solution of AD-mix α or β (1.38 g, 0.4% osmium, 1% $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ or $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$) in a mixture 1:1 $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (8.1:8.1 mL, 0.06 M) were added successively methanesulfonamide (95 mg, 1.0 mmol), potassium osmate(VI) dihydrate (2.2 mg, 6 μmol , 0.6 mol%), and $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ or $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (31.1 mg, 40 μmol , 4 mol%). The mixture was stirred at room temperature until two clear phases were produced. The solution was cooled to 0 $^\circ\text{C}$, whereupon the inorganic salts partially precipitate, and the Z- α,β -unsaturated ester (1.0 mmol) was added. After stirring 48 h at 0 $^\circ\text{C}$, Na_2SO_3 (1.5 g) was added and the reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. The mixture was extracted three times with EtOAc . The combined organic extracts were washed with an aqueous KOH solution (2M), brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (cyclohexane/ EtOAc) to give the desired *syn*-1,2-diol.

General procedure 9 (GP9): oxidation of primary alcohol into the corresponding aldehyde using TEMPO: To a stirred solution of primary alcohol (1.0 mmol) in dry DCM (2.0 mL, 0.5 M), under a nitrogen atmosphere, were added iodosobenzene diacetate (354 mg, 1.1 mmol) and TEMPO (15.6 mg, 0.10 mmol, 10 mol%) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. Water was then added to the reaction mixture which was extracted three times with DCM. The combined organic extracts were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude aldehyde was used in the next step without further purification.

General procedure 10 (GP10): conversion of 1,2-diol into the corresponding carbonate: To a stirred solution of 1,2-diol (1.0 mmol) and pyridine (0.32 mL) in dichloromethane (1.55 mL, 0.64 M) at 0 $^\circ\text{C}$, was added slowly a solution of triphosgene (148 mg, 0.5 mmol, 1.7 M in dichloromethane). The resulting mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 3 h. The reaction mixture was then hydrolyzed at 0 $^\circ\text{C}$ with a saturated aqueous NH_4Cl solution and the aqueous layer was extracted three times with Et_2O . The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (cyclohexane/ EtOAc) to afford the desired carbonate.

General procedure 11 (GP11): O'Doherty pallado-catalyzed reduction of carbonate: To a stirred solution of carbonate (1.0 mmol) in dry THF (2.25 mL, 0.45 M) were added $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (5.17 mg, 5 μmol , 0.5 mol%), triethylamine (0.27 mL, 2.0 mmol) and formic acid (75 μL , 2.0 mmol). The reaction mixture was stirred for 72 h at room temperature, then diluted with Et_2O , hydrolyzed with water and the aqueous layer was extracted. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous Na_2CO_3 solution, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (cyclohexane/ EtOAc) to furnish the desired reduced product.

2.1.1 *Syn-C12'/C13'* series



(S)-Methyl 3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)butanoate (**SI-1**)

Compound **SI-1** (10.3 g, 66.7 mmol, 100%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP1**, from commercially available (*S*)-methylhydroxybutyrate **159** (5 mL, 44.4 mmol), after purification (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.27 (m, 1H), 2.48 (dd, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 14.5, 5.3 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 172.1, 65.8, 51.4, 44.7, 25.7 (3C), 23.9, 17.9, -4.5, -5.1.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁴⁸

(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)butanal (**44**)

To a stirred solution of **SI-1** (5 g, 21.5 mmol) in dry DCM (116 mL), under a nitrogen atmosphere, was added DIBAL-H (15.8 mL, 1.5 M in toluene, 23.7 mmol, 1.1 eq.) at -78 °C. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h. Saturated aqueous Rochelle salt solution was then added, and the resulting mixture warmed to room temperature and vigorously stirred overnight. The aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic extracts were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude alcohol was purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5) to afford **44** (4.3 g, 21.2 mmol, 98%) as colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.80 (dd ap. t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 15.7, 6.9, 2.8 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 15.7, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 201.9, 64.5, 53.0, 26.9, 24.1, 17.9, -4.5, -5.0.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁴⁸

(S,*E*)-Ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-enoate (**160-(E)**)

To a stirred solution of **44** (4.3 g, 21.2 mmol) in DCM (130 mL), under a nitrogen atmosphere, was added (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (11.9 g, 34.0 mmol, 1.6 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48 h. After removal of the solvents under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1) to afford **160-(E)** (5.3 g, 19.4 mmol, 92%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.95 (dt, *J* = 15.7, 7.5 Hz, 1H), 5.83 (dt, *J* = 15.7, 1.4 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.4, 146.9, 123.1, 67.6, 60.1, 44.7, 25.7 (3C), 23.9, 16.1, 14.2, -4.6, -4.9. HRMS-ESI calculated for C₁₄H₂₉O₃Si : *m/z* 273.1880 ([M+H]⁺), found : *m/z* 273.1875 ([M+H]⁺).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁰²

(*S,E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-en-1-ol (**SI-2**)

Compound **SI-2** (1.59 g, 6.90 mmol, 96%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **160-(E)** (1.95 g, 7.16 mmol), after purification (cyclohexane/EtOAc 95:5).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.71-5.67 (2H), 4.11 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 131.1, 129.8, 68.4, 63.8, 42.5, 25.8 (3C), 23.4, 18.2, -4.5, -4.7.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁴⁸

(*S,E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-enal (**SI-3**)

Compound **SI-3** (1.44 g, 6.35 mmol, 92%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described **SI-2** (1.59 g, 6.9 mmol).

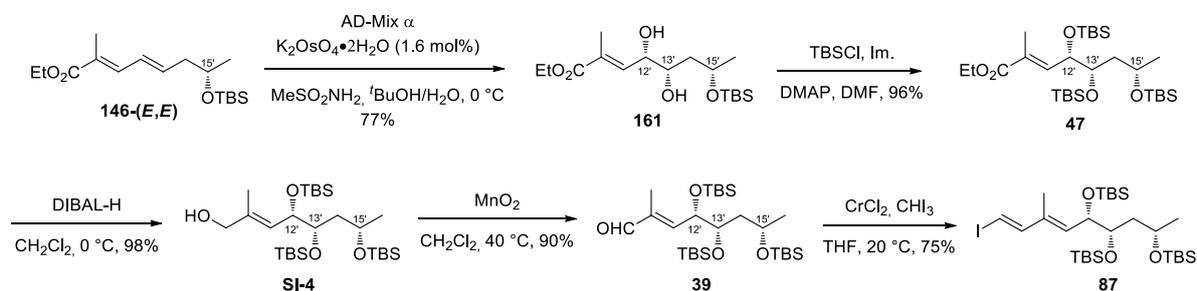
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.88 (dt, $J = 15.7, 7.9$ Hz, 1H), 6.14 (ddt, $J = 15.7, 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.01 (ddq ap. q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

(*S,2E,4E*)-Ethyl-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylocta-2,4-dienoate (**146-(E,E)**)

Compound **146-(E,E)** (2.26 g, 7.24 mmol, 93%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP4**, from previously described **SI-3** (1.77 g, 7.76 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.14 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 11.3, 15.1$ Hz, 1H), 6.06 (dt, $J = 15.1, 7.5$ Hz, 1H), 4.2 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88 (qd ap. q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.3 (dd ap. t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.3 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 168.7, 139.2, 138.3, 135.9, 128.0, 68.1, 60.5, 43.5, 25.8 (3C), 23.6, 18.1, 14.3, 12.5, -4.5, -4.7. $[\alpha]_D^{20} = -5.5$ (c 1.4, CHCl_3). HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{Si}$: m/z 313.2198 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 313.2204 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Note : the same sequences were used to prepare the enantiomer of **ent-146-(E,E)**.³⁴⁹



(*S,2E,4E*)-Ethyl-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylocta-2,4-dienoate (**161**)

Compound **161** (906 mg, 2.62 mmol, 77%, d.r. > 94:6) was obtained as a colorless oil following procedure **GP5**, and using AD-mix α , from previously described **146-(E,E)** (1.06 g, 3.4 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.66 (dq, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.74 (qt, *J* = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 1.92 (q, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.62-1.51 (2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 167.7, 138.8, 131.4, 74.0, 71.8, 69.9, 60.8, 41.2, 25.8 (3C), 24.5, 17.8, 14.2, 13.3, -3.8, -4.8. **[α]_D²⁰** = +9.1 (c 0.8, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₁₇H₃₄O₅SiNa : *m/z* 369.2067 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 369.2072 ([M+Na]⁺).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.¹⁰²

(4*S*,5*S*,7*S*,*E*)-Ethyl-4,5,7-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-enoate (47)

Compound **47** (3.99 g, 6.94 mmol, 96%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described **161** (2.50 g, 7.22 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.72 (dd, *J* = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.67 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 3.5 Hz, 1H), 1.87 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.83 (ddd, *J* = 12.9, 7.7, 4.9 Hz, 1H), 1.61 (ddd, *J* = 12.9, 7.8, 5.8 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 27H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 6H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 168.0, 141.3, 127.9, 73.2, 71.4, 65.9, 60.6, 42.8, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 25.7 (3C), 23.5, 18.1, 18.0, 17.9, 14.2, 13.4, -4.2, -4.3, -4.5 (2C), -4.7, -4.8. **[α]_D²⁰** = -25.6 (c 1.3, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₉H₆₂O₅Si₃Na : *m/z* 597,3797 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 597,3794 ([M+Na]⁺).

(4*S*,5*S*,7*S*,*E*)-4,5,7-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (SI-4)

Compound **SI-4** (3.65 g, 6.85 mmol, 98%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **47** (3.99 g, 6.95 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.46 (dd, *J* = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 9.1, 3.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (dt, *J* = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 13.3, 8.4, 3.9, 8.4 Hz, 1H), 1.71 (q, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.59 (ddd, *J* = 13.3, 8.3, 5.0 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H). **[α]_D²⁰** = -17.7 (c 0.7, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₇H₆₀O₄Si₃Na : *m/z* 555.3692 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 555.3686 ([M+Na]⁺).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁵⁰

(4*S*,5*S*,7*S*,*E*)-4,5,7-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-enal (39)

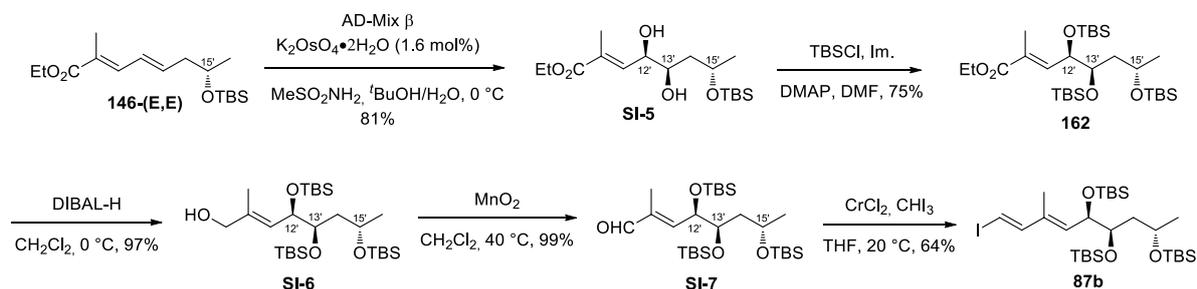
Compound **39** (3.3 g, 6.22 mmol, 90%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described **SI-4** (3.65 g, 6.85 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.72 (dt, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 1.90 (ddd, *J* = 13.2, 8.2, 4.0 Hz, 1H), 1.80 (q, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), -0.02 (18H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 195.6, 152.8, 138.9, 73.3, 71.2, 65.7, 42.4, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 25.7 (3C), 23.3, 18.1, 18.0, 17.9, 10.2, -4.1, -4.3, -4.4, -4.5 (2C), -4.6.

(1*E*,3*E*)-(5*S*,6*S*,8*S*)-tris-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (**87**)

Compound **87** (3.05 g, 4.66 mmol, 75%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described **39** (3.3 g, 6.22 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.00 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 4.08 (dt, *J* = 7.5, 5.9 Hz, 1H), 3.81 (dt, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 2.09 (ddd, *J* = 13.4, 7.8, 4.4 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 13.4, 7.5, 5.6 Hz, 1H), 1.55 (q, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 149.2, 135.2, 133.8, 76.5, 71.4, 73.9, 66.3, 43.4, 26.1 (3C), 26.0 (3C), 25.9 (3C), 23.9, 18.3 (3C), 12.9, -4.0 (2C), -4.1, -4.3 (2C), -4.5. [α]_D²⁰ = -21 (c 0.8, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₂₈H₅₉O₃Si₃Na : *m/z* 677.2708 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 677.2698 ([M+Na]⁺).



(4*R*,5*R*,7*S*,*E*)-Ethyl 7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,5-dihydroxy-2-methyloct-2-enoate (**SI-5**)

Compound **SI-5** (1.37 g, 3.96 mmol, 81%, d.r. > 94:6) was obtained as a colorless oil following procedure **GP5**, and using AD-mix β, from previously described **146-(E,E)** (1.54 g, 4.9 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.67 (dq, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.27-4.17 (4H), 3.93 (ddd, *J* = 10.5, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.75 (ddd, *J* = 14.2, 10.5, 3.6 Hz, 1H), 1.45 (ddd, *J* = 14.2, 5.2, 2.1 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.7, 139.0, 131.1, 72.1, 71.2, 67.4, 60.8, 39.8, 25.7 (3C), 22.6, 17.9, 14.2, 13.3, -4.5, -5.1. [α]_D²⁰ = +14.7 (c 1.0, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₁₇H₃₅O₅NaSi : *m/z* 369.2073 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 369.2068 ([M+Na]⁺).

(4*R*,5*R*,7*S*,*E*)-Ethyl 4,5,7-tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enoate (**162**)

Compound **162** (1.62 g, 2.82 mmol, 75%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described **SI-5** (1.31 g, 3.78 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.71 (dq, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 8.9, 3.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.07 (ddq ap. sextet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 6.8, 5.9, 3.5 Hz, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.08 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.9, 140.9, 128.6, 73.7, 73.0, 65.7, 60.6, 43.9, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.8 (3C), 24.5, 18.1 (2C), 18.0, 14.2, 13.5, -3.8, -4.1, -4.2, -4.4, -4.5, -4.8. [α]_D²⁰ = +18.8 (c 0.9, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₂₉H₆₂O₅NaSi₃ : *m/z* 597.3803 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 597.3809 ([M+Na]⁺).

(4*R*,5*R*,7*S*,*E*)-4,5,7-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (SI-6)

Compound **SI-6** (1.4 g, 2.63 mmol, 97%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **162** (1.55 g, 2.70 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.45 (dq, *J* = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 9.1, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.80 (ddd, *J* = 7.0, 5.7, 3.7 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 13.7, 12.4, 5.7 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.43 (ddd ap. dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 18H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 136.9, 125.3, 73.6, 72.2, 68.8, 65.9, 43.4, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.8 (3C), 24.6, 18.2, 18.1, 18.0, 14.6, -3.8, -4.1, -4.2, -4.3, -4.5, -4.7. [α]_D²⁰ = +11.4 (c 1.0, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₂₇H₆₀O₄NaSi₃ : *m/z* 555.3692 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 555.3689 ([M+Na]⁺).

(4*R*,5*R*,7*S*,*E*)-4,5,7-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-enal (SI-7)

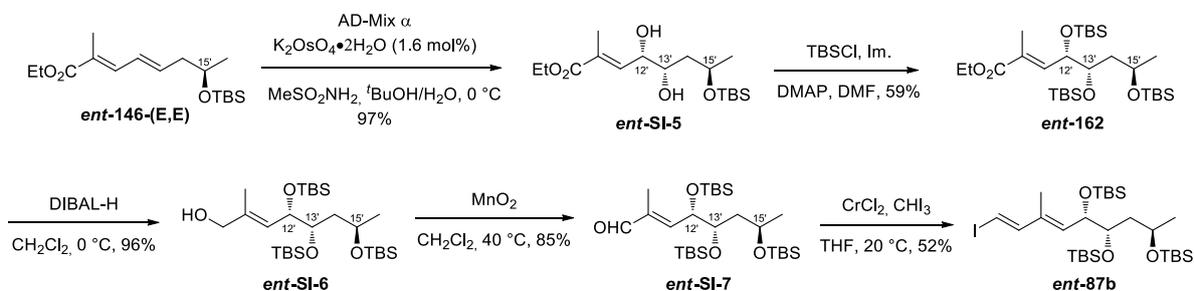
Compound **SI-7** (1.32 g, 2.49 mmol, 99%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described **SI-6** (1.33 g, 2.5 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 6.43 (dq, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 8.6, 4.8, 3.7 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 13.8, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.43 (ddd, *J* = 13.8, 7.6, 5.3 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

(1*E*,3*E*)-(5*R*,6*R*,8*S*)-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (87b)

Compound **87b** (965 mg, 1.47 mmol, 64 %) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described **SI-7** (1.23 g, 2.32 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.08 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.52 (dq, *J* = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.01 (dt, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 13.8, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). ¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ 149.8, 136.1, 134.0, 76.8, 74.6, 73.0, 66.6, 44.3, 26.6 (3C), 26.5 (3C), 26.4 (3C), 25.5, 18.8, 18.7, 18.6, 13.5, -2.9, -3.4, -3.5, -3.8 (2C), -4.2. [α]_D²⁰ = +18.3 (c 1.1, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₂₈H₅₉O₃NaSi₃ : *m/z* 677.2709 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 677.2703 ([M+Na]⁺).



(4S,5S,7R,E)-Ethyl 7-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4,5-dihydroxy-2-methyloct-2-enoate (ent-SI-5)

Compound **ent-SI-5** (3.22 g, 9.31 mmol, 97%, d.r. > 96:4) was obtained as a colorless oil following procedure **GP5**, and using AD-mix α , from previously described **ent-146-(E,E)** (3.0 g, 9.60 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.66 (dq, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.94 (qt, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 1.92 (q, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.62-1.51 (2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 165.2, 141.9, 130.9, 73.0, 72.5, 66.7, 61.9, 43.6, 26.4 (3C), 26.1, 17.8, 14.6, 13.4, -4.2, -4.7. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -14.4$ (c 1.3, CHCl_3). HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{SiNa}$: m/z 369.2071 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 369.2067 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(4S,5S,7R,E)-Ethyl 4,5,7-tris(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-enoate (ent-162)

Compound **ent-162** (2.90 g, 5.05 mmol, 59%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described **ent-SI-5** (3.0 g, 8.66 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

$^1\text{H NMR}$ (MeOD, 300 MHz) δ 6.73 (dd, $J = 8.9, 1.3$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 8.9, 3.4$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.11 (dd, $J = 12.7, 6.2$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 1.88 (q, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.50-1.41 (2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.9 (27H), 0.09 (18H). $^{13}\text{C NMR}$ (MeOD, 75 MHz) δ 160.2, 142.5, 129.8, 75.0, 74.2, 67.1, 62.0, 45.3, 26.6 (3C), 26.5 (3C), 26.4 (3C), 25.1, 19.1 (3C), 14.6, 14.1, -3.3, -3.7, -3.8, -3.9, -4.1, -4.4. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -22.4$ (c 0.6, CHCl_3). HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{62}\text{NaO}_5\text{Si}_3$: m/z 597.3797 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 597.3791 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(4S,5S,7R,E)-4,5,7-tris(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (ent-SI-6)

Compound **ent-SI-6** (2.57 g, 4.82 mmol, 96%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **ent-162** (2.87 g, 5.0 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 15:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.44 (dd, $J = 9.0, 1.1$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.80 (ddd, $J = 6.8, 5.7, 3.6$ Hz, 1H), 1.89 (ddd ap. td, $J = 13.4, 6.3$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.89-0.86 (27H), 0.08-0.01 (18H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 136.9, 125.3, 73.6, 72.2, 68.8, 65.9, 43.4, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.8 (3C), 24.6, 18.2, 18.1, 18.0, 14.7, -3.8, -4.0, 4.2, -4.3, -4.5, -4.7. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -11.7$ (c 0.7, CHCl_3).

(4S,5S,7R,E)-4,5,7-tris(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-enal (ent-SI-7)

Compound **ent-SI-7** (2.25 g, 4.24 mmol, 85%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described **ent-SI-6** (2.65 g, 4.98 mmol).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.3, 3.7$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.86 (s, 9H), 0.09 (18H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 195.4, 152.7, 123.0, 73.7, 72.7, 65.7, 43.5, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 25.7 (3C), 24.7, 17.9 (3C), 10.3, -3.6, -3.9, -4.2, -4.5, -4.6, -4.8.

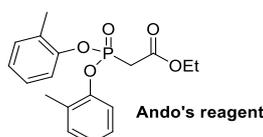
(1E,3E)-(5S,6S,8R)-tris-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (ent-87b)

Compound **ent-87b** (1.44 g, 2.21 mmol, 52 %) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described **ent-SI-7** (2.25 g, 4.24 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.07 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.18 (dt, $J = 7.5, 6.1$ Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.10 (ddd, $J = 13.7, 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.16 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 75 MHz) δ 149.5, 135.7, 133.6, 76.4, 74.2, 72.7, 66.3, 43.9, 26.3 (3C), 26.1 (3C), 26.0 (3C), 25.1, 18.4, 18.3, 18.2, 13.1, -3.3, -3.8, -3.9, -4.2 (2C), -4.6. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -30.3$ (c 1.1, CHCl_3). HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{59}\text{I}\text{NaO}_3\text{Si}_3$: m/z 677.2709 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 677.2702 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Note : Compound **ent-87** was synthesized following the same way of synthesis by Dr. Anne-Caroline Chany.

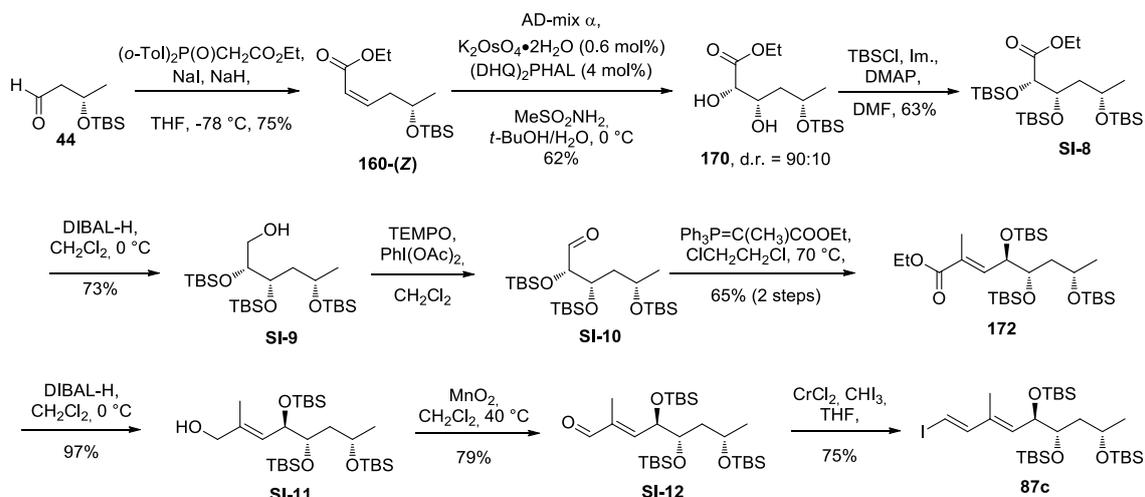
2.1.2 Anti-C12'/C13' series



Ethyl 2-(bis(*o*-tolyl)oxy)phosphorylacetate¹⁴⁴ (Ando's reagent)

A round-bottom flask was charged with PCl_5 (14.43 g, 69.3 mmol, 2.5 eq.) and triethyl phosphonoacetate (5.5 mL, 27.7 mmol) at 0 °C. When the exothermic reaction was completed, the mixture was heated at 75 °C and stirred for 10 h. Distillation (100 °C, 20 mbar) of the crude product removed $\text{P}(\text{O})\text{Cl}_3$ and excess PCl_5 , to give the dichloride product. The crude dichloride was then dissolved in benzene (28 mL) and treated with a solution of *o*-cresol (5.99 g, 55.4 mmol, 2 eq.) in benzene (10 mL) and Et_3N (9.0 mL, 66.5 mmol, 2.4 eq.) at 0 °C. After stirring for 1 h at 25 °C, the mixture was filtered, and the filtrate was diluted with EtOAc (30 mL), washed successively with 1 M NaOH (20 mL), aqueous saturated NH_4Cl solution, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography (cyclohexane/ EtOAc 8:2) provided **Ando's reagent** (4.24 g, 12.18 mmol, 44%) as a pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32-7.27 (2H), 7.19-7.08 (6H), 4.23 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 21.8$ Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).



(*S,Z*)-Ethyl 5-((*tert*-butylidimethylsilyl)oxy)hex-2-enoate (160-(*Z*))

To a stirred solution of (*o*-Tol)₂P(O)CH₂CO₂Et^{144,145} (4.70 g, 13.50 mmol, 1.3 eq.) in dry THF (105 mL), under a nitrogen atmosphere, was added NaI (1.56 g, 10.40 mmol) at 0 °C. After 5 min, NaH (60% dispersion in oil, 540 mg, 13.50 mmol, 1.3 eq.) was added. The resulting solution was cooled to -78 °C and **44** (2.10 g, 10.40 mmol) was added dropwise. After stirring 3 h at -78 °C, saturated aqueous NH₄Cl solution was added and the reaction mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1) to afford **160-(Z)** (2.11 g, 7.75 mmol, 75%, *Z*:*E* > 98:2) as a pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.35 (dt, *J* = 11.6, 6.3 Hz, 1H), 5.84 (dt, *J* = 11.6, 1.7 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (dq, *J* = 6.6, 6.1, 5.0 Hz, 1H), 2.88-5.68 (2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 166.4, 146.9, 120.7, 67.9, 59.8, 38.6, 25.8 (3C), 23.7, 18.0, 14.2, -4.5, -4.8. [α]_D²⁰ = + 12.9 (c 1.4, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₁₄H₂₉O₃Si : *m/z* 273.1886 ([M+H]⁺), found : *m/z* 273.1881 ([M+H]⁺).

(2*S*,3*S*,5*S*)-Ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydroxyhexanoate (**170**)

Compound **170** (700 mg, 2.29 mmol, 62%, d.r. = 90:10, unseparable mixture) was obtained as a colorless oil following procedure **GP8**, using AD-mix α and (DHQ)₂PHAL, from previously described **160-(Z)** (1.00 g, 3.68 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.34-4.18 (5H), 3.29 (br s, 1H), 3.00 (br s, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.6, 74.3, 70.1, 66.5, 61.8, 39.3, 25.8 (3C), 23.1, 17.9, 14.2, -4.5, -5.1. HRMS-ESI calculated for C₁₄H₃₁O₅Si : *m/z* 307.1941 ([M+H]⁺), found : *m/z* 307.1940 ([M+H]⁺).

(2*S*,3*S*,5*S*)-Ethyl 2,3,5-tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexanoate (**SI-8**)

Compound **SI-8** (766 mg, 1.43 mmol, 63%, d.r. = 90:10, unseparable mixture) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described **170** (700 mg, 2.29 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.07 (ddd, *J* = 7.5, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.79 (ddd, *J* = 14.1, 7.8, 4.1 Hz, 1H), 1.59 (ddd, *J* = 14.1, 7.6, 4.6 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.7, 77.5, 73.3, 65.8, 60.5, 44.6, 25.93 (3C), 25.90 (3C), 25.8 (3C), 24.6, 18.4, 18.1, 18.0, 14.2, -3.5, -4.0, -4.3, -4.6, -4.9, -5.3. HRMS-ESI calculated for C₂₆H₅₈O₅NaSi₃ : *m/z* 557.3490 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 557.3492 ([M+Na]⁺).

(2*R*,3*S*,5*S*)-2,3,5-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-1-ol (**SI-9**)

Compound **SI-9** (511 mg, 1.04 mmol, 73%, pure diastereoisomer) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **SI-8** (766 mg, 1.43 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). The second diastereoisomer **SI-14** (51 mg, 0.10 mmol, 7%) was also isolated.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.97-3.90 (2H), 3.73 (dd, *J* = 12.5, 6.6 Hz, 1H), 3.63-3.57 (2H), 1.69 (ddd, *J* = 14.2, 8.3, 3.8 Hz, 1H), 1.50 (ddd, *J* = 14.2, 7.5, 3.6 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 76.4, 73.6, 66.2, 63.7, 45.5, 26.0 (3C), 25.94 (3C), 25.93 (3C), 24.9, 18.3, 18.2, 18.0, -3.4, -3.9, -

4.2, -4.3, -4.5, -4.6. $[\alpha]^{20}_D = +9.7$ (c 0.9, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₂₄H₅₇O₄Si₃ : m/z 493.3565 ([M+H]⁺), found : m/z 493.3561 ([M+H]⁺).

(2S,3S,5S)-2,3,5-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexanal (SI-10)

Compound **SI-10**, used in the next step without purification, was obtained as a colorless oil following procedure **GP9**, from previously described **SI-9** (500 mg, 1.01 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.91 (ddd, $J = 7.9, 6.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.87 (dd ap.t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.75 (ddd, $J = 14.1, 7.9, 4.3$ Hz, 1H), 1.61 (ddd, $J = 14.1, 7.2, 4.2$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.08 (s, 9H).

(4R,5S,7S,E)-Ethyl 4,5,7-tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enoate (172)

Compound **172** (375 mg, 0.65 mmol, 65%, 2 steps) was obtained as a colorless oil following procedure **GP4**, from previously described **SI-10** (crude), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). In contrast to **GP4**, 1,2-dichloroethane was used instead of DCM, and the reaction was performed at 70 °C instead of room temperature.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.69 (dq, $J = 9.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.88 (dt, $J = 7.8, 2.9$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.56 (ddd, $J = 14.1, 8.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.38 (ddd, $J = 14.1, 8.3, 3.8$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.87 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 167.9, 141.8, 127.4, 74.4, 74.3, 66.0, 60.6, 44.8, 26.0 (3C), 25.92 (3C), 25.88 (3C), 24.9, 18.3, 18.2, 18.0, 14.2, 13.4, -3.3, -3.7, -4.2, -4.3, -4.5, -4.8. $[\alpha]^{20}_D = +4.4$ (c 0.4, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₂₉H₆₂O₅NaSi₃ : m/z 597.3803 ([M+Na]⁺), found : m/z 597.3807 ([M+Na]⁺).

(4R,5S,7S,E)-4,5,7-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (SI-11)

Compound **SI-11** (338 mg, 0.63 mmol, 97%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **172** (375 mg, 0.65 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.45 (dq, $J = 8.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (dt, $J = 7.7, 2.8$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.54 (ddd, $J = 14.1, 8.6, 3.1$ Hz, 1H), 1.37 (ddd, $J = 14.1, 7.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 135.4, 126.6, 74.7, 73.7, 68.7, 66.2, 44.7, 26.1 (3C), 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.0, 18.3, 18.2, 18.0, 14.5, -3.2, -3.5, -4.1, -4.3, -4.5, -4.6. $[\alpha]^{20}_D = +12.3$ (c 1.0, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₂₇H₆₀O₄NaSi₃ : m/z 555.3697 ([M+Na]⁺), found : m/z 555.3699 ([M+Na]⁺).

(4R,5S,7S,E)-4,5,7-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enal (SI-12)

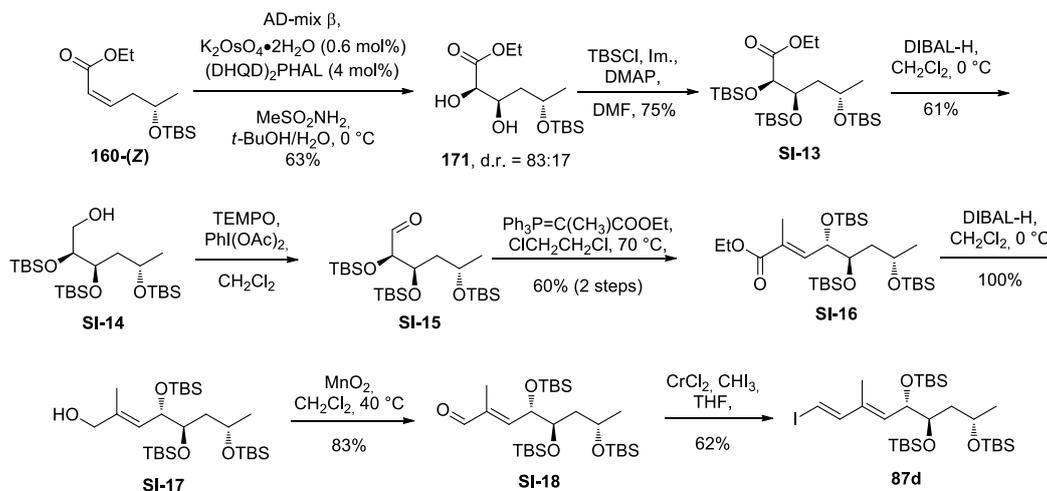
Compound **SI-12** (265 mg, 0.50 mmol, 79%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described **SI-11** (338 mg, 0.63 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 6.44 (dq, $J = 8.9, 1.4$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.99-3.93 (2H), 1.80 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.51 (ddd, $J = 14.1, 8.9, 3.0$ Hz, 1H), 1.36 (ddd, $J = 14.1, 7.9, 3.0$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.87 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

(1*E*,3*E*)-(5*R*,6*S*,8*S*)-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (**87c**)

Compound **87c** (250 mg, 0.38 mmol, 75%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described **SI-12** (265 mg, 0.50 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.05 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 5.56 (dq, *J* = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.05 (dt, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 1.69 (ddd, *J* = 14.1, 8.9, 2.8 Hz, 1H), 1.57 (ddd, *J* = 14.1, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.00 (s, 18H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). ¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ 149.6, 135.0, 134.6, 76.6, 75.4, 74.7, 66.9, 45.7, 26.7 (3C), 26.6 (3C), 26.5 (3C), 25.6, 19.0, 18.9, 18.7, 13.1, -2.6, -2.8, -3.6, -3.7, -3.9, -4.1.



(2*R*,3*R*,5*S*)-Ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydroxyhexanoate (**171**)

Compound **171** (675 mg, 2.20 mmol, 63%, d.r. = 83:17, unseparable mixture) was obtained as a colorless oil following procedure **GP8**, using AD-mix β and (DHQD)₂PHAL, from previously described **160-Z** (950 mg, 3.49 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.24-3.98 (3H), 1.76 (ddd, *J* = 14.4, 9.9, 8.8 Hz, 1H), 1.56 (ddd, *J* = 14.4, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 172.4, 74.2, 72.8, 69.2, 61.7, 40.5, 25.8 (3C), 24.3, 17.9, 14.2, -4.0, -4.8. HRMS-ESI calculated for C₁₄H₃₁O₅Si : *m/z* 307.1941 ([M+H]⁺), found : 307.1942 ([M+H]⁺).

(2*R*,3*R*,5*S*)-Ethyl 2,3,5-tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexanoate (**SI-13**)

Compound **SI-13** (853 mg, 1.59 mmol, 75%, d.r. = 83:17, unseparable mixture) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described **171** (650 mg, 2.12 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.22-4.10 (3H), 4.01-3.95 (2H), 1.85 (ddd, *J* = 14.1, 6.9, 6.0 Hz, 1H), 1.63 (ddd, *J* = 14.1, 6.9, 5.5 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.8, 77.3, 72.8, 65.9, 60.5, 43.8, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 25.7 (3C), 23.6, 18.3, 18.1, 18.0, 14.2, -4.3, -4.5, -4.6, -4.7, -

4.9, -5.2. **HRMS-ESI** calculated for $C_{26}H_{58}O_5NaSi_3$: m/z 557.3490 ($[M+Na]^+$), found : m/z 557.3494 ($[M+Na]^+$).

(2S,3R,5S)-2,3,5-tris((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-1-ol (SI-14)

Compound **SI-14** (475 mg, 0.96 mmol, 61%, pure diastereoisomer) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **SI-13** (853 mg, 1.59 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). The second diastereoisomer **SI-9** (100 mg, 0.20 mmol, 12%) was also isolated.

1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.97 (ddq ap.sextet, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.84 (td, $J = 6.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.76-3.67 (2H), 3.60 (dd, $J = 10.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.76 (dt, $J = 14.1, 6.4$ Hz, 1H), 1.62 (dt, $J = 14.1, 6.4$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 18H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 6H). **^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 76.1, 72.7, 65.9, 63.8, 44.7, 25.95 (3C), 25.90 (6C), 23.5, 18.2, 18.1, 18.0, -4.2, -4.3, -4.4, -4.6 (3C). $[\alpha]^{20}_D = +0.5$ (c 0.8, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for $C_{24}H_{57}O_4Si_3$: m/z 493.3565 ($[M+H]^+$), found : m/z 493.3566 ($[M+H]^+$).

(2R,3R,5S)-2,3,5-tris((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)hexanal (SI-15)

Compound **SI-15**, used in the next step without purification, was obtained as a colorless oil following procedure **GP9**, from previously described **SI-14** (475 mg, 0.96 mmol).

1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.04 (td, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.97 (dd ap.t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 1.79 (ddd ap. dt, $J = 14.0, 6.4$ Hz, 1H), 1.68 (ddd, $J = 14.0, 7.0, 5.9$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 6H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 6H).

(4S,5R,7S,E)-Ethyl 4,5,7-tris((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enoate (SI-16)

Compound **SI-16** (330 mg, 0.57 mmol, 60%, 2 steps) was obtained as a colorless oil following procedure **GP4**, from previously described **SI-15** (crude), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). In contrast to **GP4**, 1,2-dichloroethane was used instead of DCM, and the reaction was performed at 70 °C instead of room temperature.

1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.66 (dq, $J = 9.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.98 (ddq ap. sextet, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.74 (ddd, $J = 6.8, 5.6, 3.4$ Hz, 1H), 1.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.71 (ddd, $J = 13.7, 6.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.50 (ddd, $J = 13.7, 6.9, 5.7$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 18H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 167.8, 141.9, 127.7, 73.8, 73.7, 65.9, 60.6, 44.3, 25.9 (6C), 25.8 (3C), 23.7, 18.2, 18.1, 18.0, 14.2, 13.3, -4.0, -4.3, -4.4, -4.6 (2C), -4.8. $[\alpha]^{20}_D = -6.5$ (c 1.0, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for $C_{29}H_{62}O_5NaSi_3$: m/z 597.3803 ($[M+Na]^+$), found : m/z 597.3804 ($[M+Na]^+$).

(4S,5R,7S,E)-4,5,7-tris((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (SI-17)

Compound **SI-17** (315 mg, 0.59 mmol, 100%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **SI-16** (330 mg, 0.57 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.43 (dq, $J = 9.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.69 (ddd, $J = 7.2, 5.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.46 (ddd, $J = 13.7, 7.2, 5.3$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 135.6, 126.8, 74.1, 73.4, 68.6, 66.1, 44.1,

25.97 (3C), 25.95 (3C), 25.93 (3C), 23.7, 18.2, 18.1 (2C), 14.5, -3.9, -4.0, -4.4, -4.6, -4.68, -4.70. $[\alpha]_D^{20} = -14.9$ (c 1.1, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₂₇H₆₀O₄NaSi₃ : m/z 555.3697 ([M+Na]⁺), found : m/z 555.3699 ([M+Na]⁺).

(4*S*,5*R*,7*S*,*E*)-4,5,7-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enal (SI-18)

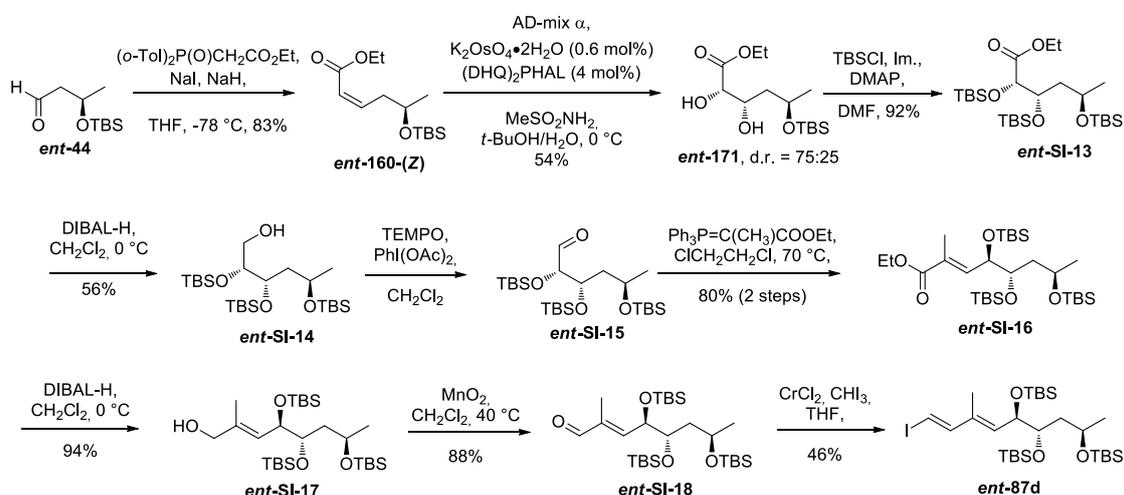
Compound **SI-18** (260 mg, 0.49 mmol, 83%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described **SI-17** (315 mg, 0.59 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 6.42 (dq, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 3.96 (ddq ap. sextet, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 6.6, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.69 (dt, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 1.44 (dt, *J* = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 18H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.00 (s, 3H).

(1*E*,3*E*)-(5*S*,6*R*,8*S*)-tris-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (87d)

Compound **87d** (200 mg, 0.31 mmol, 62%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described **SI-18** (260 mg, 0.49 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.03 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.49 (dq, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 4.09 (ddq ap. sextet, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.85 (td, *J* = 6.2, 3.6 Hz, 1H), 1.91 (dt, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 1H), 1.65 (dt, *J* = 13.8, 6.1 Hz, 1H), 1.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.17 (s, 6H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). ¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ 149.5, 135.3, 134.9, 76.8, 74.6, 74.2, 66.8, 45.4, 26.6 (3C), 26.5 (6C), 24.5, 18.8, 18.73, 18.67, 13.1, -3.3, -3.5, -3.7, -3.9, -4.0, -4.2.



(*R*,*Z*)-Ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hex-2-enoate (ent-160-(*Z*))

To a stirred solution of (*o*-Tol)₂P(O)CH₂CO₂Et^{144,145} (2.86 g, 8.23 mmol, 1.3 eq.) in dry THF (64 mL), under a nitrogen atmosphere, were added NaI (950 mg, 6.33 mmol, 1 eq.) at 0 °C. After 5 min, NaH (60 % dispersion in oil, 330 mg, 8.23 mmol, 1.3 eq.) was added. The resulting solution was cooled to -78 °C and **ent-44** (1.28 g, 6.33 mmol) was added dropwise. After stirring 3 h at -78 °C, saturated aqueous NH₄Cl solution was added and the reaction mixture was extracted three times with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1) to afford **ent-160-(*Z*)** (1.40 g, 5.14 mmol, 83%, *Z*:*E* > 98:2) as a pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.35 (dt, *J* = 11.6, 6.3 Hz, 1H), 5.84 (dt, *J* = 11.6, 1.7 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (dq, *J* = 6.6, 6.1, 5.0 Hz, 1H), 2.87-2.67 (2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 166.5, 146.9, 120.7, 67.9, 59.8, 38.6, 25.8 (3C), 23.7, 18.0, 14.3, -4.5, -4.8. **[α]_D²⁰** = -12.7 (c 0.9, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₁₄H₂₉O₃Si : *m/z* 273.1886 ([M+H]⁺), found : *m/z* 273.1883 ([M+H]⁺).

(2S,3S,5R)-Ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,3-dihydroxyhexanoate (*ent*-171)

Compound ***ent*-171** (840 mg, 2.74 mmol, 54%, d.r. = 75:25, unseparable mixture) was obtained as a colorless oil following procedure **GP8**, using AD-mix α and (DHQ)₂PHAL, from previously described ***ent*-160-(Z)** (1.40 g, 5.14 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.24-3.98 (3H), 1.76 (ddd, *J* = 14.4, 9.9, 8.8 Hz, 1H), 1.55 (ddd, *J* = 14.4, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 172.4, 74.2, 72.8, 69.2, 61.7, 40.5, 25.8 (3C), 24.3, 17.9, 14.2, -4.0, -4.8. **HRMS-ESI** calculated for C₁₄H₃₀O₅NaSi : *m/z* 329.1760 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 329.1762 ([M+Na]⁺).

(2S,3S,5R)-Ethyl 2,3,5-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)hexanoate (*ent*-SI-13)

Compound ***ent*-SI-13** (1.35 g, 2.53 mmol, 92%, d.r. = 75:25, unseparable mixture) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described ***ent*-171** (840 mg, 2.74 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.22-4.10 (3H), 4.01-3.95 (2H), 1.85 (ddd, *J* = 14.1, 6.9, 6.0 Hz, 1H), 1.63 (ddd, *J* = 14.1, 6.9, 5.5 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 171.8, 77.3, 72.8, 65.9, 60.5, 43.8, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 25.7 (3C), 23.6, 18.3, 18.1, 18.0, 14.2, -4.3, -4.5, -4.6, -4.7, -4.9, -5.2. **HRMS-ESI** calculated for C₂₆H₅₈O₅NaSi₃ : *m/z* 557.3490 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 557.3490 ([M+Na]⁺).

(2R,3S,5R)-2,3,5-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexan-1-ol (*ent*-SI-14)

Compound ***ent*-SI-14** (693 mg, 1.41 mmol, 56%, pure diastereoisomer) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described ***ent*-SI-13** (1.34 g, 2.51 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). The second diastereoisomer ***ent*-SI-9** (223 mg, 0.45 mmol, 18%) was also isolated.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.97 (ddq ap.sextet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.84 (td, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 3.76-3.67 (2H), 3.60 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 1.76 (dt, *J* = 14.1, 6.4 Hz, 1H), 1.62 (dt, *J* = 14.1, 6.4 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 18H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 6H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 76.1, 72.7, 65.9, 63.8, 44.7, 25.94 (3C), 25.90 (6C), 23.5, 18.2, 18.1, 18.0, -4.2, -4.3, -4.4, -4.6 (3C). **[α]_D²⁰** = + 0.1 (c 1.6, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₄H₅₇O₄Si₃ : *m/z* 493.3565 ([M+H]⁺), found : *m/z* 493.3557 ([M+H]⁺).

(2S,3S,5R)-2,3,5-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)hexanal (*ent*-SI-15)

Compound ***ent*-SI-15**, used in the next step without purification, was obtained as a colorless oil following procedure **GP9**, from previously described ***ent*-SI-14** (616 mg, 1.25 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.04 (td, *J* = 6.7, 2.1 Hz, 1H), 3.97 (dd ap. t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 1.79 (ddd ap. dt, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 1H), 1.68 (ddd, *J* = 14.0, 7.0, 5.9 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 6H).

(4*R*,5*S*,7*R*,*E*)-Ethyl 4,5,7-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-enoate (*ent*-SI-16)

Compound *ent*-SI-16 (575 mg, 1.00 mmol, 80%, 2 steps) was obtained as a colorless oil following procedure **GP4**, from previously described *ent*-SI-15 (crude), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). In contrast to **GP4**, 1,2-dichloroethane was used instead of DCM, and the reaction was performed at 70 °C instead of room temperature.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.66 (dq, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (ddq ap. sextet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 6.8, 5.6, 3.4 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.71 (ddd, *J* = 13.7, 6.8, 6.7 Hz, 1H), 1.50 (ddd, *J* = 13.7, 6.9, 5.7 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 18H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 167.8, 141.9, 127.8, 73.8, 73.7, 65.9, 60.6, 44.3, 25.9 (6C), 25.8 (3C), 23.7, 18.2, 18.1, 18.0, 14.2, 13.3, -4.0, -4.3, -4.4, -4.6 (2C), -4.8. [α]²⁰_D = + 5.4 (c 0.1, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₉H₆₂O₅NaSi₃ : *m/z* 597.3803 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 597.3805 ([M+Na]⁺).

(4*R*,5*S*,7*R*,*E*)-4,5,7-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (*ent*-SI-17)

Compound *ent*-SI-17 (500 mg, 0.94 mmol, 94%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described *ent*-SI-16 (575 mg, 1.00 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.43 (dq, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 7.2, 5.4, 3.1 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (ddd, *J* = 13.7, 7.2, 5.3 Hz, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 135.6, 126.8, 74.1, 73.4, 68.6, 66.1, 44.1, 25.98 (3C), 25.96 (3C), 25.94 (3C), 23.7, 18.2, 18.1 (2C), 14.5, -3.9, -4.0, -4.4, -4.6, -4.69, -4.71. [α]²⁰_D = + 3.5 (c 0.1, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₇H₆₀O₄NaSi₃ : *m/z* 555.3697 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 555.3698 ([M+Na]⁺).

(4*R*,5*S*,7*R*,*E*)-4,5,7-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enal (*ent*-SI-18)

Compound *ent*-SI-18 (440 mg, 0.83 mmol, 88%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described *ent*-SI-17 (500 mg, 0.94 mmol).

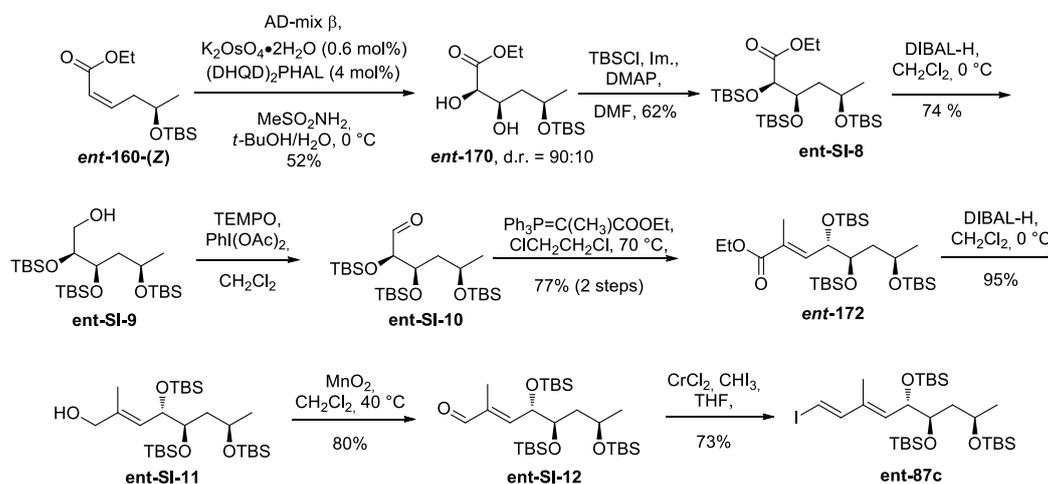
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 6.42 (dq, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 3.96 (ddq ap. sextet, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.84 (ddd, *J* = 6.6, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.69 (dt, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 1.44 (dt, *J* = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 18H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.00 (s, 3H).

(1*E*,3*E*)-(5*R*,6*S*,8*R*)-tris-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (*ent*-87d)

Compound *ent*-87d (252 mg, 0.38 mmol, 46%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described *ent*-SI-18 (440 mg, 0.83 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.03 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.49 (dq, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 4.09 (ddq ap. sextet, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.85 (td, *J* = 6.2, 3.6 Hz, 1H), 1.91

(dt, $J = 13.7$, 6.6 Hz, 1H), 1.65 (dt, $J = 13.8$, 6.1 Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.17 (s, 6H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (C_6D_6 , 100 MHz) δ 149.5, 135.3, 134.9, 76.8, 74.6, 74.2, 66.8, 45.4, 26.6 (3C), 26.5 (6C), 24.5, 18.8, 18.74, 18.68, 13.1, -3.3, -3.5, -3.7, -3.9, -4.0, -4.2. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{59}\text{O}_3\text{NaSi}_3$: m/z 677.2709 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 677.2710 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(2R,3R,5R)-Ethyl 5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydroxyhexanoate (*ent*-170)

Compound *ent*-170 (470 mg, 1.53 mmol, 52%, d.r. = 90:10, unseparable mixture) was obtained as a colorless oil following procedure **GP8**, using AD-mix β and (DHQD) $_2$ PHAL, from previously described *ent*-160-(Z) (800 mg, 2.94 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.35–4.19 (5H), 3.30 (br s, 1H), 3.01 (br s, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 172.6, 74.3, 70.1, 66.5, 61.8, 39.3, 25.8 (3C), 23.1, 17.9, 14.2, -4.5, -5.1. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$: m/z 307.1941 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found : m/z 307.1943 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(2R,3R,5R)-Ethyl 2,3,5-tris(tert-butyldimethylsilyloxy)hexanoate (*ent*-SI-8)

Compound *ent*-SI-8 (503 mg, 0.94 mmol, 62%, d.r. = 90:10, unseparable mixture) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described *ent*-170 (470 mg, 1.53 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.07 (ddd, $J = 7.5$, 4.3, 2.3 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 14.1$, 7.8, 4.1 Hz, 1H), 1.59 (ddd, $J = 14.1$, 7.6, 4.6 Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.7, 77.5, 73.3, 65.8, 60.5, 44.6, 25.9 (3C), 25.9 (3C), 25.8 (3C), 24.6, 18.4, 18.1, 18.0, 14.2, -3.5, -4.0, -4.3, -4.6, -4.9, -5.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{NaSi}_3$: m/z 557.3490 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 557.3488 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(2S,3R,5R)-2,3,5-tris(tert-Butyldimethylsilyloxy)hexan-1-ol (*ent*-SI-9)

Compound *ent*-SI-9 (341 mg, 0.69 mmol, 74%, pure diastereoisomer) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described *ent*-SI-8 (503 mg, 0.94 mmol), after purification

by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). The second diastereoisomer **ent-SI-14** (30 mg, 60.9 μ mol, 6 %) was also isolated.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.97-3.90 (2H), 3.73 (dd, J = 12.5, 6.6 Hz, 1H), 3.63-3.57 (2H), 1.69 (ddd, J = 14.2, 8.3, 3.8 Hz, 1H), 1.50 (ddd, J = 14.2, 7.5, 3.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 6H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 76.4, 73.6, 66.2, 63.7, 45.5, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.9 (3C), 24.9, 18.3, 18.2, 18.0, -3.4, -3.9, -4.2, -4.3, -4.5, -4.6. $[\alpha]^{20}_D$ = -7.5 (c 0.6, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₄H₅₇O₄Si₃ : m/z 493.3565 ([M+H]⁺), found : 493.3562 ([M+H]⁺).

(2R,3R,5R)-2,3,5-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexanal (*ent*-SI-10)

Compound **ent-SI-10**, used in the next step without purification, was obtained as a colorless oil following procedure **GP9**, from previously described **ent-SI-9** (340 mg, 0.69 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.91 (ddd, J = 7.9, 6.1, 4.2 Hz, 1H), 3.87 (dd ap. t, J = 2.0 Hz, 1H), 1.75 (ddd, J = 14.1, 7.9, 4.3 Hz, 1H), 1.61 (ddd, J = 14.1, 7.2, 4.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 6H), 0.08 (s, 9H).

(4S,5R,7R,E)-Ethyl 4,5,7-tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enoate (*ent*-172)

Compound **ent-172** (305 mg, 0.53 mmol, 77%, 2 steps) was obtained as a colorless oil following procedure **GP4**, from previously described **ent-SI-10** (crude), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). In contrast to **GP4**, 1,2-dichloroethane was used instead of DCM, and the reaction was performed at 70 °C instead of room temperature.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.69 (dq, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.88 (dt, J = 7.8, 2.9 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.56 (ddd, J = 14.1, 8.6, 3.1 Hz, 1H), 1.38 (ddd, J = 14.1, 8.3, 3.8 Hz, 1H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.87 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 167.9, 141.8, 127.4, 74.4, 74.3, 66.0, 60.6, 44.8, 26.0 (3C), 25.93 (3C), 25.89 (3C), 24.9, 18.3, 18.2, 18.0, 14.2, 13.4, -3.3, -3.7, -4.2, -4.3, -4.5, -4.8. $[\alpha]^{20}_D$ = -10.4 (c 0.5, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₉H₆₂O₅NaSi₃ : m/z 597.3803 ([M+Na]⁺), found : m/z 597.3809 ([M+Na]⁺).

(4S,5R,7R,E)-4,5,7-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (*ent*-SI-11)

Compound **ent-SI-11** (270 mg, 0.51 mmol, 95%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **ent-172** (305 mg, 0.53 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.45 (dq, J = 8.9, 1.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.54 (ddd, J = 14.1, 8.6, 3.1 Hz, 1H), 1.37 (ddd, J = 14.1, 7.9, 3.4 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 135.4, 126.6, 74.7, 73.7, 68.7, 66.2, 44.7, 26.1 (3C), 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.0, 18.3, 18.2, 18.0, 14.5, -3.2, -3.5, -4.1, -4.3, -4.5, -4.6. $[\alpha]^{20}_D$ = -19.5 (c 0.4, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₇H₆₀O₄NaSi₃ : m/z 555.3697 ([M+Na]⁺), found : m/z 555.3705 ([M+Na]⁺).

(4S,5R,7R,E)-4,5,7-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enal (*ent*-SI-12)

Compound **ent-SI-12** (215 mg, 0.40 mmol, 80%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described **ent-SI-11** (270 mg, 0.51 mmol).

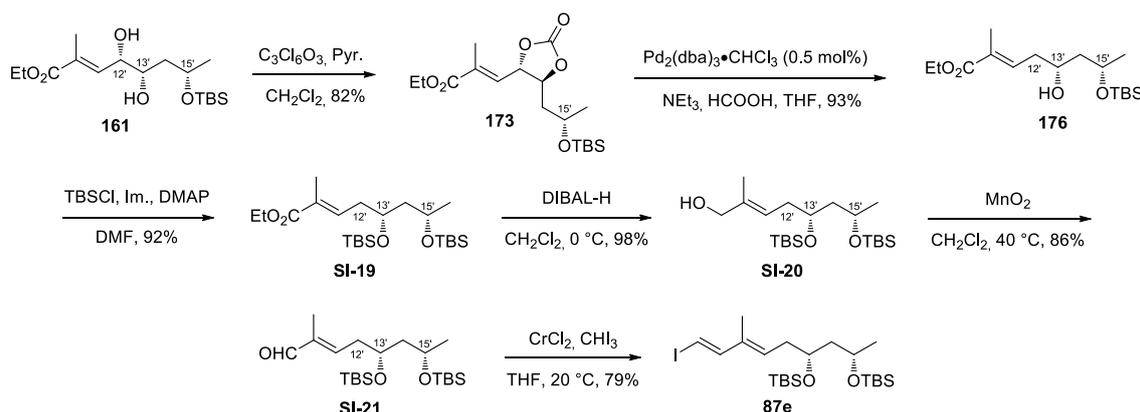
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.45 (s, 1H), 6.44 (dq, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.49 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 3.99-3.93 (2H), 1.80 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.51 (ddd, *J* = 14.1, 8.9, 3.0 Hz, 1H), 1.36 (ddd, *J* = 14.1, 7.9, 3.0 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.87 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

(1*E*,3*E*)-(5*S*,6*R*,8*R*)-tris-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (*ent*-87*c*)

Compound *ent*-87*c* (194 mg, 0.30 mmol, 73%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described *ent*-SI-12 (215 mg, 0.40 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.05 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 5.56 (dq, *J* = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.05 (dt, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 1.69 (ddd, *J* = 14.1, 8.9, 2.8 Hz, 1H), 1.57 (ddd, *J* = 14.1, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.00 (s, 18H), 0.25 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). ¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ 149.6, 135.0, 134.6, 76.6, 75.4, 74.7, 66.9, 45.7, 26.7 (3C), 26.6 (3C), 26.5 (3C), 25.6, 19.0, 18.9, 18.7, 13.1, -2.6, -2.8, -3.6, -3.7, -3.9, -4.1. [α]_D²⁰ = -6.7 (c 0.9, CHCl₃).

2.1.3 Monodeoxy series



(*E*)-Ethyl-3-((4*S*,5*S*)-5-((*S*)-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-2-methylacrylate (173)

Compound **173** (506 mg, 1.36 mmol, 82%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP10**, from previously described **161** (573 mg, 1.65 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.65 (dq, *J* = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 8.8, 7.7 Hz, 1H), 4.57 (td, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (dd, *J* = 11.7, 5.9 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.3, 154.1, 135.3, 132.4, 78.9, 77.9, 64.7, 61.4, 41.9, 26.9, 25.7 (3C), 23.3, 17.9, 14.1, 13.5, -4.4, -5.0. [α]_D²⁰ = -39.4 (c 1.0, CHCl₃).

(5*R*,7*S*,*E*)-Ethyl 7-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-hydroxy-2-methyloct-2-enoate (176)

Compound **176** (412 mg, 1.25 mmol, 93%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP11**, from previously described **173** (500 mg, 1.34 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.80 (tq ap. dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.43-2.25 (2H), 1.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.58-1.52 (2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 168.0, 137.8, 129.6, 70.8, 70.3, 60.5, 45.0, 36.8, 25.8 (3C), 24.6, 17.8, 14.3, 12.7, -3.8, -4.8. $[\alpha]_D^{20} = +47.1$ (c 0.4, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₁₇H₃₄NaO₄Si: m/z 353.2118 ([M+Na]⁺), found: m/z 353.2113 ([M+Na]⁺).

(5*R*,7*S*,*E*)-Ethyl 5,7-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-enoate (SI-19)

Compound **SI-19** (598 mg, 1.34 mmol, 92%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described **176** (480 mg, 1.45 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.82 (ddq ap. td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92-3.85 (2H), 2.43-2.24 (2H), 1.83 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.29 (t, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 168.1, 138.8, 125.8, 68.9, 65.8, 60.4, 47.7, 36.6, 25.8 (6C), 24.0, 18.1 (2C), 14.3, 12.7, -4.2, -4.4, -4.5, -4.6. $[\alpha]_D^{20} = +16.9$ (c 0.4, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₃H₄₈NaO₄Si₂: m/z 467.2983 ([M+Na]⁺), found: m/z 467.2980 ([M+Na]⁺).

(5*R*,7*S*,*E*)-5,7-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (SI-20)

Compound **SI-20** (377 mg, 0.94 mmol, 98%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **SI-19** (426 mg, 0.96 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.47 (qd ap. dt, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.90 (tt ap. dd, $J = 12.5, 6.8$ Hz, 1H), 3.78 (qd, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 12H).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁶²

(5*R*,7*S*,*E*)-5,7-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-enal (SI-21)

Compound **SI-21** (322 mg, 0.81 mmol, 86%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described **SI-20** (377 mg, 0.94 mmol).

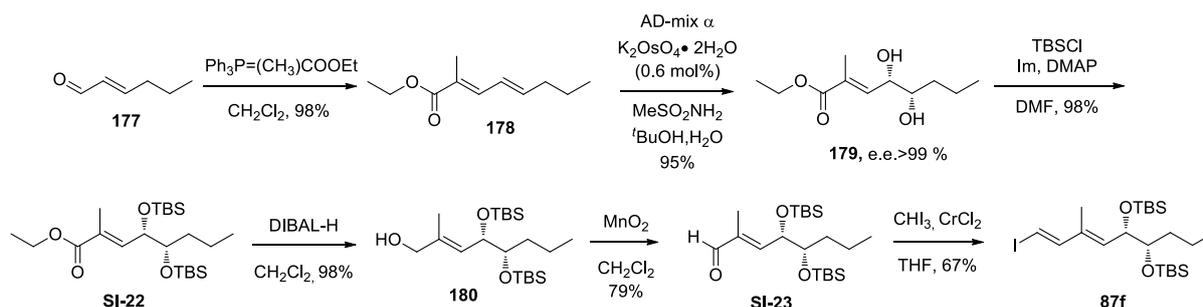
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 6.60 (dt, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.64-2.33 (2H), 1.75 (s, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.06 (s, 6H), 0.04 (s, 6H).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁵¹

(1E,3E)-(6S,8S)-bis-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (87e)

Compound **87e** (340 mg, 0.65 mmol, 79%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described **SI-21** (322 mg, 0.81 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.07 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.20-2.16 (2H), 1.82 (ddd ap. td, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H), 1.52 (ddd ap. td, $J = 13.5, 6.2$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.04 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 75 MHz) δ 149.7, 136.1, 130.6, 74.2, 69.6, 66.1, 47.9, 36.3, 26.1 (3C), 26.0 (3C), 24.1, 18.2 (2C), 12.0, -4.1, -4.2, -4.4, -4.6.



(2E,4E)-Ethyl 2-methylocta-2,4-dienoate (178)

Compound **178** (4.63 g, 25.4 mmol, 98%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP4**, from commercially available *trans*-hexenal **177** (3.0 mL, 25.9 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 100:1 to 10:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 6.34 (dd, $J = 14.7, 11.2$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.17 (dt ap. q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.46 (dq ap. dt, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 168.5, 142.7, 138.4, 126.1, 125.0, 60.3, 35.2, 22.1, 14.2, 13.6, 12.4.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁵²

Ethyl (2E,4S,5S)-4,5-dihydroxy-2-methyloct-2-enoate (179)

Compound **179** (2.83 g, 13.1 mmol, 95%, e.e. >99%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP5**, using AD-mix α and 0.6 mol% of potassium osmate dihydrate instead of 1.6 mol%, from previously described **178** (2.5 g, 13.7 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.64 (dq, $J = 9.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.26-4.17 (3H), 3.54 (m, 1H), 2.74 (br s, 2H), 1.91 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.44-1.36 (3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 167.8, 139.0, 131.1, 74.2, 71.8, 60.9, 34.8, 18.8, 14.2, 14.0, 13.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$: m/z 239.1254 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 239.1256 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(2E,4S,5S)-Ethyl 4,5-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyloct-2-enoate (SI-22)

Compound **SI-22** (5.62 g, 12.6 mmol, 98%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described **179** (2.8 g, 12.95 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.69 (dq, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 4.20 (dq, *J* = 7.0, 0.7 Hz, 2H), 3.65 (dt, *J* = 7.1, 4.1 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28-1.23 (3H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 168.1, 141.5, 127.9, 76.0, 72.1, 60.5, 34.5, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 19.2, 18.1 (2C), 14.3, 14.2, 13.3, -4.2, -4.4, -4.6, -4.7. **[α]_D²⁰** = -34.8 (c 2.9, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₃H₄₈O₄Si₂: *m/z* 467.2983 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 467.2978 ([M+Na]⁺).

(2*E*,4*S*,5*S*)-4,5-bis[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyloct-2-en-1-ol (180)

Compound **180** (2.67 g, 6.64 mmol, 98%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **SI-22** (3.0 g, 6.75 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.44 (dq, *J* = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.59 (dt, *J* = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 1.71 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.55-1.25 (4H), 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 136.3, 125.8, 76.1, 71.5, 68.8, 34.1, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 19.4, 18.1 (2C), 14.5, 14.4, -4.1, -4.3, -4.6, -4.7. **HRMS-ESI** calculated for C₂₁H₄₆NaO₃Si₂: *m/z* 425.2878 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 425.2875 ([M+Na]⁺).

(2*E*,4*S*,5*S*)-4,5-bis[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyloct-2-enal (SI-23)

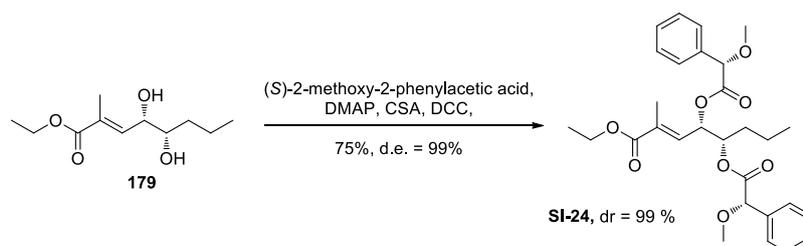
Compound **SI-23** (2.12 g, 5.3 mmol, 94%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP3**, from previously described **180** (2.67 g, 6.64 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 6.43 (dq, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 8.3, 4.0 Hz, 1H), 3.70 (dt, *J* = 7.7, 4.0 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.35-1.25 (3H), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.0 (s, 9H), -0.01 (s, 3H). **¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)** δ 195.6, 153.2, 127.2, 76.0, 72.1, 34.4, 25.7 (6C), 19.3, 18.1 (2C), 14.3, 13.1, -4.0, -4.4, -4.6, -4.7.

(1*E*,3*E*)-(5*S*,6*S*)-bis-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (87f)

Compound **87f** (1.87 g, 3.56 mmol, 67%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described **SI-23** (2.12 g, 5.3 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

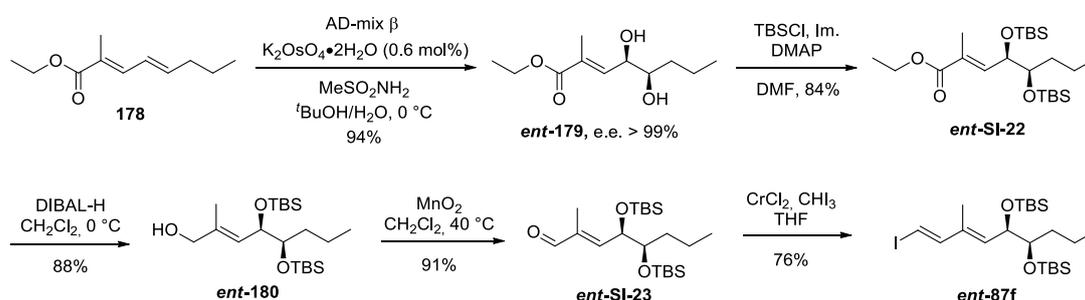
¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.02 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 3.71 (dt, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.54 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.48-1.30 (3H), 0.96 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.07 (s, 6H), 0.02 (s, 3H). **¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz)** δ 149.9, 135.6, 134.4, 77.0, 76.5, 72.5, 35.1, 26.5 (6C), 20.1, 18.6 (2C), 14.9, 13.3, -3.5, -3.7, -4.1, -4.2. **[α]_D²⁰** = -25.4 (c 0.5, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₂₂H₄₅INaO₂Si₂: *m/z* 547.1895 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 547.1888 ([M+Na]⁺).



Ethyl (2*E*,4*S*,5*S*)-4,5-bis([(2*S*)-2-methoxy-2-phenylacetyl]oxy)-2-methyloct-2-enoate (**SI-24**)³⁵³

To a solution of **179** (18 mg, 0.083 mmol) were added (*S*)-2-methoxy-2-phenylacetic acid (54 mg, 0.32 mmol, 3.9 eq.), DMAP (10 mg, 0.084 mmol, 1 eq.), CSA (15 mg, 0.065 mmol, 0.8 eq.) and DCC (69 mg, 0.33 mmol, 3.9 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 h, before being filtered, concentrated under reduced pressure. ¹H NMR analysis of the crude material indicates a d.r. of 99%. The product was purified by preparative TLC (heptane/ethyl acetate 70:30). **SI-24** (32 mg, 0.062 mmol, 75 %) was obtained as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40-7.35 (10H), 6.26 (dd, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 5.00 (dt, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23-1.12 (2H), 1.08-0.94 (2H), 0.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 169.9, 169.5, 166.9, 136.0, 133.2, 132.9 (2C), 128.8, 128.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 127.3 (2C), 127.1 (2C), 82.5, 82.1, 73.9, 71.1, 60.9, 57.3, 57.2, 31.8, 18.1, 14.2, 13.5, 13.1.



(4*R*,5*R*,*E*)-Ethyl 4,5-dihydroxy-2-methyloct-2-enoate (**ent-179**)

Compound **ent-179** (1.12 g, 5.18 mmol, 94%, e.e. > 99%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP5**, using AD-mix α and 0.6 mol% of potassium osmate dihydrate instead of 1.6 mol%, from previously described **178** (1 g, 5.49 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 8:2).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.64 (dq, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 4.26-4.15 (3H), 3.54 (m, 1H), 2.63 (br s, 2H), 1.91 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.44-1.35 (3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

(4*R*,5*R*,*E*)-Ethyl 4,5-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-enoate (**ent-SI-22**)

Compound **ent-SI-22** (1.94 g, 4.37 mmol, 84%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described **ent-179** (1.12 g, 5.18 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.70 (dq, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 8.9, 3.8 Hz, 1H), 4.20 (qd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 2H), 3.64 (dt, *J* = 7.1, 4.1 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.42-1.26 (6H including 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)), 0.91-0.87 (21H including 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 18H)), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 168.0, 141.5, 128.0, 76.0, 72.1, 60.5, 34.5, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 19.2, 18.1 (2C), 14.3, 14.2, 13.3, -4.2, -4.4, -4.6, -4.8. [α]_D²⁰ = + 33.2 (c 2.1, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₂₃H₄₈O₄NaSi₂: *m/z* 467.2983 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 467.2971 ([M+Na]⁺).

(4*R*,5*R*,*E*)-4,5-bis((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (*ent*-180)

Compound *ent*-180 (1.44 g, 3.58 mmol, 88%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described *ent*-SI-22 (1.80 g, 4.05 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.45 (dq, $J = 9.1, 1.4$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 9.1, 4.1$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.61 (dt, $J = 7.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.46-1.27 (3H), 0.93-0.87 (21H including 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H)), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 136.3, 125.8, 76.1, 71.5, 68.8, 34.1, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 19.4, 18.1 (2C), 14.5, 14.4, -4.1, -4.2, -4.6, -4.7. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +25.2$ (c 2.1, CHCl_3). **HRMS-ESI** calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{NaSi}_2$: m/z 425.2878 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 425.2874 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(4*R*,5*R*,*E*)-4,5-bis((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyloct-2-enal (*ent*-SI-23)

Compound *ent*-SI-23 (1.21 g, 3.02 mmol, 91%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described *ent*-180 (1.33 g, 3.31 mmol).

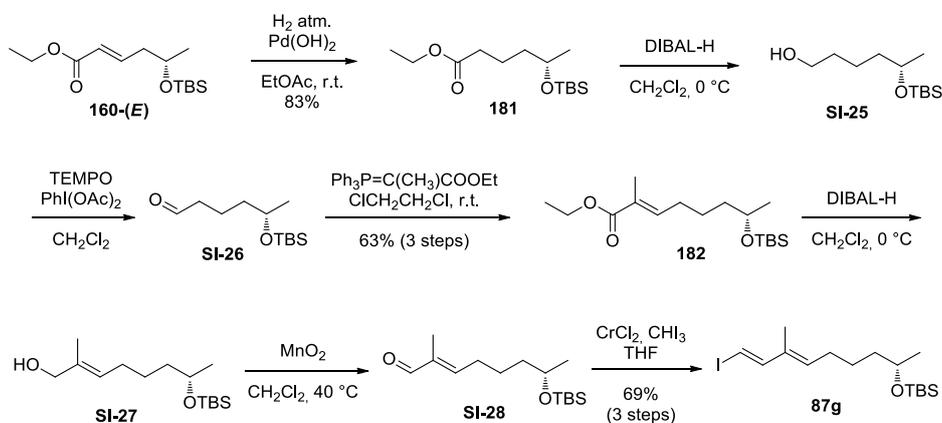
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.46 (s, 1H), 6.44 (dq, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.71 (dt, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.50-1.26 (3H), 0.95-0.87 (21H including 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 9H), 0.01 (s, 3H).

(1*E*,3*E*)-(5*R*,6*R*)-bis-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (*ent*-87f)

Compound *ent*-87f (1.15 g, 2.19 mmol, 76%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described *ent*-SI-23 (1.15 g, 2.87 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz) δ 7.02 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 5.44 (dq, $J = 9.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 9.1, 4.0$ Hz, 1H), 3.72 (dt, $J = 7.4, 3.8$ Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.51-1.36 (3H), 1.00-0.92 (21H including 0.96 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 100 MHz) δ 149.9, 135.6, 134.4, 77.0, 76.5, 72.5, 35.2, 26.5 (3C), 26.4 (3C), 20.1, 18.7, 18.6, 15.0, 13.3, -3.5, -3.8, -4.1, -4.2. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +28.1$ (c 2.2, CHCl_3). **HRMS-ESI** calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{NaSi}_2$: m/z 547.1895 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 547.1871 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

2.1.4 Dideoxy series



(S)-Ethyl 5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexanoate (181)

To a stirred solution of **160-(E)** (1.89 g, 6.94 mmol) in EtOAc (130 mL, 0.05 M), was added Pd(OH)₂. The round-bottom flask was evacuated and then refilled with H₂ three times and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The crude mixture was then filtered through celite with EtOAc. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was then purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5) to afford **181** (1.58 g, 5.76 mmol, 83 %) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (tq ap. sextet, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.77-1.56 (2H), 1.50-1.39 (2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(S)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexan-1-ol (SI-25)

Compound **SI-25** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **181** (1.58 g, 5.76 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.81 (tq ap. sextet, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.63-1.34 (6H), 1.14 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

(S)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hexanal (SI-26)

Compound **SI-26** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a colorless oil following procedure **GP9**, from previously described **SI-25** (crude).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.83 (tq ap. sextet, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.45 (td, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 2H), 1.78-1.60 (2H), 1.49-1.41 (2H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

(S,E)-Ethyl 7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enoate (182)

Compound **182** (1.15 g, 3.66 mmol, 63%, three steps) was obtained as a colorless oil following procedure **GP4**, from previously described **SI-26** (crude), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.76 (tq, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.56-1.40 (4H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 168.3, 142.2, 127.8, 68.3, 60.4, 39.3, 28.7, 25.9 (3C), 24.7, 23.8, 18.1, 14.3, 12.4, -4.4, -4.7. [α]_D²⁰ = + 10.7 (c 0.3, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₁₇H₃₅O₃Si : *m/z* 315.2355 ([M+H]⁺), found : *m/z* 315.2357 ([M+H]⁺).

(S,E)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (SI-27)

Compound **SI-27** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **182** (1.15 g, 3.66 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.41 (tq, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.49-1.36 (4H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

(S,E)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enal (SI-28)

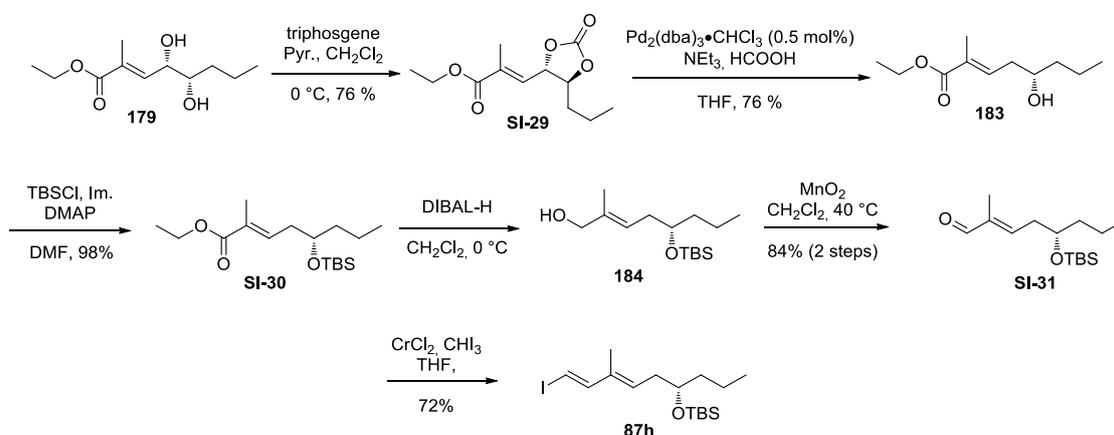
Compound **SI-28** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP3**, from previously described **SI-27** (crude).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 6.49 (tq, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.65-1.41 (4H), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

(1E,3E)-(8S)-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (87g)

Compound **87g** (1 g, 2.54 mmol, 69%, three steps) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described **SI-28** (crude), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz) δ 6.99 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 5.20 (tq, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.49-1.41 (2H), 1.37 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.31-1.23 (2H), 1.07 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 100 MHz) δ 150.3, 135.1, 134.9, 73.8, 69.0, 39.9, 28.6, 26.5 (3C), 26.1, 24.5, 18.6, 12.0, -3.8, -4.2. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +6.9$ (c 1.2, CHCl_3).



(E)-Ethyl 2-methyl-3-((4S,5S)-2-oxo-5-propyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (SI-29)

Compound **SI-29** (851 mg, 3.51 mmol, 76%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP10**, from previously described **179** (1 g, 4.62 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.66 (dq, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 8.9, 7.4$ Hz, 1H), 4.39 (ddd, $J = 7.9, 7.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.25 (qd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 2H), 1.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.87-1.40 (4H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 166.4, 154.0, 135.1, 132.6, 81.7, 77.9, 61.4, 35.0, 18.1, 14.1, 13.6, 13.3. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -87.4$ (c 2.1, CHCl_3). **HRMS-ESI** calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_5$: m/z 260.1492 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), found : m/z 260.1494 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

(S,E)-Ethyl 5-hydroxy-2-methyloct-2-enoate (183)

Compound **183** (347 mg, 1.73 mmol, 76%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP11**, from previously described **SI-29** (550 mg, 2.27 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.83 (tq, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 1.87 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.54-1.38 (4H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 168.0, 137.9, 130.0, 70.8, 60.5, 39.3, 36.7, 18.8, 14.3, 14.0, 12.6. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -5.5$ (c

0.6, CHCl₃). **HRMS-ESI** calculated for C₁₁H₁₉O₂ : m/z 183.1379 ([M+H]⁺+[- H₂O]), found : m/z 183.1381 ([M+H]⁺+[- H₂O]).

(S,E)-Ethyl 5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enoate (SI-30)

Compound **SI-30** (1.6 g, 5.09 mmol, 98%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described **183** (1.0 g, 5.2 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.83 (tq, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.47-1.32 (4H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.91-0.87 (12H including 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)), 0.05 (s, 6H).

(S,E)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-en-1-ol (184)

Compound **184** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP2**, from previously described **SI-30** (1.6 g, 5.1 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.46 (tq, $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.43-1.27 (4H), 0.93-0.88 (12H including 0.90 (s, 9H), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)), 0.05 (s, 6H).

(S,E)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyloct-2-enal (SI-31)

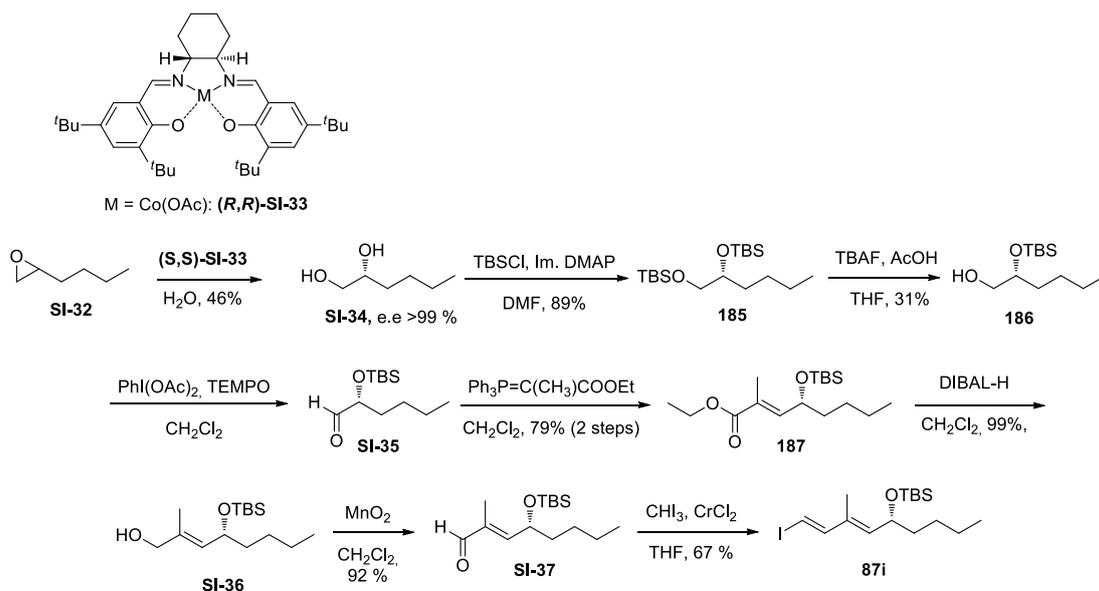
Compound **SI-31** (1.17 g, 4.3 mmol, 84%, two steps) was obtained as a colorless oil following procedure **GP6**, from previously described **184** (crude).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.43 (s, 1H), 6.61 (tq, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.51-1.27 (4H), 0.92-0.87 (12H including 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

(1E,3E)-(6S)-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (87h)

Compound **87h** (350 g, 0.88 mmol, 72%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described **SI-31** (331 mg, 1.22 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 7.06 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.4 (s, 3H), 1.38-1.25 (4H), 0.97 (s, 9H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). ¹³C NMR (C₆D₆, 100 MHz) δ 150.2, 136.2, 131.2, 74.3, 72.3, 40.0, 36.8, 26.4 (3C), 19.4, 18.6, 14.8, 12.3, -3.9, -4.1. [α]_D²⁰ = - 8.8 (c 1.1, CHCl₃).



(2*R*)-Hexane-1,2-diol (SI-34)³⁵³

To (*S,S*)-SI-33 (124 mg, 0.205 mmol, 0.05 %) were added 2-butylloxirane SI-32 (5 mL, 41 mmol), acetic acid (47 μL , 0.82 mmol, 0.02 eq.) and THF (0.41 mL). The reaction mixture was cold to 0 °C, and water was added (0.33 mL, 18.45 mmol, 0.45 eq.). After being stirred at room temperature for 16 h, the reaction mixture was filtered over a pad of silica (eluant: cyclohexane/ethyl acetate 5:5) and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by distillation with Kugelrohr to give SI-34 (2.3 g, 19 mmol, 46%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.70 (m, 1H), 3.65 (dd, $J = 11.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 11.1, 7.6$ Hz, 1H), 1.96-1.94 (br s, 2H), 1.42-1.40 (2H), 1.35-1.29 (2H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). [α]_D²⁰ = + 18.1 (c 1.7, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₆H₁₄O₂Na : m/z 141.0886 ([M+Na]⁺), found: m/z 141.0883 ([M+Na]⁺).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁵⁴

(5*R*)-5-Butyl-2,2,3,3,8,8,9,9-octamethyl-4,7-dioxa-3,8-disiladecane (185)³⁵³

To a solution of SI-34 (2.2 g, 19 mmol) in DMF (100 mL) were added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (8.6 g, 57 mmol, 3 eq.), imidazole (3 g, 44 mmol, 2.3 eq.) and DMAP (450 mg, 3.7 mmol, 0.2 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h and was then hydrolyzed with water. The aqueous layer was extracted with a mixture of cyclohexane/dichloromethane (90:10). The combined organic phases were washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate 25:1) to give 185 (5.85 g, 17 mmol, 89%) as a colorless oil.

NMR ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.68-3.63 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.9, 5.5$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 9.9, 6.3$ Hz, 1H), 1.58-1.41 (m, 1H), 1.39-1.25 (5H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.05 (s, 6H). NMR ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 73.2, 67.5, 37.3, 34.1, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 22.9, 18.4, 18.2, 14.1, -4.2, -4.7, -5.3, -5.4. [α]_D²⁰ = +13.9 (c 1.5, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₁₈H₄₃O₂Si₂: m/z 347.2796 ([M+H]⁺), found: m/z 347.2788 ([M+H]⁺).

(2R)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hexan-1-ol (186)

To a solution of **185** (1.25 g, 3.61 mmol) in THF (30 mL) were added acetic acid (0.95 mL) and TBAF (4 mL, 3.97 mmol, 1.1 eq.). The solution was stirred at room temperature for 3 h, before being hydrolyzed with an aqueous saturated solution of ammonium chloride. The aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 9:1) to give **186** (260 mg, 1.12 mmol, 31%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.73 (dddd ap. dq, *J* = 6.3, 3.6 Hz, 1 H), 3.57 (dd, *J* = 11.0, 3.6 Hz), 3.44 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz), 1.81 (br s, 1H), 1.52-1.45 (2H), 1.35-1.22 (4H), 0.91-0.89 (12H), 0.06 (s, 6H). [α]_D²⁰ = +14.5 (c 1.1, CHCl₃).

(2R)-2-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]hexanal (SI-35)

Compound **SI-35** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a colorless oil following procedure **GP9**, from previously described **186** (260 mg, 1.12 mmol).

Ethyl (2E,4R)-4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyloct-2-enoate (187)

Compound **187** (280 mg, 0.89 mmol, 79%, two steps) was obtained as a colorless oil following procedure **GP4**, from previously described **SI-35** (crude), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 20:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.64 (dq, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 8.4, 7.4, 5.2 Hz, 1H), 4.20 (qd, *J* = 7.1, 2.0 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.63-1.25 (9H including 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 168.1, 145.0, 125.9, 69.6, 60.6, 37.0, 27.3, 25.8 (3C), 22.6, 18.2, 14.2, 14.0, 12.8, -4.4, -4.9. [α]_D²⁰ = +4.8 (c 0.6, CHCl₃). HRMS-ESI calculated for C₁₇H₃₅O₃Si : *m/z* 315.2350 ([M+H]⁺), found: *m/z* 315.2349 ([M+H]⁺).

(2E,4R)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyloct-2-en-1-ol (SI-36)

Compound **SI-36** (235 mg, 0.86 mmol, 99%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP2**, from previously described **187** (272 mg, 0.86 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.37 (dd, *J* = 1.1, 8.6 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 5.6, 7.0, 8.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 1.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H), 1.56-1.49 (2H), 1.32-1.23 (4H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

(2E,4R)-4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-methyloct-2-enal (SI-37)

Compound **SI-37** (215 mg, 0.79 mmol, 92%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP3**, from previously described **SI-36** (235 mg, 0.86 mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.39 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 4.55 (dt, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.35-1.27 (4H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).

(1*E*,3*E*)-(5*S*)-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-1-iodo-3-methyl-nona-1,3-diene (87i)

Compound **87i** (210 mg, 0.53 mmol, 67%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP7**, from previously described **SI-37** (215 mg, 0.79 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 100:1).

¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 6.93 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 8.7, 7.1, 5.3 Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.42-1.10 (5H), 0.97 (s, 9H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). ¹³C NMR (C₆D₆, 75 MHz) δ 149.3, 138.0, 133.1, 75.7, 69.4, 38.3, 27.7, 26.0 (3C), 23.0, 18.4, 14.3, 12.2, -4.1, -4.7.

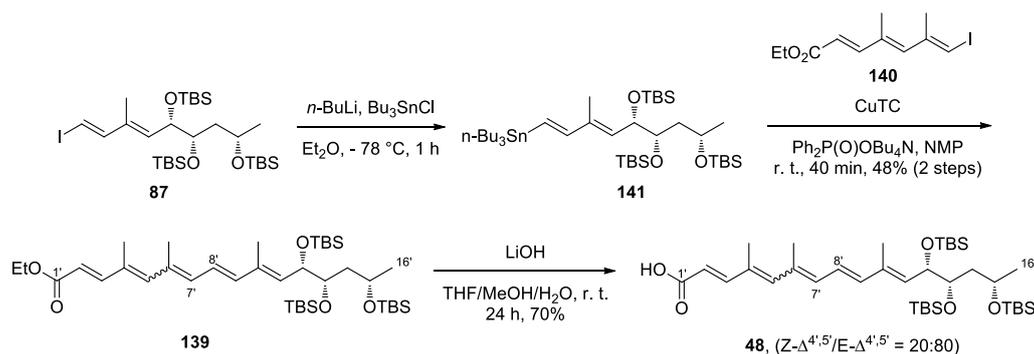
2.2 Completion of the different C1'-C16' side chains

General procedure 12 (GP12): conversion of vinyl iodide into the corresponding vinyl-stannane: To a solution of vinyl iodide (0.5 mmol) in Et₂O (2.5 mL, 0.2 M) at -78 °C was added *n*-BuLi (375 μL, 2 M in hexane, 0.75 mmol) and the reaction mixture was stirred for 20 min. Bu₃SnCl (325 μL, 1.0 mmol) was then added to the solution and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature for 1 h. The reaction mixture was hydrolyzed with saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous phase was extracted twice with Et₂O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude vinyl-stannane was used without further purification.

General procedure 13 (GP13): Liebeskind cross coupling of the lower side chain precursors: To a stirred solution of crude vinyl stannane (0.5 mmol) and tetra-*n*-butylammonium diphenylphosphinate³⁵¹ (508 mg, 1.1 mmol) in dry NMP (2.8 mL), under a nitrogen atmosphere, was added 0.2 mL of a solution of **140** in NMP (306 mg, 1.0 mmol, 1.9 mL). After addition of CuTC³⁵⁵ (190 mg, 1.0 mmol), the rest of the **140** solution was added dropwise and the resulting mixture was stirred at room temperature in the dark for 40 min. The reaction mixture was then diluted with Et₂O and filtered through neutral alumina oxide. The filtrate was washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc) to afford the desired coupled product.

General procedure 14 (GP14): saponification of esters: To a stirred solution of ester (0.5 mmol) in a mixture 4:1:1 of THF/MeOH/H₂O (12.5:3.15:3.15 mL) was added a solution of LiOH (209 mg, 5.0 mmol) in H₂O (5.3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature in the dark for 18 h before being acidified with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, and the combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄. After being filtered and concentrated under reduced pressure, the crude product was purified by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 70:30) to give the corresponding carboxylic acid.

2.2.1 *Syn-C12'/C13'* series



(1*E*,3*E*)-(5*S*,6*S*,8*S*)-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (141)

Compound **141** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **87** (400 mg, 0.61 mmol).

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*)-(12*S*,13*S*,15*S*)-Ethyl-12,13,15-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (139)

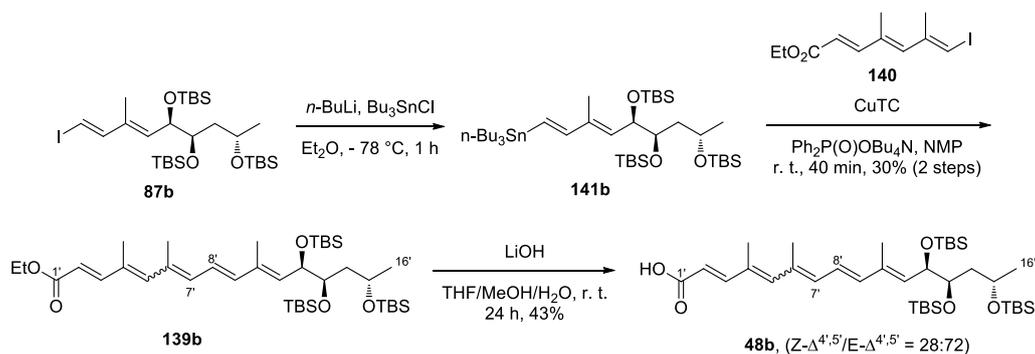
Compound **139** (183 mg, 0.26 mmol, 42%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **141** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **139** was isolated as a 15:85 mixture of isomers $Z\text{-}\Delta^{4'-5'}/E\text{-}\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'*E* isomer) δ 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 15.5, 11.1$, 1H), 6.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 8.9, 3.6$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 (dt, $J = 7.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.64 (dt, $J = 7.6, 3.6$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 4'*E* isomer) δ 167.5, 150.7, 143.7, 139.8, 135.1, 134.6, 134.3, 134.0, 132.2, 123.7, 116.2, 73.7, 71.4, 66.1, 60.2, 42.7, 25.9 (6C), 25.8 (3C), 23.5, 18.1, 18.0, 17.9, 17.1, 14.4, 14.2, 13.5, -4.1 (2C), -4.3, -4.5, -4.6, -4.7. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{O}_5\text{Si}_3\text{Na}$: m/z 729.4736($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 729.4730 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*,12*S*,13*S*,15*S*)-12,13,15-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (48)

Compound **48** (75 mg, 0.11 mmol, 70%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **139** (110 mg, 0.156 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **48** was isolated as a 20:80 mixture of isomers $Z\text{-}\Delta^{4'-5'}/E\text{-}\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (d_6 -Acetone, 300 MHz, 4'*E* isomer) δ 7.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 15.0, 11.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 9.1, 3.4$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.91 (27H), 0.09 (18H). ^{13}C NMR (d_6 -Acetone, 75 MHz, 4'*E* isomer) δ 169.2, 152.6, 145.3, 141.2, 137.1, 136.4, 136.0, 135.7, 134.2, 126.3, 118.1, 76.3, 73.0, 67.7, 44.9, 27.4 (6C), 27.3 (3C), 25.2, 22.2, 18.2 (3C), 15.3, 14.8, -2.7, -2.9, -3.0, -3.1, -3.3, -3.4. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{69}\text{O}_5\text{Si}_3$: m/z 677.4458 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), found: m/z 677.4467 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).



(1E,3E)-(5R,6R,8S)-tris-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (141b)

Compound **141b** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **87b** (300 mg, 0.46 mmol).

(2E,4E,6E,8E,10E,12R,13R,15S)-Ethyl-12,13,15-tris((tert-butyltrimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (139b)

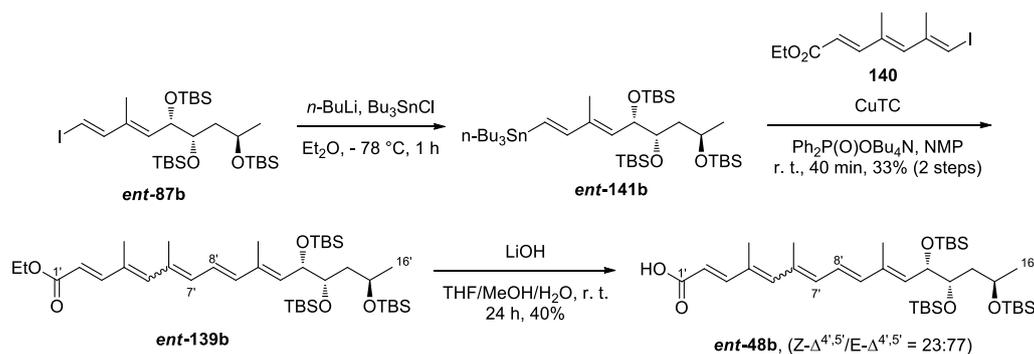
Compound **139b** (96.1 mg, 0.14 mmol, 30%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **141b** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **139b** was isolated as a 13:87 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 4'E isomer) δ 7.95 (d, J = 15.9 Hz, 1H, Z isomer), 7.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H, E isomer), 6.51 (dd, J = 15.1, 11.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.27 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 9.1, 3.5 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 18H), 0.09 (s, 12H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 4'E isomer) δ 167.5, 150.8, 143.7, 139.7, 135.2, 135.1, 134.1, 134.0, 132.2, 123.7, 116.1, 73.9, 72.8, 65.9, 60.1, 43.7, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.8 (3C), 24.5, 18.2, 18.1, 18.0, 17.1, 14.3, 14.2, 13.6, -3.7, -4.1, -4.2, -4.4, -4.5, -4.8. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{O}_5\text{NaSi}_3$: m/z 730.4760 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 730.4764 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(2E,4E,6E,8E,10E,12R,13R,15S)-12,13,15-tris((tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (48b)

Compound **48b** (33 mg, 48.64 μmol , 43%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **139b** (80 mg, 0.11 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **48b** was isolated as a 28:72 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (d_6 -Acetone, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.93 (d, J = 15.6 Hz, 1H, Z isomer), 7.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H, E isomer), 6.67 (dd, J = 15.0, 11.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.39 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 9.3, 3.5 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99-1.95 (1H), 1.93 (s, 3H), 1.50-1.44 (1H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.14 (s, 6H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -Acetone, 100 MHz, 4'E isomer) δ 168.1, 151.7, 144.3, 140.4, 136.2, 135.5, 135.0, 134.6, 134.3, 125.3, 117.2, 74.9, 73.6, 66.8, 44.7, 26.5 (3C), 26.43 (3C), 26.38 (3C), 25.3, 18.8, 18.7 (2C), 17.2, 14.4, 14.0, -3.3, -3.6, -3.7, -4.0 (2C), -4.3.



(1E,3E)-(5S,6S,8R)-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (*ent*-141b)

Compound *ent*-141b (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described *ent*-87b (200 mg, 0.305 mmol).

(2E,4E,6E,8E,10E)-(12S,13S,15R)-Ethyl-12,13,15-tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (*ent*-139b)

Compound *ent*-139b (70 mg, 99.1 μmol , 33%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described *ent*-141b (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product *ent*-139b was isolated as a 16:84 mixture of isomers $Z\text{-}\Delta^{4,5'}/E\text{-}\Delta^{4,5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 15.0, 10.9$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 18H), 0.08 (s, 12H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 4'E isomer) δ 167.5, 150.7, 143.7, 139.7, 135.1, 134.6, 134.1, 134.0, 132.2, 123.7, 116.2, 74.0, 72.9, 65.9, 60.2, 43.7, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.8 (3C), 24.6, 18.2, 18.1, 18.0, 17.1, 14.4, 14.2, 13.6, -3.7, -4.0, -4.2, -4.3, -4.4, -4.7. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{NaO}_5\text{Si}_3$: m/z 729.4736 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 729.4725 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

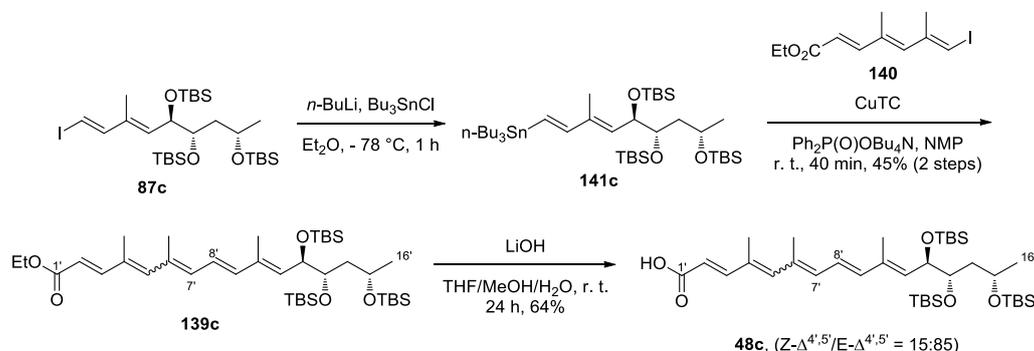
(2E,4E,6E,8E,10E,12S,13S,15R)-12,13,15-tris(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (*ent*-48b)

Compound *ent*-48b (27 mg, 39.8 μmol , 40%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described *ent*-139b (70 mg, 99.1 μmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product *ent*-48b was isolated as a 23:77 mixture of isomers $Z\text{-}\Delta^{4,5'}/E\text{-}\Delta^{4,5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (d_6 -Acetone, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 15.0, 11.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 9.1, 3.4$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91-0.89 (27H), 0.14 (s, 6H), 0.12-0.11 (6H), 0.09 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -Acetone, 75 MHz, 4'E isomer) δ 169.2, 152.6, 145.2, 142.9, 141.3, 137.1, 136.4, 135.9, 135.2, 132.9, 126.1, 118.1, 75.7, 74.4, 67.7, 45.5, 27.4 (3C), 27.3 (6C), 26.2, 19.6, 18.6, 18.2, 15.5, 14.9, -2.4, -2.7, -2.9, -3.1 (2C), -3.4. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{69}\text{O}_5\text{Si}_3$: m/z 677.4460 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), found: m/z 677.4458 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Note : Compound **ent-48** was synthesized following the same way of synthesis by Dr. Anne-Caroline Chany.

2.2.2 Anti-C12'/C13' series



(1E,3E)-(5R,6S,8S)-tris-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (141c)

Compound **141c** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **87c** (250 mg, 0.38 mmol).

(2E,4E,6E,8E,10E,12R,13S,15S)-Ethyl-12,13,15-tris((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (139c)

Compound **139c** (120 mg, 0.17 mmol, 45%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **141c** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **139c** was isolated as a 7:93 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'5'}/E-\Delta^{4'5'}$ determined by ^1H NMR.

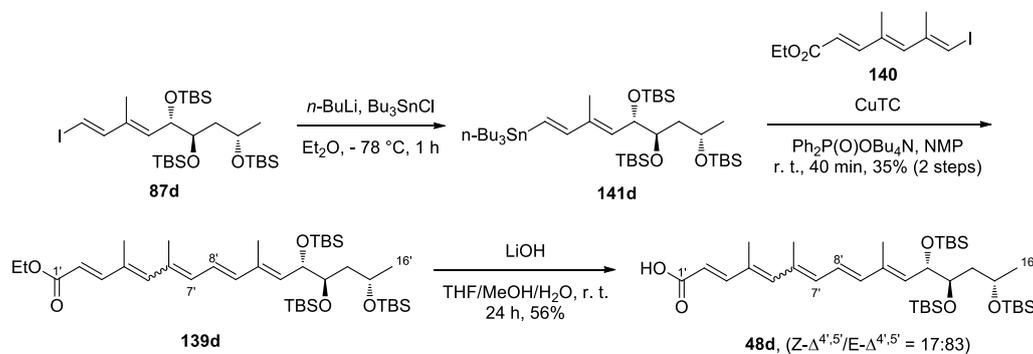
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.95 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, Z isomer), 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.50 (dd, $J = 14.9, 11.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (dt, $J = 7.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 4'E isomer) δ 167.5, 150.7, 143.7, 139.7, 135.1, 134.7, 134.0, 133.9, 132.2, 123.7, 116.1, 74.8, 74.1, 66.2, 60.2, 44.9, 26.1 (3C), 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.0, 18.33, 18.27, 18.0, 17.1, 14.3, 14.2, 13.4, -3.3, -3.5, -4.2, -4.3, -4.6, -4.7.

(2E,4E,6E,8E,10E,12R,13S,15S)-12,13,15-tris((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (48c)

Compound **48c** (72 mg, 0.106 mmol, 64%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **139c** (117 mg, 0.165 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **48c** was isolated as a 15:85 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'5'}/E-\Delta^{4'5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (d_6 -Acetone, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.93 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, Z isomer), 7.35 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, E isomer), 6.67 (dd, $J = 15.1, 11.1$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.97

(dt, $J = 7.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.64 (ddd, $J = 14.1, 8.8, 3.1$ Hz, 1H), 1.41 (ddd, $J = 14.1, 7.7, 3.2$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.91 (s, 18H), 0.89 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -Acetone, 100 MHz, 4'E isomer) δ 168.1, 151.6, 144.3, 140.3, 136.2, 135.5, 135.4, 135.0, 133.3, 125.3, 117.3, 75.9, 75.2, 67.1, 45.8, 26.6 (3C), 26.5 (3C), 26.4 (3C), 25.5, 19.0, 18.9, 18.7, 17.2, 14.4, 13.9, -2.9, -3.0, -3.7, -3.8, -4.1, -4.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{NaSi}_3$: m/z 701.4423 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 701.4423 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(1E,3E)-(5S,6R,8S)-tris-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (141d)

Compound **141d** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **87d** (200 mg, 0.31 mmol).

(2E,4E,6E,8E,10E,12S,13R,15S)-ethyl-12,13,15-tris((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (139d)

Compound **139d** (76 mg, 0.11 mmol, 35%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **141d** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **139d** was isolated as a 8:92 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

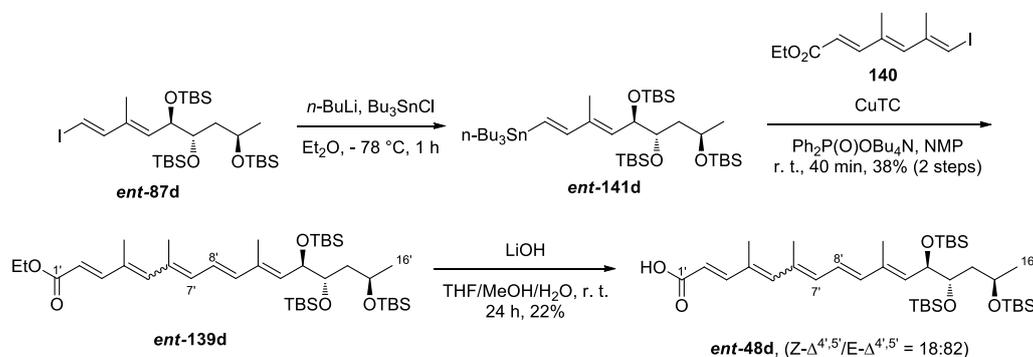
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.95 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, Z isomer), 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.51 (dd, $J = 14.9, 11.1$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.98 (ddq ap. sextet, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 6.7, 5.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.70 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.49 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 4'E isomer) δ 167.5, 150.7, 143.6, 139.5, 135.1, 135.0, 134.2, 134.1, 132.2, 123.8, 116.2, 74.1, 73.8, 66.1, 60.2, 44.3, 26.0 (3C), 25.9 (6C), 23.7, 18.2, 18.1 (2C), 17.1, 14.3, 14.2, 13.4, -3.3, -3.5, -4.2, -4.3, -4.6, -4.7.

(2E,4E,6E,8E,10E,12S,13R,15S)-12,13,15-tris(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (48d)

Compound **48d** (42 mg, 61.90 μmol , 56%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **139d** (76 mg, 0.11 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **48d** was isolated as a 17:83 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (d_6 -Acetone, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.94 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, Z isomer), 7.35 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.67 (dd, $J = 15.0, 11.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 11.1$ Hz,

1H), 5.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 4.06 (ddq ap. sextet, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.85 (dt, $J = 6.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.70 (dt, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.55 (dt, $J = 13.7, 6.2$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.91 (s, 18H), 0.90 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -Acetone, 100 MHz, 4'E isomer) δ 168.1, 151.6, 144.3, 140.2, 136.2, 135.7, 135.5, 135.3, 133.3, 125.4, 117.3, 75.2, 74.6, 66.9, 45.4, 26.52 (3C), 26.48 (3C), 26.4 (3C), 24.4, 18.9, 18.8, 18.7, 17.2, 14.4, 13.9, -3.4, -3.7, -4.0, -4.1, -4.2, -4.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{NaSi}_3$: m/z 701.4423 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 701.4431 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(1E,3E)-(5R,6S,8R)-tris-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (ent-141d)

Compound **ent-141d** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **ent-87d** (250 mg, 0.38 mmol).

(2E,4E,6E,8E,10E,12R,13S,15R)-Ethyl-12,13,15-tris((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (ent-139d)

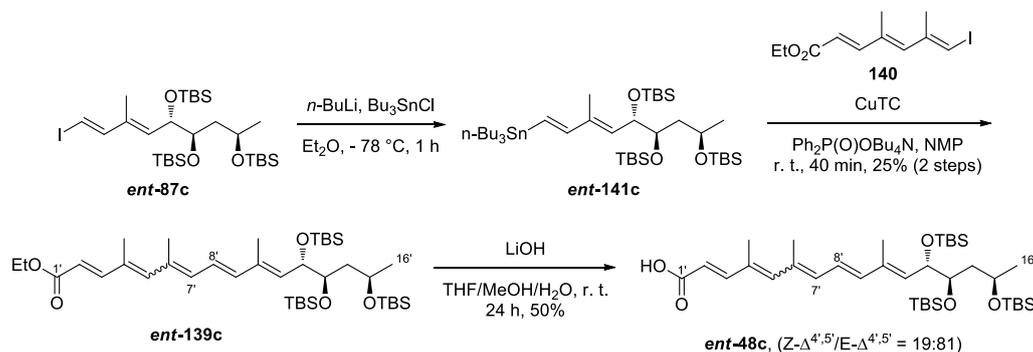
Compound **ent-139d** (103 mg, 0.146 mmol, 38%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **ent-141d** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **ent-139d** was isolated as a 7:93 mixture of isomers $Z-\Delta^{4,5'}/E-\Delta^{4,5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.95 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, Z isomer), 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.51 (dd, $J = 14.9, 11.1$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.98 (ddq ap. sextet, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.72 (ddd, $J = 6.7, 5.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.69 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.48 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 4'E isomer) δ 167.5, 150.7, 143.6, 139.5, 135.1, 135.0, 134.2, 134.1, 132.2, 123.8, 116.2, 74.1, 73.8, 66.1, 60.2, 44.3, 26.0 (3C), 25.9 (6C), 23.8, 18.2, 18.1 (2C), 17.2, 14.3, 14.2, 13.4, -3.3, -3.5, -4.2, -4.3, -4.6, -4.7. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{O}_5\text{NaSi}_3$: m/z 729.4736 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 729.4754 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(2E,4E,6E,8E,10E,12R,13S,15R)-12,13,15-tris((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (ent-48d)

Compound **ent-48d** (20 mg, 29.47 μmol , 22%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **ent-139d** (97 mg, 0.14 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **ent-48d** was isolated as a 18:82 mixture of isomers $Z-\Delta^{4,5'}/E-\Delta^{4,5'}$ determined by ^1H NMR.

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -Acetone, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.94 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, Z isomer), 7.35 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.67 (dd, $J = 15.0, 11.1$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz, 1H), 4.05 (ddq ap. sextet, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.85 (dt, $J = 6.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.69 (dt, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.54 (dt, $J = 13.7, 6.2$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 18H), 0.89 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (d_6 -Acetone, 100 MHz, 4'E isomer) δ 168.1, 151.6, 144.3, 140.2, 136.2, 135.7, 135.5, 135.3, 133.3, 125.4, 117.3, 75.2, 74.6, 66.9, 45.4, 26.52 (3C), 26.48 (3C), 26.4 (3C), 24.4, 18.9, 18.8, 18.7, 17.2, 14.4, 13.9, -3.4, -3.7, -4.0, -4.1, -4.2, -4.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{O}_5\text{NaSi}_3$: m/z 701.4423 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 701.4434 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(1E,3E)-(5S,6R,8R)-tris-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (ent-141c)

Compound **ent-141c** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **ent-87c** (200 mg, 0.31 mmol).

(2E,4E,6E,8E,10E,12S,13R,15R)-Ethyl-12,13,15-tris((tert-butyltrimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (ent-139c)

Compound **ent-139c** (58 mg, 0.08 mmol, 25%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **ent-141c** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **ent-139c** was isolated as a 7:93 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by $^1\text{H NMR}$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.95 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, Z isomer), 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.50 (dd, $J = 14.9, 11.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (dt, $J = 7.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 4'E isomer) δ 167.5, 150.7, 143.7, 139.7, 135.1, 134.7, 134.0, 133.9, 132.1, 123.7, 116.1, 74.8, 74.1, 66.2, 60.1, 44.9, 26.1 (3C), 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.0, 18.32, 18.27, 18.0, 17.1, 14.3, 14.2, 13.4, -3.3, -3.5, -4.2, -4.3, -4.6, -4.7.

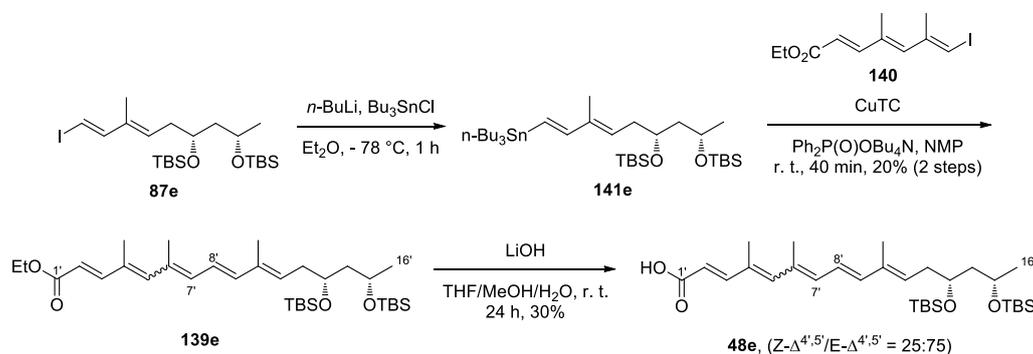
(2E,4E,6E,8E,10E,12S,13R,15R)-12,13,15-tris((tert-Butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (ent-48c)

Compound **ent-48c** (27 mg, 40.24 μmol , 50%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **ent-139c** (58 mg, 0.08 mmol), after purification by preparative TLC

(cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **ent-48c** was isolated as a 19:81 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (d_6 -Acetone, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.93 (d, J = 15.5 Hz, 1H, Z isomer), 7.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H, E isomer), 6.67 (dd, J = 15.1, 11.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.39 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.97 (dt, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.64 (ddd, J = 14.1, 8.8, 3.1 Hz, 1H), 1.41 (ddd, J = 14.1, 7.7, 3.2 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.91 (s, 18H), 0.89 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -Acetone, 100 MHz, 4'E isomer) δ 168.1, 151.6, 144.3, 140.3, 136.2, 135.5, 135.4, 135.0, 133.3, 125.3, 117.3, 75.9, 75.2, 67.1, 45.8, 26.6 (3C), 26.5 (3C), 26.4 (3C), 25.5, 19.0, 18.9, 18.7, 17.2, 14.4, 13.9, -2.9, -3.0, -3.7, -3.8, -4.1, -4.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{NaSi}_3$: m/z 701.4423 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 701.4424 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

2.2.3 Monodeoxy series



(1E,3E)-(6S,8S)-bis-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (141e)

Compound **141e** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **87e** (325 mg, 0.62 mmol).

(2E,4E,6E,8E,10E)-(13S,15S)-Ethyl13,15-bis(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca2,4,6,8,10-pentaenoate (139e)

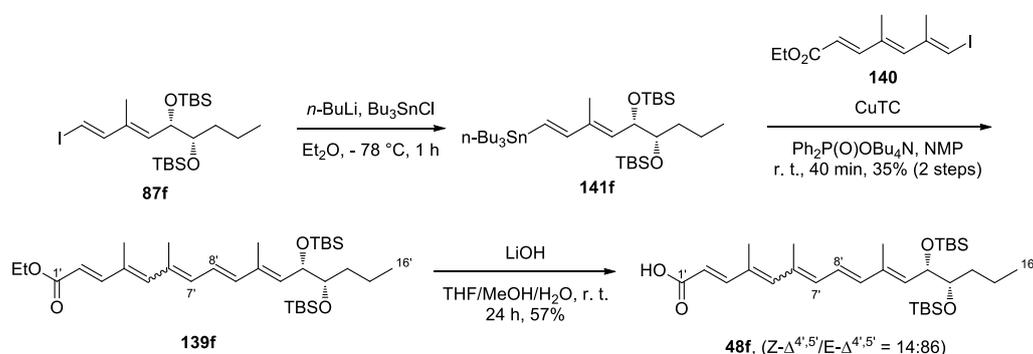
Compound **139e** (70 mg, 0.12 mmol, 20%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **141e** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 95:5). Product **139e** was isolated as a 11:89 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 15.0, 10.8 Hz, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.25 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.39-2.32 (2H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.05-0.03 (12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 4'E isomer) δ 167.6, 150.9, 145.2, 143.9, 140.0, 135.6, 131.2, 129.1, 124.8, 122.4, 115.8, 69.5, 65.9, 60.1, 47.4, 36.5, 35.5, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 23.8, 18.1, 18.0, 17.0, 14.1, 12.7, -4.3, -4.4, -4.6, -4.8. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{NO}_4\text{Si}_2$: m/z 594.4368 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), found: m/z 594.4352 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

(2E,4E,6E,8E,10E,13S,15S)-13,15-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (48e)

Compound **48e** (20 mg, 36.83 μ mol, 50%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **139e** (72 mg, 0.125 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **48e** was isolated as a 25:75 mixture of isomers $Z\text{-}\Delta^{4'-5'}/E\text{-}\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.46 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 15.5, 10.8 Hz), 6.40 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.85 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.63 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.37-2.32 (2H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 18H), 0.05-0.03 (12H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 4'E isomer) δ 172.5, 153.3, 145.2, 140.5, 136.4, 135.5, 132.5, 131.5, 122.4, 114.7, 69.5, 65.9, 47.4, 36.5, 35.5, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 23.8, 18.1, 18.0, 17.0, 14.1, 12.7, -4.3, -4.4, -4.6, -4.8. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{O}_4\text{Si}_2$: m/z 547.3648 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), found: m/z 547.3649 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).



(1E,3E)-(5S,6S)-bis(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (141f)

Compound **141f** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **87f** (300 mg, 0.57 mmol).

Ethyl (2E,4E,6E,8E,10E,12S,13S)-12,13-bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (139f)

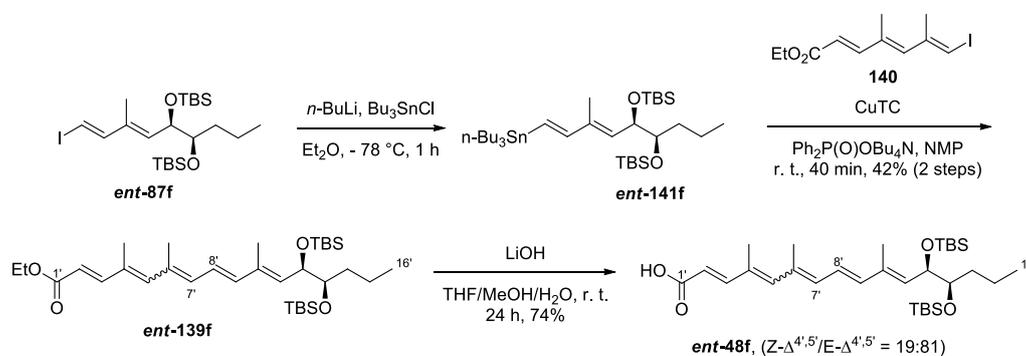
Compound **139f** (115 mg, 0.2 mmol, 35%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **141f** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **139f** was isolated as a 10:90 mixture of isomers $Z\text{-}\Delta^{4'-5'}/E\text{-}\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 15.0, 10.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.26 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (dt, J = 7.1, 4.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.96-1.92 (2H), 1.85 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 4'E isomer) δ 167.6, 150.8, 143.7, 139.9, 135.2, 134.6, 134.3, 134.0, 132.1, 123.5, 116.1, 72.1, 65.7, 60.2, 34.5, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 19.3, 18.1 (2C), 17.1, 14.4, 14.3, 14.2, 13.4, -4.1, -4.3, -4.5, -4.6, -4.7. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{NaO}_4\text{Si}_2$: m/z 599.3922 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 599.3926 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(2E,4E,6E,8E,10E,12S,13S)-12,13-bis[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (48f**)**

Compound **48f** (33 mg, 60.19 μ mol, 57%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **139f** (60 mg, 0.105 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **48f** was isolated as a 14:86 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (Acetone- d_6 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 14.8, 11.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.38 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 3.72 (dt, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.75-1.68 (2H), 1.42-1.30 (2H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.90 (s, 18H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.03 (s, 3H). ^{13}C NMR (Acetone- d_6 , 75 MHz, 4'E isomer) δ 169.1, 152.6, 145.3, 142.9, 141.4, 137.2, 136.7, 136.0, 134.1, 126.0, 118.1, 78.0, 73.7, 36.4, 27.3 (3C), 27.2 (3C), 22.1, 20.9, 19.7, 19.6, 18.1, 15.3, 14.8, -2.8, -3.0, -3.4, -3.5. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{55}\text{NaO}_4\text{Si}_2$: m/z 547.3644 ([M-H] $^-$), found: m/z 547.3647 ([M-H] $^-$).



(1E,3E)-(5R,6R)-bis-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (ent-141f**)**

Compound **ent-141f** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **ent-87f** (300 mg, 0.57 mmol).

(2E,4E,6E,8E,10E,12R,13R)-Ethyl-12,13-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (ent-139f**)**

Compound **ent-139f** (137 mg, 0.24 mmol, 42%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **ent-141f** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **ent-139f** was isolated as a 8:92 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

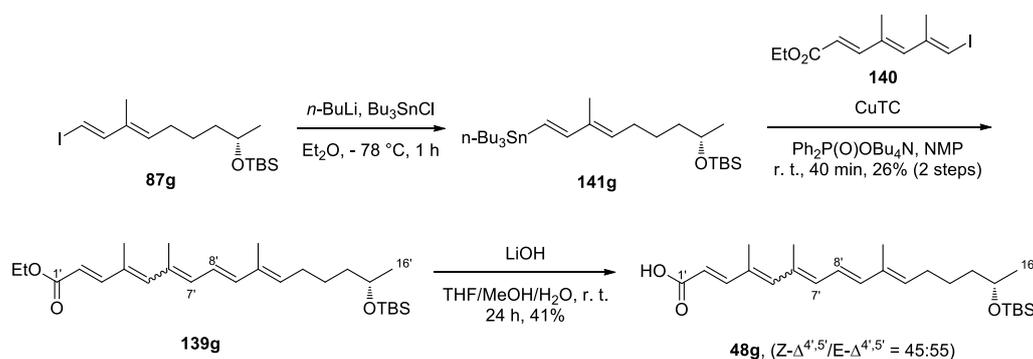
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.95 (d, J = 15.5 Hz, 1H, Z isomer), 7.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H, E isomer), 6.50 (dd, J = 15.0, 10.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.27 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 (dt, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.47-1.27 (6H including 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)), 0.93-0.87 (21H including 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H)), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 4'E isomer) δ 167.5, 150.8, 143.7, 139.9, 135.2, 134.6 (2C), 134.0, 132.1, 123.5, 116.1, 76.4, 72.1, 60.2, 34.5, 25.9 (3C), 25.8 (3C), 19.3, 18.1 (2C), 17.1, 14.4, 14.3, 14.2, 13.4, -4.1, -4.3, -4.6, -4.7. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{60}\text{O}_4\text{NaSi}_2$: m/z 599.3922 ([M+Na] $^+$), found: m/z 599.3910 ([M+Na] $^+$).

(2E,4E,6E,8E,10E,12R,13R)-12,13-bis((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (ent-48f)

Compound **ent-48f** (75 mg, 0.136 mmol, 74%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **ent-139f** (106 mg, 0.185 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **ent-48f** was isolated as a 19:81 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (d_6 -Acetone, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.93 (d, J = 15.5 Hz, 1H, Z isomer), 7.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H, E isomer), 6.66 (dd, J = 15.0, 11.0 Hz, 1H), 6.50-6.18 (3H including 6.48 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.38 (d, J = 11.0 Hz, 1H)), 5.87 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.75-1.66 (1H), 1.49-1.29 (3H), 0.94-0.86 (21H including 0.92 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (s, 18H)), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.03 (s, 3H). ^{13}C NMR (d_6 -Acetone, 100 MHz, 4'E isomer) δ 168.3, 151.7, 144.3, 141.9, 140.5, 136.2, 135.8, 135.2, 133.2, 125.1, 117.3, 77.1, 72.9, 35.6, 26.4 (3C), 26.3 (3C), 20.0, 18.8, 18.7, 17.3, 14.8, 14.4, 13.8, -3.7, -3.9, -4.2, -4.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{NaSi}_2$: m/z 571.3609 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 571.3603 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

2.2.4 Dideoxy series



(1E,3E)-(8S)-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (141g)

Compound **141g** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **87g** (300 mg, 0.76 mmol).

(S,2E,4E,6E,8E,10E)-Ethyl-15-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (139g)

Compound **139g** (89 mg, 0.2 mmol, 26%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **141g** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **139g** was isolated as a 18:82 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

Due to the very limited stability of this ester, the purified acid was immediately engaged in the next step.

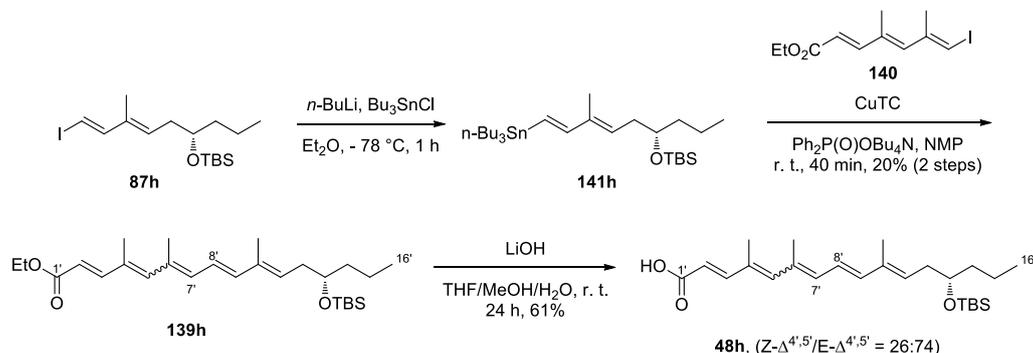
(S,2E,4E,6E,8E,10E)-15-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (48g)

Compound **48g** (35 mg, 83.67 μmol , 41%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **139g** (89 mg, 0.2 mmol), after purification by preparative TLC

(cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **48g** was isolated as a 45:55 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}$: m/z 417.2830 ($[\text{M}-\text{H}]^-$), found : m/z 417.2847 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Due to the very limited stability of this carboxylic acid, only a HRMS has been performed on this sample. The purified acid was immediately engaged in the next step.



(1E,3E)-(6S)-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (141h)

Compound **141h** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **87h** (300 mg, 0.76 mmol).

(S,2E,4E,6E,8E,10E)-Ethyl-13-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (139h)

Compound **139h** (69 mg, 0.15 mmol, 20%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **141h** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **139h** was isolated as a 19:81 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR, and the presence of others minor isomers was also noticed.

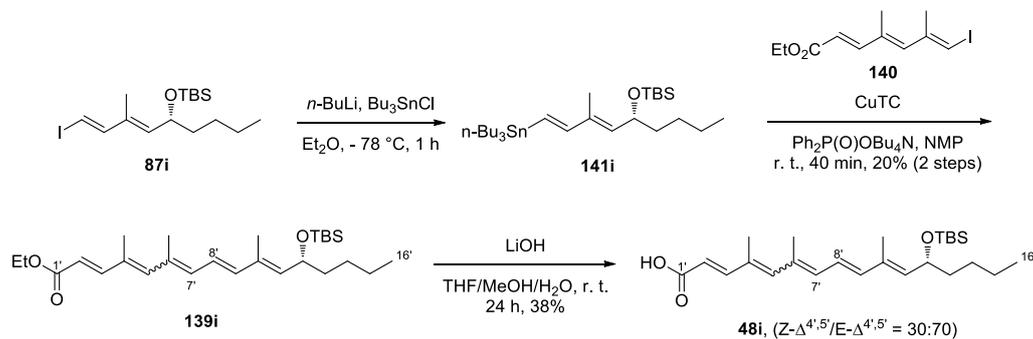
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.95 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, Z isomer), 7.38 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, E isomer), 6.50 (dd, $J = 15.1, 11.3$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.72 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.37-1.22 (7H including 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)), 0.92-0.87 (12H including 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H)), 0.05 (s, 6H).

(S,2E,4E,6E,8E,10E)-13-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (48h)

Compound **48h** (40 mg, 95.63 μmol , 61%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **139h** (69 mg, 0.154 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **48h** was isolated as a 26:74 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR, and the presence of others minor isomers was also noticed.

^1H NMR (d_6 -Acetone, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.93 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, Z isomer), 7.35 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.65 (dd, $J = 15.3, 11.2$ Hz, 1H), 6.51-6.17 (3H including 6.46 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H)), 5.86 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.08-1.84 (9H including 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)), 1.47-1.29 (4H), 0.92-0.88 (12H including 0.89 (s, 9H)), 0.07 (s, 6H). ^{13}C NMR (d_6 -Acetone, 100 MHz, 4'E isomer) δ 168.3, 151.8, 144.5, 141.0, 139.0, 136.7, 136.6,

132.6 132.2, 123.6, 117.0, 72.8, 40.4, 37.3, 26.3 (3C), 19.4, 18.2, 17.2, 14.6, 14.4, 12.9, -4.1, -4.3. **HRMS-ESI** calculated for $C_{25}H_{42}O_3NaSi$: m/z 441.2795 ($[M+Na]^+$), found : m/z 441.2807 ($[M+Na]^+$).



(1E,3E)-(5S)-tert-Butyldimethylsilyloxy-1-tributylstannyl-3-methyl-nona-1,3-diene (141i)

Compound **141i** (crude), used in the next step without further purification, was obtained as a yellow oil following procedure **GP12**, from previously described **87i** (210 mg, 0.533 mmol).

Ethyl (2E,4E,6E,8E,10E,12R)-12-[(tert-butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (139i)

Compound **139i** (48 mg, 0.107 mmol, 20%, two steps), was obtained as a yellow oil following procedure **GP13**, from previously described **141i** (crude), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **139i** was isolated as a 17:83 mixture of isomers $Z-\Delta^{4,5'}/E-\Delta^{4,5'}$ determined by 1H NMR.

1H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 15.0, 10.8 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.33 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96-1.92 (2H), 1.85 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30-1.27 (2H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.01 (s, 3H). **HRMS-ESI** calculated for $C_{27}H_{46}O_3NaSi$: m/z 469.3108 ($[M+Na]^+$), found : m/z 469.3125 ($[M+Na]^+$).

(2E,4E,6E,8E,10E,12R)-12-[(tert-butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoic acid (48i)

Compound **48i** (17 mg, 40.64 μ mol, 38%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP14**, from previously described **139i** (48 mg, 0.107 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **48i** was isolated as a 30:70 mixture of isomers $Z-\Delta^{4,5'}/E-\Delta^{4,5'}$ determined by 1H NMR.

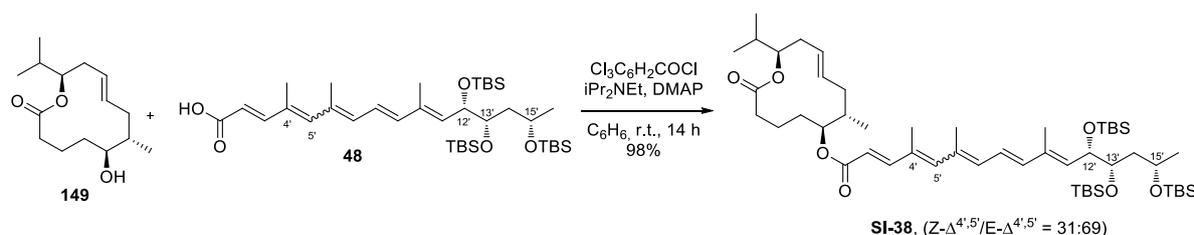
1H NMR (Acetone-d₆, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.32 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 15.0, 10.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.58-1.52 (2H), 1.36-1.24 (4H), 0.91 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz, 4'E isomer)** δ 172.7, 153.2, 145.0, 140.0, 138.8, 135.6, 133.9, 132.5, 123.5, 115.0, 69.7, 38.0, 27.5, 25.8 (3C), 25.6, 22.7, 18.2, 17.0, 14.2, 12.9, -4.3, -4.8. **HRMS-ESI** calculated for $C_{25}H_{41}O_3Si$: m/z 417.2830 ($[M-H]^-$), found : m/z 417.2836 ($[M-H]^-$).

2.3 Synthesis of the complete simplified mycolactone analogues

General procedure 15 (GP15): Yamaguchi esterification (assembly of macrolactonic alcohol and carboxylic acid lower side chain): To a solution of carboxylic acid (0.15 mmol) in benzene (1.27 mL) were added diisopropylethyl amine (91 μ L, 0.55 mmol), 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (47 μ L, 0.3 mmol), and DMAP (85 mg). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min and alcohol **149**⁸³ (0.1 mmol) was added. After being stirred at room temperature for 14 h, an aqueous saturated solution of sodium hydrogenocarbonate was added to the reaction mixture. The aqueous layer was extracted three times with benzene. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified on preparative TLC (cyclohexane/EtOAc or benzene/heptane) to give the desired fully protected mycolactone analogue.

General procedure 16 (GP16): final deprotection of fully protected mycolactone analogue: To a solution of fully protected mycolactone analogue (0.1 mmol) in THF (1 mL, 0.1 M) was added TBAF (1 mL, 1 mmol, 1M in THF). The solution was stirred at room temperature for 4 h. CaCO_3 (208 mg), Dowex 50WX8-400 (625 mg) and MeOH (1.67 mL) were added and the reaction mixture was stirred for 1 h. After being filtered and concentrated under reduced pressure, the crude product was purified by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) to give the complete simplified mycolactone analogue.

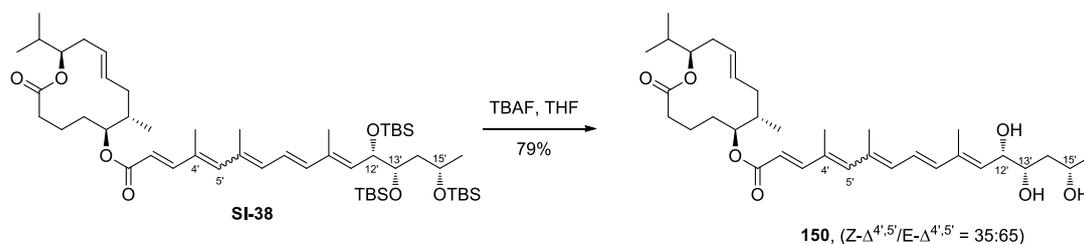
2.3.1 Syn-C12'/C13' series



(2E,8E,10E,12S,13S,15S)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-tris((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38)

Compound **SI-38** (70 mg, 76.45 μ mol, 98%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (20 mg, 78.60 μ mol) and **48** (80 mg, 0.118 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **SI-38** was isolated as a 31:69 mixture of isomers Z- $\Delta^{4,5'}$ /E- $\Delta^{4,5'}$ determined by ^1H NMR.

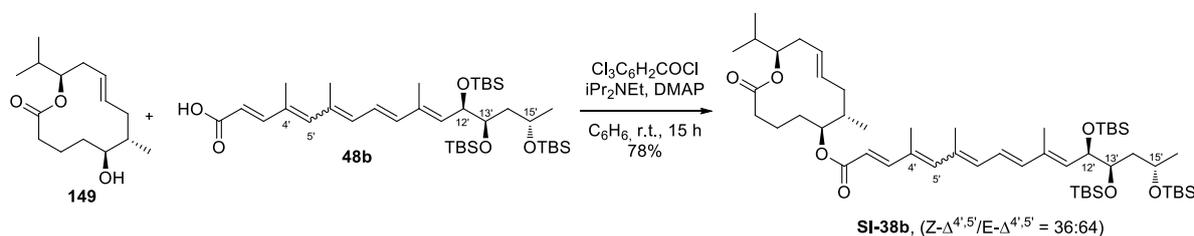
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 14.8, 11.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.83-4.74 (2H), 4.44 (dd, J = 9.1, 3.9 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.65 (td, J = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (2H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.87-1.61 (6H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 4'E isomer)** δ 173.0, 166.8, 150.7, 143.6, 139.8, 135.1, 134.8, 134.6, 134.3, 134.0, 132.2, 126.0, 123.7, 116.4, 78.6, 75.9, 73.6, 71.4, 66.0, 42.7, 38.0, 36.1, 35.5, 34.4, 32.3, 29.6, 25.9 (6C), 25.8 (3C), 23.5, 20.3, 19.2, 18.5, 18.2, 18.1 (2C), 17.9, 17.1, 14.2, 13.5, -4.2 (2C), -4.3, -4.5, -4.6, -4.7. **HRMS-ESI** calculated for $\text{C}_{52}\text{H}_{94}\text{O}_7\text{Si}_3\text{Na}$: m/z 937.6199 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 937.6187 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(2E,8E,10E,12S,13S,15S)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-trihydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150)

Compound **150** (34.5 mg, 60.23 μmol , 79%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38** (70 mg, 76.45 μmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150** was isolated as a 35:65 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, $4'E$ isomer) δ 7.34 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 15.1, 11.1$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.81-4.70 (2H), 4.28 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.76-3.70 (2H), 2.47 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.84-1.68 (6H), 1.53-1.51 (2H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, $4'E$ isomer) δ 173.0, 166.8, 150.5, 143.3, 141.0, 138.4, 135.1, 134.7, 134.4, 132.6, 131.1, 126.0, 125.2, 116.7, 78.7, 75.9, 75.8, 72.1, 68.5, 40.4, 38.0, 36.1, 35.5, 34.4, 32.3, 29.6, 24.1, 20.3, 19.2, 18.5, 18.2, 17.1, 14.2, 13.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{NaO}_7$: m/z 595.3605 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 595.3595 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

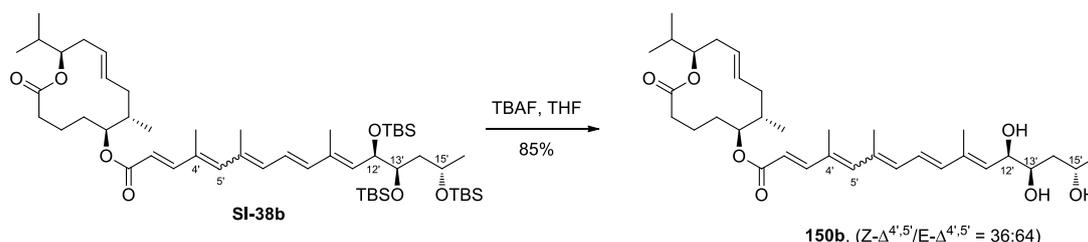


(2E,4E,6E,8E,10E,12R,13R,15S)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-tris((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38b)

Compound **SI-38b** (28 mg, 0.031 mmol, 78%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (10 mg, 0.039 mmol) and **48b** (40 mg, 0.059 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **SI-38b** was isolated as a 36:64 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, $4'E$ isomer) δ 7.95 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, Z isomer), 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.50 (dd, $J = 14.8, 11.1$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.83-4.71 (2H), 4.46 (dd, $J = 9.1, 3.5$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.18-2.09 (2H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.97-1.66 (12H including 1.86 (s, 3H)), 1.47-1.41 (1H), 1.19 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 18H), 0.09 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), -0.01 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, $4'E$ isomer) δ 173.0, 166.8, 150.7, 143.7, 139.7, 135.1, 134.8, 134.1, 134.04, 133.98, 132.2, 126.0, 123.7, 116.4, 78.6, 75.9, 73.9, 72.8, 65.9, 43.7, 38.0, 36.1, 35.5, 34.4, 32.3, 29.6, 26.0 (3C), 25.9 (3C), 25.8 (3C), 24.6, 20.4, 19.2, 18.5, 18.3, 18.2, 18.1, 18.0, 17.1,

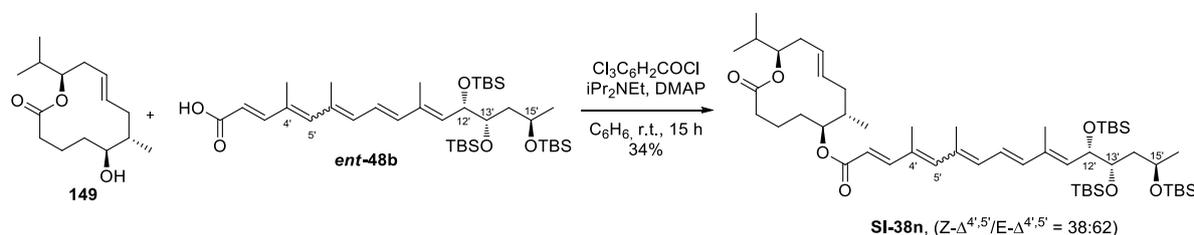
14.2, 13.5, -3.7, -4.1, -4.2, -4.4, -4.5, -4.8. HRMS-ESI calculated for $C_{52}H_{94}O_7NaSi_3$: m/z 938.6226 ($[M+Na]^+$), found : m/z 938.6232 ($[M+Na]^+$).



(2E,4E,6E,8E,10E,12R,13R,15S)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl 12,13,15-trihydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150b)

Compound **150b** (14.1 mg, 0.024 mmol, 85%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38b** (26.1 mg, 0.028 mmol), after purification by preparative TLC ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1). Product **150b** was isolated as a 36:64 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by 1H NMR.

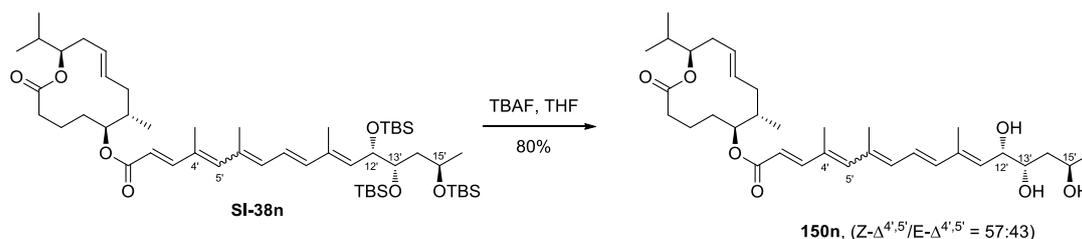
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.87 (d, J = 15.4 Hz, 1H, Z isomer), 7.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H, E isomer), 6.64-6.50 (1H), 6.37-6.07 (3H), 6.29-6.06 (2H), 5.94-5.84 (1H), 5.54-5.40 (2H), 5.34-5.23 (1H), 4.84-4.73 (2H), 4.40-4.30 (1H), 4.20-4.10 (1H), 3.90-3.73 (1H), 2.52-2.26 (2H), 2.16-1.60 (21H including 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)), 1.35 (ddd, J = 10.0, 6.2, 2.7 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz, 4'E isomer) δ 173.0, 166.8, 150.6, 143.5, 141.4, 138.6, 138.5, 134.8, 133.4, 132.5, 131.2, 126.0, 124.7, 116.6, 81.4, 78.6, 78.0, 75.9, 73.5, 42.2, 38.0, 36.1, 35.5, 34.4, 32.3, 29.7, 22.3, 20.4, 19.2, 18.5, 18.2, 14.2, 14.1, 13.1. HRMS-ESI calculated for $C_{34}H_{52}O_7Na$: m/z 595.3605 ($[M+Na]^+$), found : m/z 595.3601 ($[M+Na]^+$).



(2E,8E,10E,12S,13S,15R)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-tris((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38n)³⁵³

Compound **SI-38n** (5 mg, 5.5 μ mol, 34%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (4 mg, 0.016 mmol) and **ent-48b** (16 mg, 0.024 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **SI-38n** was isolated as a 38:62 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by 1H NMR.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.94 (d, J = 15.5 Hz, 1H, Z isomer), 7.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H, E isomer), 6.51 (dd, J = 14.8, 11.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.81-4.72 (2H), 4.46 (dd, J = 9.1, 3.6 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (2H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.87-1.61 (6H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H).



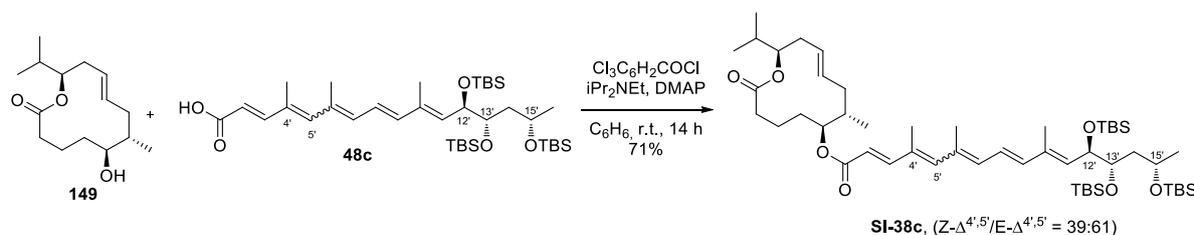
(2E,8E,10E,12S,13S,15R)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-trihydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150n)³⁵³

Compound **150n** (2.5 mg, 4.37 μmol , 80%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38n** (5 mg, 5.47 μmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150n** was isolated as a 57:43 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz, $4'E$ isomer) δ 7.93 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, Z isomer), 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.63 (dd, $J = 14.4, 11.0$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.78-4.67 (2H), 4.28 (dd, $J = 8.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.79-3.70 (2H), 3.56 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (4H), 1.70-1.62 (2H), 1.54-1.49 (2H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, $4'E$ isomer) δ 173.9, 167.8, 152.2, 144.1, 141.4, 137.2, 136.5, 136.1, 134.2, 133.1, 128.1, 126.1, 120.6, 118.4, 80.2, 77.3, 73.8, 73.5, 65.7, 43.6, 39.8, 37.9, 37.0, 36.1, 34.1, 25.6, 22.0, 21.6, 20.9, 19.9, 19.4, 18.1, 15.3, 14.4. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Na}$: m/z 595.3605 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 595.3619 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Note : Compound **150m** was synthesized following the same way of synthesis by Dr. Anne-Caroline Chany.

2.3.2 Anti-C12'/C13' series

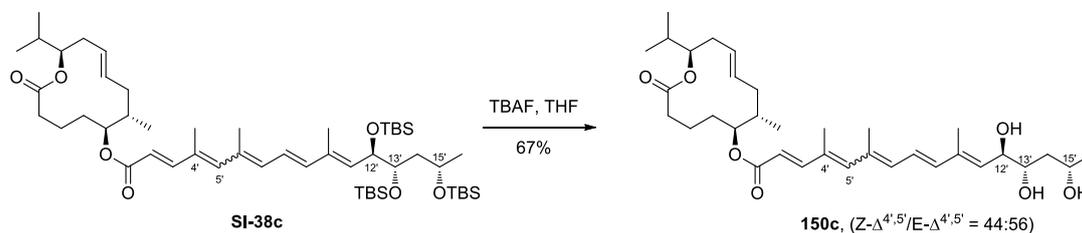


(2E,8E,10E,12R,13S,15S)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-tris((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38c)³⁵³

Compound **SI-38c** (13 mg, 0.014 mmol, 71%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (5.5 mg, 0.02 mmol) and **48c** (22 mg, 0.03 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/ EtOAc 9:1). Product **SI-38c** was isolated as a 39:61 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, $4'E$ isomer) δ 7.93 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, Z isomer), 7.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.51 (dd, $J = 14.8, 11.8$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H),

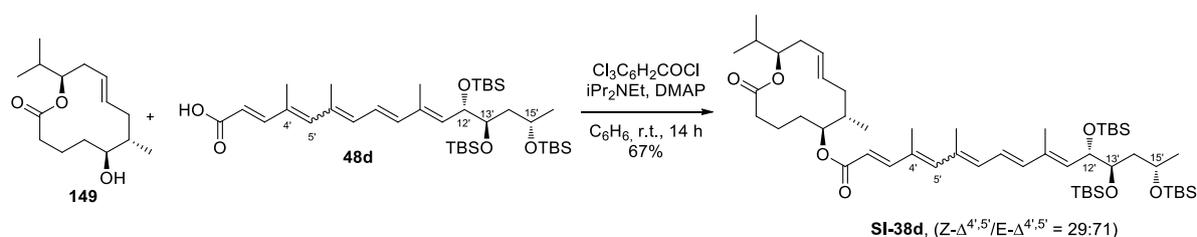
5.85 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.82-4.73 (2H), 4.34 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (dt, $J = 7.7, 2.8$ Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.14-2.06 (2H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.87-1.61 (6H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.02 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).



(2E,8E,10E,12R,13S,15S)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-trihydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150c)³⁵³

Compound **150c** (6 mg, 0.01 mmol, 67%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38c** (13 mg, 0.015 mmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150c** was isolated as a 44:56 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz, 4'E isomer) δ 7.93 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, Z isomer), 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.63 (dd, $J = 15.0, 11.1$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.78-4.67 (2H), 4.38 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (4H), 1.70-1.62 (2H), 1.54-1.49 (2H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ^{13}C NMR (Acetone- d_6 , 100 MHz, 4'E isomer) δ 173.9, 167.8, 152.2, 144.1, 141.6, 137.3, 136.5, 136.1, 134.1, 133.0, 128.0, 125.8, 120.6, 118.4, 80.2, 77.3, 73.5, 73.3, 65.9, 43.1, 39.8, 37.9, 37.0, 36.1, 34.1, 25.6, 22.0, 21.6, 20.9, 19.9, 19.4, 18.1, 15.3, 14.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Na}$: m/z 595.3605 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 595.3600 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

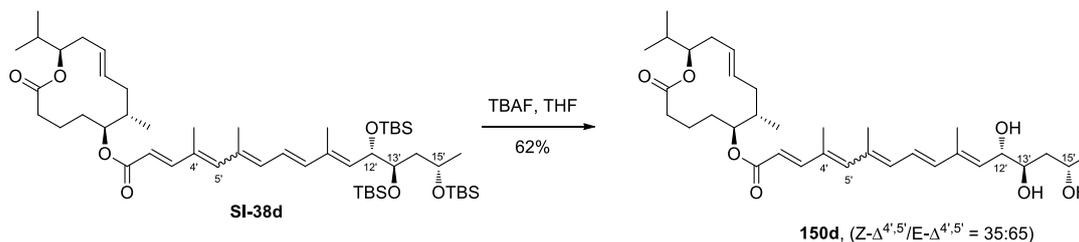


(2E,8E,10E,12S,13R,15S)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-tris((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38d)³⁵³

Compound **SI-38d** (18 mg, 0.02 mmol, 67%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (6.5 mg, 0.03 mmol) and **48d** (22 mg, 0.03 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **SI-38d** was isolated as a 29:71 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.93 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, Z isomer), 7.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.49 (dd, $J = 14.8, 11.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.82-4.70 (2H), 4.36 (dd, $J = 9.1, 3.6$ Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (2H), 2.04 (s, 3H),

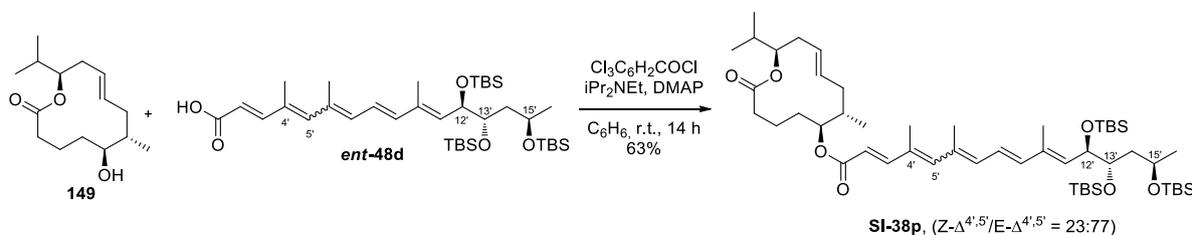
2.03 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.87-1.61 (6H), 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).



(2E,8E,10E,12S,13R,15S)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-trihydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150d)³⁵³

Compound **150d** (7 mg, 0.012 mmol, 62%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38d** (18 mg, 0.0196 mmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150d** was isolated as a 35:65 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz, $4'E$ isomer) δ 7.92 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, Z isomer), 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.63 (dd, $J = 15.0, 11.1$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.78-4.66 (2H), 4.37 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (4H), 1.70-1.62 (2H), 1.54-1.49 (2H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ^{13}C NMR (Acetone- d_6 , 100 MHz, $4'E$ isomer) δ 173.9, 167.8, 152.2, 144.1, 141.6, 137.3, 136.5, 136.1, 134.1, 133.1, 128.0, 125.8, 120.6, 118.4, 80.2, 77.3, 76.6, 73.1, 68.8, 42.3, 39.8, 37.9, 37.0, 36.1, 34.1, 25.4, 22.0, 21.6, 20.9, 19.9, 19.4, 18.1, 15.3, 14.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Na}$: m/z 595.3605 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 595.3618 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

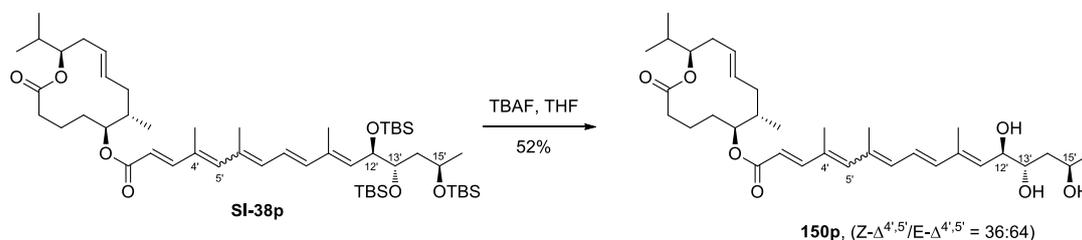


(2E,8E,10E,12R,13S,15R)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-tris((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38p)

Compound **SI-38p** (11.3 mg, 0.012 mmol, 63%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (5 mg, 0.019 mmol) and **ent-48d** (20 mg, 0.029 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **SI-38p** was isolated as a 23:77 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, $4'E$ isomer) δ 7.95 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, Z isomer), 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.50 (dd, $J = 14.8, 11.1$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.83-4.72 (2H), 4.37 (dd, $J = 9.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (2H), 2.06 (s, 3H),

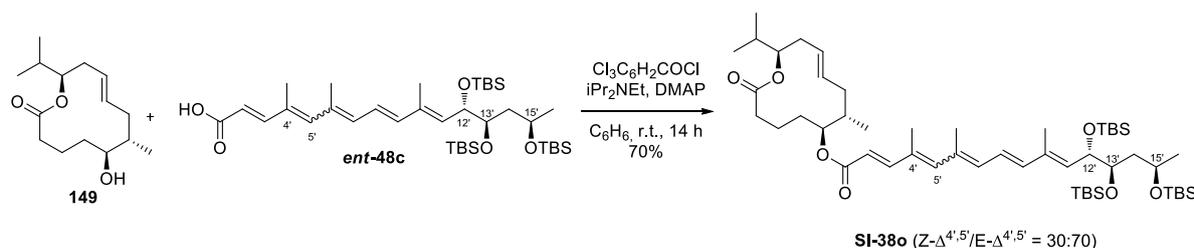
2.04 (s, 3H), 1.96-1.94 (1H), 1.91-1.65 (8H), 1.83 (s, 3H), 1.53-1.44 (1H), 1.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 4'E isomer) δ 173.0, 166.8, 150.7, 143.6, 139.5, 135.1, 135.0, 134.8, 134.2, 134.1, 132.3, 126.0, 123.8, 116.4, 78.6, 75.9, 74.1, 73.8, 66.1, 44.3, 38.0, 36.1, 35.5, 34.4, 32.3, 29.6, 26.0 (3C), 25.9 (6C), 23.7, 20.4, 19.2, 18.5, 18.3, 18.2, 18.1 (2C), 17.1, 14.2, 13.4, -3.9, -4.1, -4.4, -4.6, -4.7, -4.8. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{52}\text{H}_{94}\text{O}_7\text{NaSi}_3$: m/z 937.6200 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 937.6189 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(2E,8E,10E,12R,13S,15R)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-trihydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150p)

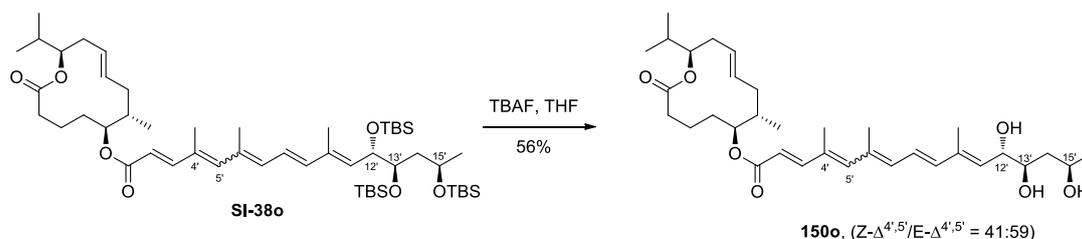
Compound **150p** (3.6 mg, 6.3 μmol , 52%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38p** (11.3 mg, 0.012 mmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150p** was isolated as a 36:64 mixture of isomers $Z\text{-}\Delta^{4',5'}/E\text{-}\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.92 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, Z isomer), 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.57 (dd, $J = 15.1, 11.1$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.25 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.82-4.71 (2H), 4.50 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-1.58 (21 H including 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 4'E isomer) δ 173.0, 166.7, 150.5, 143.3, 142.6, 140.4, 138.6, 134.8, 133.5, 133.2, 129.7, 126.0, 124.7, 123.4, 84.0, 78.6, 78.4, 75.9, 74.2, 41.9, 38.0, 36.1, 35.5, 34.4, 32.3, 29.7, 26.9, 20.3, 19.2, 18.5, 18.2, 17.4, 14.2, 13.2. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Na}$: m/z 577.3500 ($[\text{M}+\text{Na}]^+[-\text{H}_2\text{O}]$), found : m/z 577.3490 ($[\text{M}+\text{Na}]^+[-\text{H}_2\text{O}]$).



(2E,8E,10E,12S,13R,15R)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-tris((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38o)³⁵³

Compound **SI-38o** (17 mg, 0.019 mmol, 70%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (7 mg, 0.027 mmol) and **ent-48c** (26 mg, 0.03 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **SI-38o** was isolated as a 30:70 mixture of isomers $Z\text{-}\Delta^{4',5'}/E\text{-}\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

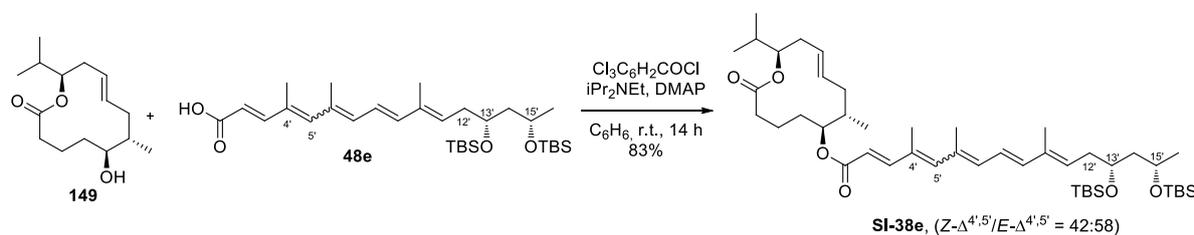


(2E,8E,10E,12S,13R,15R)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13,15-trihydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150o)³⁵³

Compound **150o** (6 mg, 0.010 mmol, 56%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38o** (17 mg, 0.018 mmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150o** was isolated as a 41:59 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (Acetone- d_6 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, Z isomer), 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.63 (dd, $J = 15.0, 11.1$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.78-4.66 (2H), 4.37 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (4H), 1.70-1.62 (2H), 1.54-1.49 (2H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ^{13}C NMR (Acetone- d_6 , 75 MHz, 4'E isomer) δ 173.9, 167.8, 152.2, 144.1, 141.6, 137.3, 136.5, 136.1, 134.1, 133.0, 128.0, 125.7, 120.6, 118.3, 80.3, 77.3, 73.5, 73.3, 65.9, 43.1, 39.7, 37.9, 37.0, 36.1, 34.1, 25.7, 22.0, 21.6, 20.9, 19.9, 19.4, 18.1, 15.3, 14.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_7\text{Na}$: m/z 595.3605 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 595.3618 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

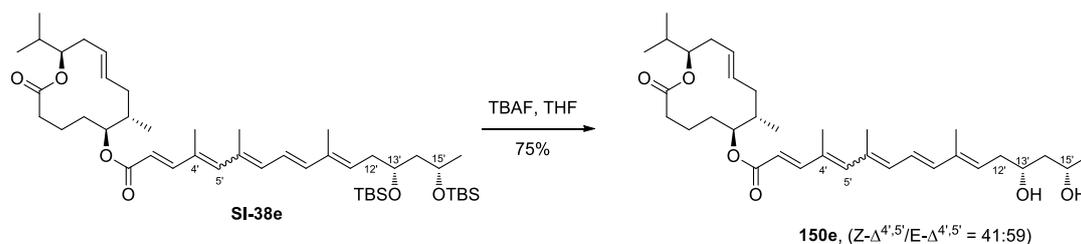
2.3.3 Monodeoxy series



(2E,8E,10E,13R,15S)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-13,15-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38e)³⁵³

Compound **SI-38e** (20 mg, 0.024 mmol, 83%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (7 mg, 0.03 mmol) and **48e** (20 mg, 0.04 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **SI-38e** was isolated as a 42:58 mixture of isomers $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ determined by ^1H NMR.

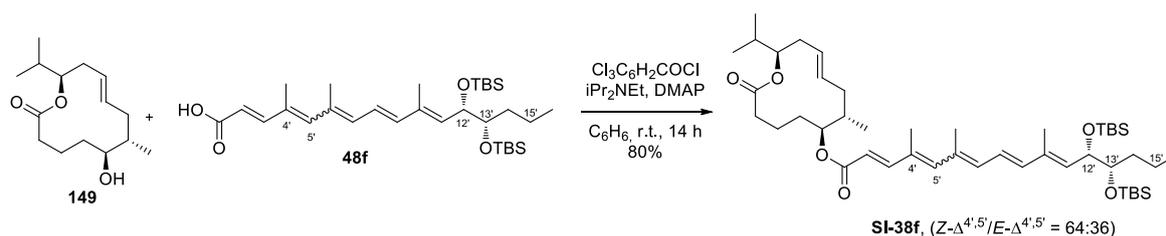
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, 4'E isomer) δ 7.95 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, Z isomer), 7.36 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, E isomer), 6.49 (dd, $J = 14.8, 11.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.82-4.70 (2H), 3.89 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (2H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.96 (3H), 1.85 (s, 3H), 1.87-1.61 (6H), 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H). HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{80}\text{O}_6\text{NaSi}_2$: m/z 807.5385 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 807.5377 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(2*E*,8*E*,10*E*,13*R*,15*S*)-(6*S*,7*S*,12*R*,*E*)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-13,15-dihydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150e**)³⁵³**

Compound **150e** (10 mg, 0.018 mmol, 75%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38e** (20 mg, 0.024 mmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150e** was isolated as a 41:59 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

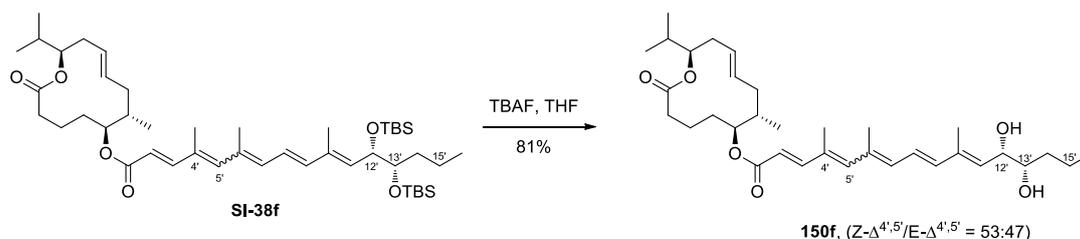
^1H NMR (Acetone- d_6 , 300 MHz, 4'*E* isomer) δ 7.93 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, *Z* isomer), 7.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, *E* isomer), 6.63 (dd, $J = 14.5, 11.1$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.78-4.63 (2H), 4.27 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (4H), 1.70-1.62 (2H), 1.54-1.49 (2H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ^{13}C NMR (Acetone- d_6 , 75 MHz, 4'*E* isomer) δ 173.9, 167.8, 152.2, 144.1, 141.6, 137.7, 136.5, 135.6, 134.0, 133.2, 128.0, 126.9, 120.4, 118.2, 80.2, 77.3, 73.2, 69.2, 46.7, 39.7, 39.0, 37.9, 37.0, 36.1, 34.1, 25.4, 22.0, 21.7, 20.9, 19.9, 19.4, 18.6, 15.3, 14.4. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Na}$: m/z 579.3656 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 579.3659 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(2*E*,8*E*,10*E*,12*S*,13*S*)-(6*S*,7*S*,12*R*,*E*)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13-bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38f**)³⁵³**

Compound **SI-38f** (16 mg, 0.020 mmol, 80%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (6.5 mg, 0.025 mmol) and **48f** (21 mg, 0.04 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **SI-38f** was isolated as a 64:36 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

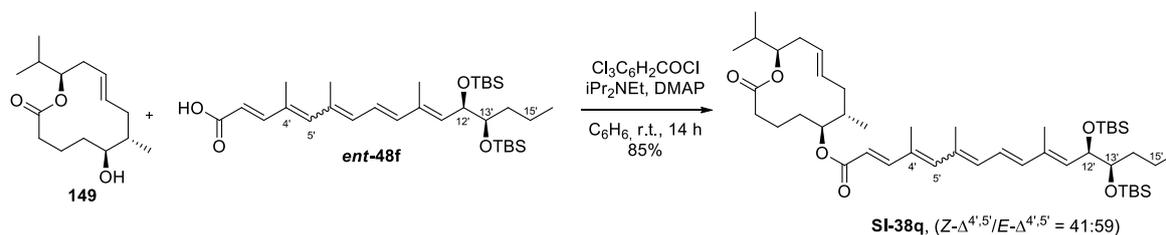
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 4'*E* isomer) δ 7.94 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, *Z* isomer), 7.36 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, *E* isomer), 6.51 (dd, $J = 14.8, 11.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.81-4.70 (2H), 4.45 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (2H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.96 (4H), 1.85 (s, 3H), 1.87-1.61 (4H), 1.34-1.32 (4H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).



(2E,8E,10E,12S,13S)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13-dihydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150f)³⁵³

Compound **150f** (9 mg, 0.016 mmol, 81%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38f** (16 mg, 0.020 mmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150f** was isolated as a 53:47 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

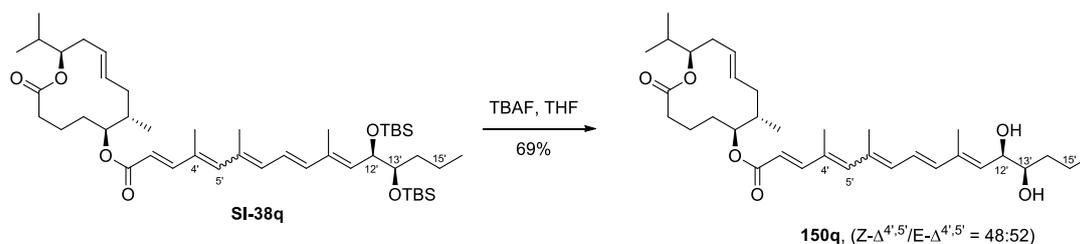
^1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz, $4'E$ isomer) δ 7.76 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, Z isomer), 7.21 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.47 (dd, $J = 15.0, 11.1$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.29 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.70-4.65 (2H), 4.10 (d, $J = 7.1, 8.5$ Hz, 1H), 3.60-3.56 (2H), 3.40 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (4H), 1.70-1.62 (2H), 1.54-1.49 (4H), 1.19 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, $4'E$ isomer) δ 173.0, 166.8, 150.7, 143.3, 142.7, 141.0, 138.2, 134.8, 133.7, 132.7, 131.4, 126.0, 125.1, 116.7, 78.7, 75.9, 74.9, 72.1, 38.0, 36.1, 35.5, 35.0, 34.4, 32.3, 29.6, 21.0, 20.4, 19.2, 18.9, 18.5, 18.2, 17.2, 14.0, 13.3. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Na}$: m/z 579.3656 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 579.3649 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(2E,8E,10E,12R,13R)-(6S,7S,12R,E)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13-bis((tert-butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38q)³⁵³

Compound **SI-38q** (18 mg, 0.023 mmol, 85%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (7 mg, 0.027 mmol) and **ent-48f** (22 mg, 0.040 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **SI-38q** was isolated as a 41:59 mixture of isomers $Z-\Delta^{4',5'}/E-\Delta^{4',5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, $4'E$ isomer) δ 7.94 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, Z isomer), 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, E isomer), 6.51 (dd, $J = 14.8, 11.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 15.52$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.83-4.74 (2H), 4.44 (dd, $J = 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (2H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.96 (2H), 1.85 (s, 3H), 1.87-1.61 (6H), 1.34-1.26 (4H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), -0.02 (s, 3H). HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{80}\text{O}_6\text{Si}_2\text{Na}$: m/z 807.5385 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 807.5379 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

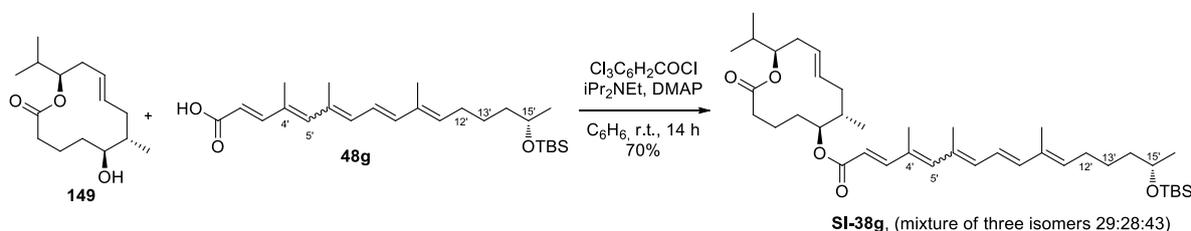


(2*E*,8*E*,10*E*,12*R*,13*R*)-(6*S*,7*S*,12*R*,*E*)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12,13-dihydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150q**)³⁵³**

Compound **150q** (9 mg, 0.016 mmol, 69%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38q** (18 mg, 0.023 mmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150q** was isolated as a 48:52 mixture of isomers $Z-\Delta^{4,5'}/E-\Delta^{4,5'}$ determined by ^1H NMR.

^1H NMR (Acetone- d_6 , 300 MHz, 4'*E* isomer) δ 7.93 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, *Z* isomer), 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, *E* isomer), 6.63 (dd, $J = 15.0, 11.1$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.78-4.67 (2H), 4.22 (d, $J = 6.9, 8.9$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (4H), 1.70-1.62 (2H), 1.54-1.49 (4H), 1.19 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ^{13}C NMR (Acetone- d_6 , 75 MHz, 4'*E* isomer) δ 173.9, 167.8, 152.2, 144.1, 141.3, 138.1, 136.5, 135.9, 134.2, 133.1, 128.0, 126.1, 120.6, 118.4, 80.2, 77.3, 76.2, 73.4, 39.7, 37.9, 37.0, 36.8, 36.1, 34.1, 22.0, 21.7, 20.9, 20.7, 19.9, 19.4, 18.6, 15.5, 15.3, 14.4. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_6\text{Na}$: m/z 579.3656 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 579.3655 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

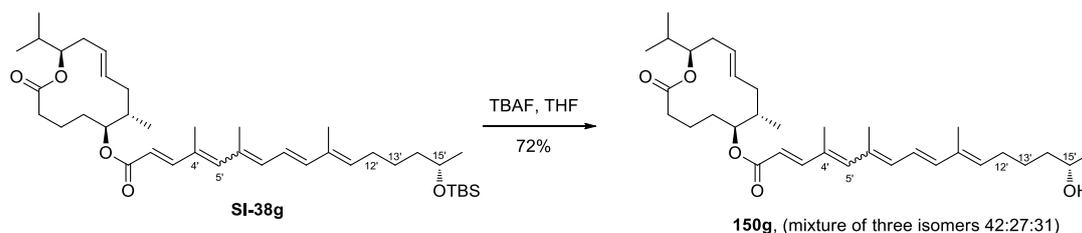
2.3.4 Dideoxy series



(*S*,2*E*,8*E*,10*E*)-(6*S*,7*S*,12*R*,*E*)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-15-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38g**)³⁵³**

Compound **SI-38g** (12 mg, 0.018 mmol, 70%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (6.5 mg, 0.026 mmol) and **48g** (20 mg, 0.048 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). Product **SI-38g** was isolated as mixture of three isomers in a 29:28:43 ratio and a few diagnostic chemical shifts of the first (29%) and third (43%) isomers could be identified in proton NMR.

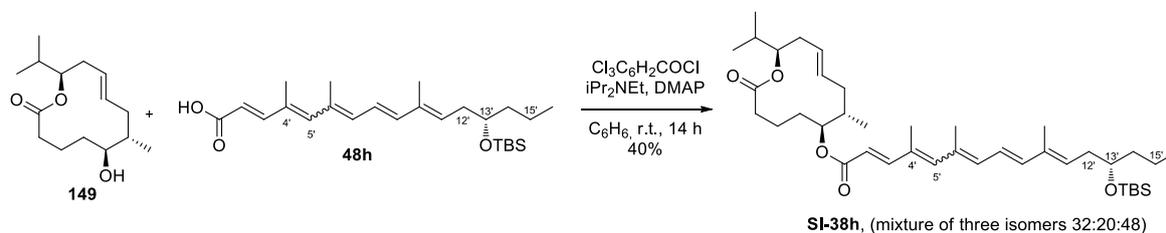
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.93 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the first isomer), 7.42 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the third isomer), 6.51 (dd, $J = 14.8, 11.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.80-4.71 (2H), 3.77 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (4H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98-1.96 (2H), 1.94 (s, 3H), 1.87-1.61 (6H), 1.80 (s, 3H), 1.43-1.38 (4H), 1.11 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).



(*S,2E,8E,10E*)-(6*S,7S,12R,E*)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-15-hydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150g)³⁵³

Compound **150g** (7 mg, 0.013 mmol, 72%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38g** (12 mg, 0.018 mmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150g** was isolated as a mixture of three isomers in a 42:27:31 ratio and a few diagnostic chemical shifts of the first (42%) and third (31%) isomers could be identified in proton NMR.

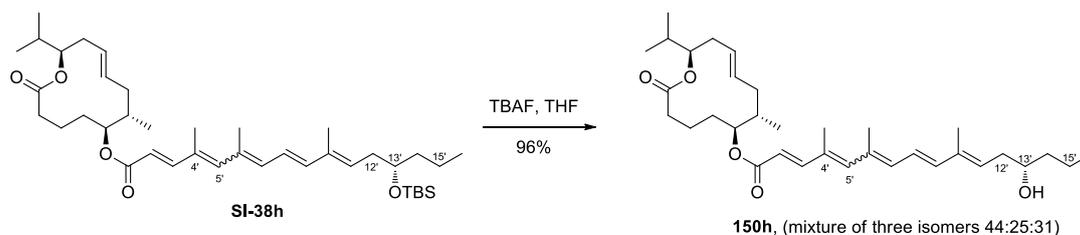
¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 7.93 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the first isomer), 7.44 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the third isomer), 6.63 (dd, $J = 15.0, 11.1$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.78-4.67 (2H), 3.71 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (4H), 1.70-1.62 (4H), 1.54-1.49 (4H), 1.19 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 75 MHz) δ 173.9, 167.8, 152.3, 144.1, 141.7, 137.7, 136.5, 133.9, 132.8, 128.0, 126.7, 125.4, 120.4, 118.1, 80.1, 77.3, 68.4, 40.9, 39.7, 39.6, 37.9, 37.0, 36.1, 34.1, 27.6, 25.1, 22.0, 21.6, 20.9, 19.9, 19.4, 18.6, 15.3, 13.5. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Na}$: m/z 563.3707 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 563.3679 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(*S,2E,8E,10E*)-(6*S,7S,12R,E*)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-13-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38h)³⁵³

Compound **SI-38h** (7 mg, 0.011 mmol, 40%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (7 mg, 0.03 mmol) and **48h** (17 mg, 0.04 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). Product **SI-38h** was isolated as mixture of three isomers in a 32:20:48 ratio and a few diagnostic chemical shifts of the first (32 %) and third (48 %) isomers could be identified in proton NMR.

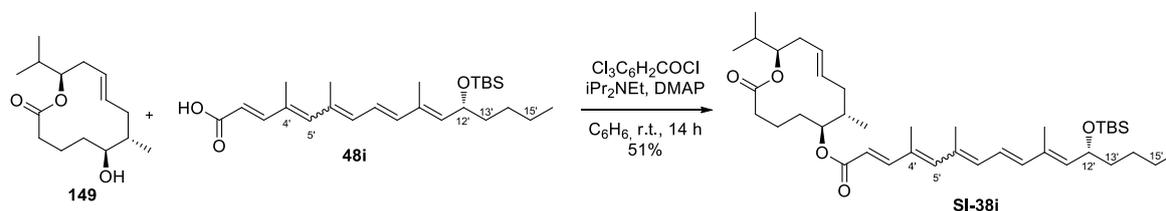
¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.94 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the first isomer), 7.42 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the third isomer), 6.51 (dd, $J = 14.8, 11.2$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.59 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.83-4.74 (2H), 3.70 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (2H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.87-1.61 (10H), 1.39-1.36 (4H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).



(*S,2E,8E,10E*)-(6*S,7S,12R,E*)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-13-hydroxy-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150h)³⁵³

Compound **150h** (5 mg, 0.009 mmol, 96%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38h** (7 mg, 0.01 mmol), after purification by preparative TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Product **150h** was isolated as a mixture of three isomers in a 44:25:31 ratio and a few diagnostic chemical shifts of the first (44%) and third (31%) isomers could be identified in proton NMR.

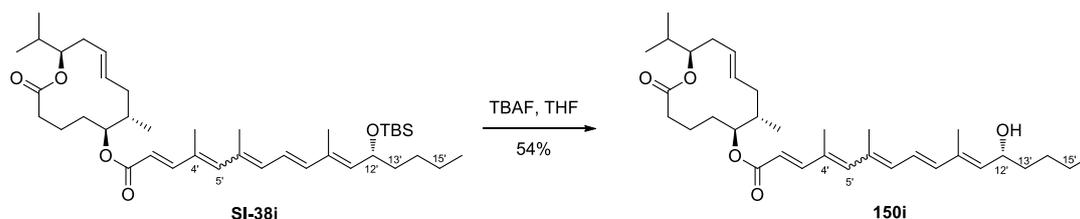
¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 7.93 (d, J = 15.8 Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the first isomer), 7.44 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the third isomer), 6.63 (dd, J = 15.0, 11.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.78-4.67 (2H), 3.68-3.65 (2H), 2.50 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (4H), 1.70-1.62 (4H), 1.54-1.49 (4H), 1.19 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ¹³C NMR (Acetone-*d*₆, 100 MHz) δ 173.9, 167.8, 152.3, 144.1, 141.7, 137.7, 136.5, 133.9, 132.8, 128.0, 126.8, 125.4, 120.4, 118.1, 80.2, 77.3, 77.2, 41.3, 39.7, 39.6, 38.8, 37.9, 37.0, 36.1, 34.1, 22.0, 21.6, 20.9, 20.6, 19.9, 19.4, 18.6, 15.5, 13.8. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Na}$: m/z 563.3707 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 563.3704 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(*R,2E,8E,10E*)-(6*S,7S,12R,E*)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (SI-38i)³⁵³

Compound **SI-38i** (16 mg, 0.024 mmol, 51%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP15**, from previously described **149** (12mg, 0.047 mmol) and **48i** (38 mg, 0.089 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 7:3). In contrast to the previously described analogues, several other isomers are clearly apparent, thus resulting in complicated ¹H NMR spectra. For the sake of clarity, only the major isomer is described. A $Z-\Delta^{4'-5'}/E-\Delta^{4'-5'}$ = 29:21 mixture could be detected by ¹H NMR analysis.

¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.95 (d, J = 15.5 Hz, 1H, *Z* isomer), 7.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H, *E* isomer), 6.51 (dd, J = 14.8, 11.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.28 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.81-4.70 (2H), 4.45 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15-2.06 (2H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98-1.96 (4H), 1.85 (s, 3H), 1.87-1.61 (6H), 1.34-1.32 (4H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{66}\text{O}_5\text{SiNa}$: m/z 677.4571 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 677.4570 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



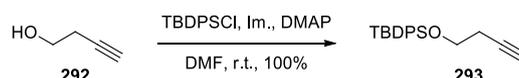
(*R,2E,8E,10E*)-(6*S,7S,12R,E*)-12-Isopropyl-7-methyl-2-oxooxacyclododec-9-en-6-yl-12-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)-4,6,10-trimethylhexadeca-2,4,6,8,10-pentaenoate (150i**)³⁵³**

Compound **150i** (7 mg, 0.013 mmol, 54%), was obtained as a yellow oil following procedure **GP16**, from previously described **SI-38i** (16 mg, 0.024 mmol), after purification by preparative TLC (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). In contrast to the previously described analogues, several other isomers are clearly apparent, thus resulting in complicated ¹H NMR spectra. For the sake of clarity, only the major isomer is described. A *Z*-Δ^{4'-5'}/*E*-Δ^{4'-5'} = 46:54 mixture could be detected by ¹H analysis.

¹H NMR (Acetone-d₆, 300 MHz) δ 7.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, *Z* isomer), 7.37 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, *E* isomer), 6.63 (dd, *J* = 15.0, 11.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.58-5.50 (2H), 5.29 (m, 1H), 4.79-4.66 (2H), 4.46 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.12-2.08 (2H), 2.06 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95-1.92 (2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.75 (4H), 1.70-1.62 (4H), 1.54-1.49 (4H), 1.28 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 173.9, 167.8, 152.2, 145.4, 141.6, 137.3, 136.5, 136.0, 134.1, 133.0, 128.1, 125.7, 120.6, 118.4, 80.2, 77.3, 69.4, 68.3, 39.8, 39.4, 37.9, 37.1, 36.1, 34.1, 28.5, 24.4, 22.0, 21.6, 20.9, 19.9, 19.4, 18.1, 15.3, 14.0. HRMS-ESI calculated for C₃₄H₅₂O₅Na : *m/z* 563.3707 ([M+Na]⁺), found: *m/z* 563.3700 ([M+Na]⁺).

3. Synthesis of trifluoromethylated alkynes

3.1 Synthesis of terminal alkynes

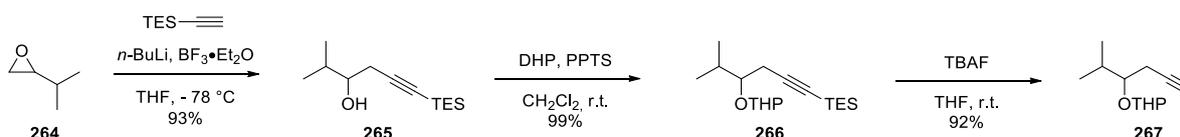


(But-3-yn-1-yloxy)(tert-butyl)diphenylsilane (293**)**

Compound **293** (3.08 g, 10 mmol, 100%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP1**, from commercially available 3-butyn-1-ol **292** (700 mg, 10 mmol), after purification (cyclohexane/EtOAc 95:5).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.72-7.68 (4H), 7.47-7.37 (6H), 3.80 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.46 (td, *J* = 7.1, 2.6 Hz, 2H), 1.96 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 135.6 (4C), 133.5, 129.7 (2C), 127.7 (4C), 81.5, 69.3, 62.3, 26.8 (3C), 22.6, 19.2.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁵⁶



2-Methyl-6-(triethylsilyl)hex-5-yn-3-ol²⁹² (**265**)

To a stirred solution of (triethylsilyl)acetylene (3.12 mL, 17.4 mmol, 1 eq.) in dry THF (11.2 mL), under a nitrogen atmosphere, were added *n*-BuLi (7.57 mL, 17.4 mmol, 2.3 M in hexane, 1 eq.) and BF₃•Et₂O (2.19 mL, 17.4 mmol, 1 eq.) at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 min. 1,2-epoxy-3-methylbutane **264** (1.5 g, 17.4 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h. Saturated aqueous NH₄Cl solution was then added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (three times). The combined organic extracts were washed with H₂O, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5) to afford **265** (3.67 g, 16.2 mmol, 93%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.47 (ddd, *J* = 7.6, 6.1, 4.3 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 16.8, 4.3 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 16.8, 7.6 Hz, 1H), 1.90 (br s, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.03-0.96 (12H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.63-0.55 (6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 104.6, 84.8, 74.7, 32.8, 26.3, 18.7, 17.7, 7.4 (3C), 4.4 (3C). HRMS-APCI *m/z* calculated for C₁₃H₂₇OSi : *m/z* 227.1826 ([M+H]⁺), found : *m/z* 227.1825 ([M+H]⁺).

Triethyl(5-methyl-4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)hex-1-yn-1-yl)silane²⁹³ (**266**)

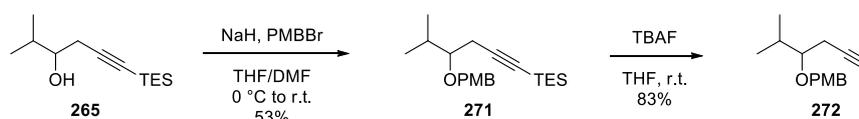
To a stirred solution of **265** (600 mg, 2.65 mmol) in DCM (7.2 mL), under a nitrogen atmosphere, were added DHP (0.49 mL, 5.32 mmol, 2 eq.) and PPTS (67 mg, 0.26 mmol, 0.1 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 h. After removal of the solvent under reduced pressure, the crude product was purified by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5) to give **266** (819 mg, 2.64 mmol, 99%, mixture 1:1 of diastereoisomers + enantiomers) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.89 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the first diastereoisomer), 4.67 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the second diastereoisomer), 4.04-3.89 (2H), 3.54-3.47 (4H), 2.64 (dd, *J* = 17.0, 7.1 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 17.0, 5.4 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.12-1.93 (2H), 1.88-1.50 (12H), 1.01-0.91 (30H), 0.57 (q, *J* = 7.9 Hz, 12H).

2-((2-methylhex-5-yn-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**267**)

To a stirred solution of **266** (820 mg, 2.64 mmol) in THF (5 mL) was added TBAF (3.96 mL, 3.96 mmol, 1 M in THF, 1.5 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 6 h. Saturated aqueous NH₄Cl solution was then added and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1) to give **267** (476 mg, 2.43 mmol, 92%, mixture 1:1 of diastereoisomers + enantiomers) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.84 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the first diastereoisomer), 4.64 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the second diastereoisomer), 4.03-3.88 (2H), 3.54-3.43 (4H), 2.55 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.12-1.98 (2H), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.89-1.48 (12 H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 100.5, 96.9, 81.8 (2C), 72.3 (2C), 69.5, 69.4, 62.7, 62.6, 31.6, 30.9, 30.8, 30.4, 25.5, 25.4, 22.9, 20.4, 19.8, 19.6, 18.8, 18.7, 18.1, 17.1.



Triethyl(4-((4-methoxybenzyl)oxy)-5-methylhex-1-yn-1-yl)silane (271)

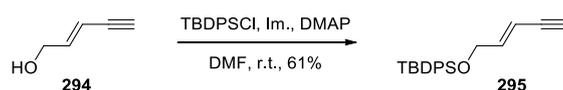
To a stirred solution of NaH (60% dispersion in oil, 413 mg, 10.3 mmol, 1.3 eq.) in dry THF (4.1 mL), under a nitrogen atmosphere, was added DMF (4.1 mL) at 0 °C. **265** (1.8 g, 7.96 mmol) and PMBBr (1.59 g, 7.96 mmol, 1 eq.) were then added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured on a 10x PBS buffer solution (3.5 mL), diluted with Et₂O and extracted. The organic layer was washed with 10x PBS buffer solution (three times), dried over K₂CO₃, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5) to give **271** (1.54 g, 4.45 mmol, 53%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.68 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 17.1, 6.1 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 17.1, 5.8 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.02-0.93 (15H), 0.63-0.55 (6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.0, 131.0, 129.2 (2C), 113.6 (2C), 106.0, 83.1, 82.5, 72.0, 55.3, 31.7, 23.0, 18.9, 17.5, 7.5 (3C), 4.5 (3C). HRMS-ESI calculated for C₂₁H₃₄O₂NaSi : *m/z* 369.2220 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 369.2217 ([M+Na]⁺).

1-Methoxy-4-(((2-methylhex-5-yn-3-yl)oxy)methyl)benzene (272)

To a stirred solution of **271** (330 mg, 0.95 mmol) in THF (5 mL) was added TBAF (1.43 mL, 1.43 mmol, 1 M in THF, 1.5 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 6 h. Saturated aqueous NH₄Cl solution was then added and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1) to give **272** (183 mg, 0.79 mmol, 83%) as a colorless oil.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.30 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.65 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 2.44 (dd, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 2H), 2.04-1.93 (2H including 1.99 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H)), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 159.1, 130.8, 129.4 (2C), 113.7 (2C), 81.9, 81.8, 71.9, 69.5, 55.2, 31.3, 21.2, 18.8, 17.7. HRMS-APCI calculated for C₁₅H₂₀NaO₂ : *m/z* 255.1356 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 255.1354 ([M+Na]⁺).

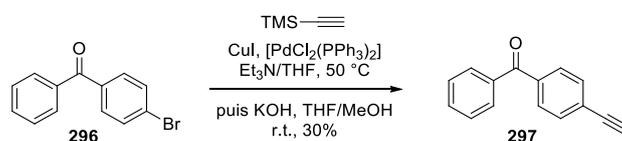


(E)-tert-Butyl(pent-2-en-4-yn-1-yloxy)diphenylsilane (295)

Compound **295** (1.2 g, 3.7 mmol, 61%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP1**, from commercially available 2-penten-4-yn-1-ol **294** (500 mg, 6.1 mmol), after purification (cyclohexane/EtOAc 95:5).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.70-7.66 (4H), 7.45-7.37 (6H), 6.31 (dt, *J* = 15.8, 3.7 Hz, 1H), 5.92 (dq, *J* = 15.8, 2.3 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 1.08 (s, 9H).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁵⁷

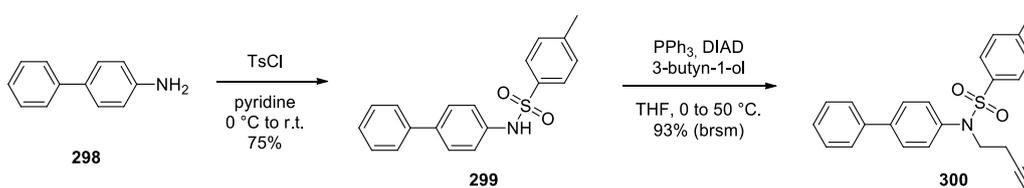


(4-Ethynylphenyl)(phenyl)methanone³⁵⁸ (**297**)

In a Schlenk tube, *p*-bromobenzophenone **296** (1g, 3.83 mmol), CuI (73 mg, 0.38 mmol, 10 mol%) and [PdCl₂(PPh₃)₂] (134 mg, 0.19 mmol, 5 mol%) were dissolved in Et₃N (15.5 mL) and THF (7.7 mL). Then trimethylacetylene (818 μL, 5.74 mmol, 1.5 eq.) was added, and the mixture was stirred for 20 h at 50 °C. After cooling, the solvent was removed and the crude product was extracted with Et₂O and filtered through a celite pad. The crude product was directly placed in a flask and dissolved in a mixture THF/MeOH (14 mL) and KOH (5.5 mL, 2 M) was slowly added. The resulting dark mixture was stirred at room temperature for 1 h. Solvents were evaporated off and the crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1 then 8:2) to afford **297** (240 mg, 1.16 mmol, 30%) as a pale yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.81-7.76 (4H), 7.64-7.59 (3H), 7.53-7.47 (2H), 3.26 (s, 1H).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁵⁸



N-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**299**)

A stirred solution of 4-aminobiphenyl **298** (1.97 g, 11.6 mmol) in pyridine (23 mL), under a nitrogen atmosphere, was cooled to 0 °C. TsCl (2.26 g, 11.8 mmol, 1eq.) was added and the resulting suspension was stirred at room temperature for 15 h. Aqueous HCl solution (2 M, 150 mL) then AcOEt were added, the organic layer was separated, washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Recrystallization of the crude material from a mixture cyclohexane/AcOEt afford **299** (2.82 g, 8.7 mmol, 75%) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54-7.40 (6H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).

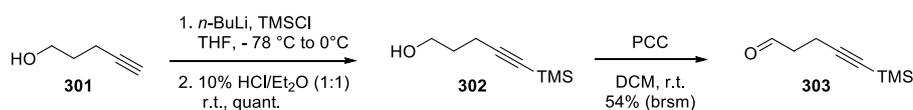
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁵⁹

N-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-*N*-(but-3-yn-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**300**)

To a stirred solution of **299** (2.0 g, 6.18 mmol) in dry THF (28 mL), under a nitrogen atmosphere, were added PPh₃ (2.11 g, 8.04 mmol, 1.3 eq.) and 3-butyn-1-ol (610 μL, 8.04 mmol, 1.3 eq.) at room temperature. The reaction mixture was cooled to 0 °C and DIAD (1.47 mL, 7.42 mmol, 1.2 eq.) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h, then heated to 50 °C and stirred for 3 h. Water was added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with AcOEt (three times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 90:10) to afford **300** (1.88 g, 5.00 mmol, 93% brsm) as a white powder. 274 mg of the starting material were recovered.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.53 (6H), 7.48-7.43 (2H), 7.37 (m, 1H), 7.29-7.26 (2H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.47-2.41 (5H including 2.44 (s, 3H)), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.5, 141.0, 139.9, 137.9, 135.3, 129.5 (2C), 129.1 (2C), 128.8 (2C), 127.7 (2C),

127.6 (3C), 127.0 (2C), 80.5, 70.2, 49.6, 21.5, 19.2. **HRMS-ESI** calculated for $C_{23}H_{22}NO_2S$: m/z 376.1366 ($[M+H]^+$), found : m/z 376.1360 ($[M+H]^+$). **Mp**: 139 °C.



5-(Trimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol³⁶⁰ (**302**)

A stirred solution of 4-pentyn-1-ol **301** (1.5 g, 1.65 mL, 17.8 mmol) in dry THF (60 mL), under a nitrogen atmosphere, was cooled to -78 °C. *n*-BuLi (17 mL, 35.7 mmol, 2.1 M in hexane, 2 eq.) was added over a 20 min period and the resulting white suspension was stirred for a further 45 min at -78 °C. The resulting dianion was quenched by the addition of TMSCl (4.79 mL, 37.4 mmol, 2.1 eq.) and the reaction mixture was allowed to warm up to room temperature slowly. The reaction mixture was then poured into a mixture of 10% HCl/ether (40 mL, 1:1) and the resulting mixture was stirred vigorously at room temperature overnight. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine (twice), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by flash chromatography (100% DCM) to give **302** (2.8 g, 17.9 mmol, 100 %) as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.78 (tt, J = 6.9, 6.1 Hz, 2H), 1.59 (br s, 1H), 0.16 (s, 9H).

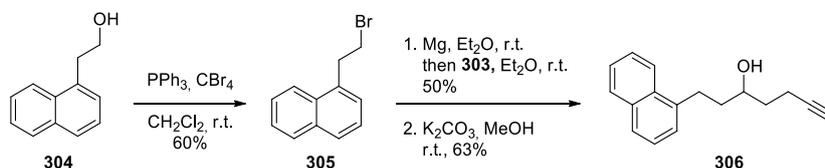
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁰

5-(Trimethylsilyl)pent-4-ynal³⁶¹ (**303**)

To a stirred solution of PCC (882 mg, 4.09 mmol, 2 eq.) in dry DCM (4.1 mL), under a nitrogen atmosphere, was added **302** (320 mg, 2.05 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. The crude mixture was then filtered over a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (pentane/Et₂O 9:1) to give **303** (123 mg, 0.797 mmol, 54% brsm) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 0.15 (s, 9H).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶¹



1-(2-Bromoethyl)naphthalene (**305**)

To a flask containing PPh₃ (2.28 g, 8.71 mmol, 1.5 eq.), under a nitrogen atmosphere, was added a solution of 2-(naphthalen-1-yl)ethan-1-ol **304** (1 g, 5.81 mmol) and CBr₄ (2.12 g, 6.39 mmol, 1.1 eq.) in dry DCM (17.4 mL). The obtained mixture was stirred at 40 °C for 18 h. Et₂O (29 mL) was added and the resulting suspension was stirred at room temperature for 30 min. The brown precipitate formed was filtered and washed with Et₂O. The filtrates were concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (0 to 5% AcOEt then 10% AcOEt in cyclohexane) to give **305** (820 mg, 3.49 mmol, 60%) as a colorless oil.

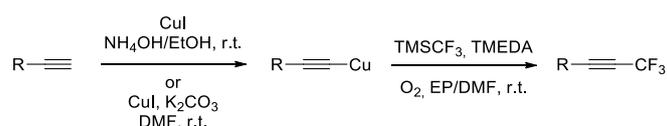
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59-7.49 (2H), 7.46-7.38 (2H), 3.73-3.63 (4H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.9, 133.9, 131.5, 129.0, 127.8, 127.0, 126.3, 125.7, 125.5, 123.1, 36.8, 32.0.

1-(Naphthalen-1-yl)hept-6-yn-3-ol (306)

Mg (37.2 mg, 1.53 mmol, 1.9 eq.) was put in a two-necked flask and activated by heating and vacuum. After the flask was cooled to room temperature under a nitrogen atmosphere, dry Et_2O (0.15 mL) was added. Three drops of a solution of **305** (300 mg, 1.28 mmol 1.6 eq.) in dry Et_2O (0.4 mL) as well as one drop of 1,2-dibromoethane were added to reaction mixture. After the reaction started, the rest of the solution was added dropwise. At the end of the addition, the reaction mixture was heated to 35 °C and stirred for 1 h. The reaction was then stirred for an additional hour at room temperature and a solution of **303** (1 eq., 123 mg, 0.797 mmol) in dry Et_2O (1.2 mL) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred at room temperature overnight. Aqueous saturated NH_4Cl solution was added to the reaction mixture which was extracted with AcOEt (three times). The combined organic layers were washed with an aqueous saturated NH_4Cl solution (twice), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (0 to 5% AcOEt in cyclohexane) and was directly diluted in MeOH (1 mL) and K_2CO_3 (27.8 mg, 0.201 mmol, 0.5 eq.) was added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 h. Aqueous saturated NH_4Cl solution was added to the reaction mixture which was extracted with AcOEt (three times). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by preparative TLC (cyclohexane/AcOEt 8:2) to give **306** (60.4 mg, 0.253 mmol, 32% over 2 steps) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57-7.47 (2H), 7.45-7.36 (2H), 3.91 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.37 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H), 2.02 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.97-1.88 (3H), 1.85-1.65 (2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.1, 133.9, 131.7, 128.8, 126.7, 125.9, 125.8, 125.5, 125.4, 123.7, 84.1, 70.6, 68.9, 38.3, 35.7, 29.1, 15.0. HRMS-ESI calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}$: m/z 239.1430 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found : m/z 239.1440 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

3.2 Trifluoromethylation of copper(I) acetylides

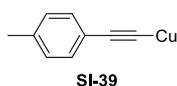


General procedure 17 (GP17): synthesis of alkynylcopper reagents (1): To a solution of copper iodide (380 mg, 2.0 mmol) in a mixture of ammonium hydroxide (28% NH_3 solution, 5 mL) and ethanol (3 mL), was added the alkyne (1.0 mmol) dropwise. The deep blue reaction mixture was stirred overnight at room temperature under argon and the yellow precipitate was collected by filtration and successively washed with ammonium hydroxide (10% NH_3 solution, 3x5 mL), water (3x5 mL), ethanol (3x5 mL), and diethyl ether (3x5 mL). The bright yellow solid was then dried under high vacuum overnight to afford the desired polymeric alkynylcopper reagent which was used without further purification.

General procedure 18 (GP18): synthesis of alkynylcopper reagents (2): To a stirred solution of copper iodide (190 mg, 1.0 mmol) in DMF (5 mL, 0.2 M), were added K_2CO_3 (276 mg, 2.0 mmol) and the alkyne (1.0 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and the yellow precipitate was collected by filtration and successively washed with ammonium hydroxide (10% NH_3 solution, 3x5 mL), water (3x5 mL), ethanol (3x5 mL), and diethyl ether (3x5 mL). The bright yellow solid

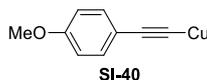
was then dried under high vacuum overnight to afford the desired polymeric alkynylcopper reagent which was used without further purification.

General procedure 19 (GP19): copper-mediated oxidative trifluoromethylation of copper acetylides²⁸⁸: A round-bottom flask was successively charged with the alkynylcopper reagent (1.0 mmol), petroleum ether/DMF (95/5 v/v, 4 mL, 0.25 M) and trifluoromethyltrimethylsilane TMSCF₃ (590 μL, 4.0 mmol). The resulting bright yellow slurry was then treated with *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine (150 μL, 1.0 mmol) and the reaction mixture was vigorously stirred at room temperature and under an atmosphere of oxygen (balloon). After complete disappearance of the alkynylcopper reagent (complete dissolution to a deep blue/green homogeneous reaction mixture), 20 ml of water was added to the crude reaction mixture. The resulting mixture was extracted with ethyl ether, and the combined organic layers were washed with water (three times) and brine and then dried over magnesium sulfate. The solvent was removed at 40 °C and atmospheric pressure and the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (elution with pentane) to give the desired product.



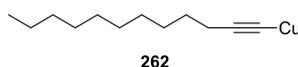
(*p*-Tolylethynyl)copper (SI-39)

Compound **SI-39** (763 mg, 4.3 mmol, 100%) was obtained as a yellow solid following procedure **GP17**, from commercially available 4-ethynyltoluene (500 mg, 4.3 mmol).



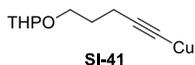
((4-Methoxyphenyl)ethynyl)copper (SI-40)

Compound **SI-40** (733 mg, 3.78 mmol, 100%) was obtained as a yellow solid following procedure **GP17**, from commercially available 4-methoxyphenylacetylene (500 mg, 3.78 mmol).



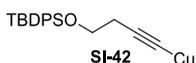
Dodec-1-yn-1-ylcopper (262)

Compound **262** (2.2 g, 8.85 mmol, 98%) was obtained as a yellow solid following procedure **GP17**, from commercially available dodecyne (1.5 g, 9.0 mmol). **262** (425 mg, 1.86 mmol, 80%) was also obtained following procedure **GP18** from commercially available dodecyne (389 mg, 2.34 mmol).



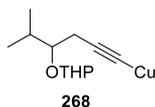
(5-((Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)pent-1-yn-1-yl)copper (SI-41)

Compound **SI-41** (101 mg, 0.44 mmol, 37%) was obtained as a yellow solid following procedure **GP17**, from commercially available 2-(4-pentynoxy)tetrahydro-2*H*-pyran (200 mg, 1.19 mmol).



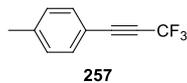
(4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)but-1-yn-1-yl)copper (SI-42)

Compound **SI-42** (99 mg, 0.26 mmol, 42%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP17**, from previously described **293** (200 mg, 0.62 mmol)



(5-Methyl-4-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)hex-1-yn-1-yl)copper²⁹⁵ (**268**)

A solution of **267** (100 mg, 0.51 mmol) in dry THF (0.51 mL), under a nitrogen atmosphere, was treated with *n*-butyllithium (0.22 mL, 0.51 mmol, 2.3 M in hexane, 1 eq.), at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes, then transferred into a solution of copper iodide (97 mg, 0.51 mmol, 1 eq.) in THF (0.51 mL) previously cooled to 0 °C. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes. Petroleum ether was added to the reaction mixture resulting in the formation of a yellow precipitate. After removal of the solvent, the obtained precipitate was washed with water (twice), ethanol (twice), then dried under reduced pressure overnight to give **268** (90 mg, 0.35 mmol, 70%) as a yellow solid. Compound **268** (64 mg, 0.25 mmol, 48%) was also obtained as a yellow solid following procedure **GP18**, from previously described **267** (100 mg, 0.51 mmol).

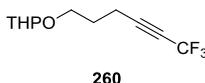


(4-Methylphenyl)trifluoromethylacetylene (**257**)

Compound **257** (500 mg, 2.72 mmol, 74%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP19**, from commercially available 4-Ethynyltoluene (650 mg, 3.66 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -45.1 (s, 3F).

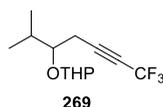
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶²



2-((6,6,6-trifluorohex-4-yn-1-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**260**)

Compound **260** (53 mg, 0.22 mmol, 51%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP19**, from previously described **SI-41** (101 mg, 0.44 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.60 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.92-1.52 (8H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 114.0 (q, *J* = 255.7 Hz), 98.9, 88.7 (q, *J* = 6.4 Hz), 68.5 (q, *J* = 51.6 Hz), 65.3, 62.3, 30.6, 27.5, 25.4, 19.5, 15.3. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -45.0 (t, *J* = 3.5 Hz, 3F).



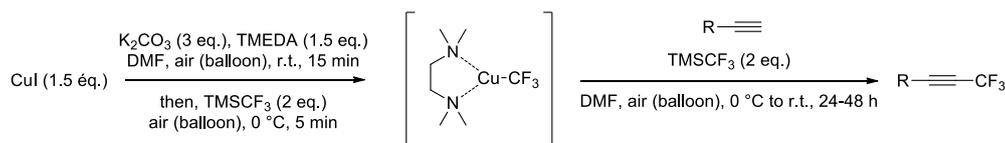
2-((7,7,7-trifluoro-2-methylhept-5-yn-3-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (**269**)

Compound **269** (34 mg, 0.125 mmol, 50%, mixture 1:1 of diastereoisomers + enantiomers) was obtained as a colorless oil following procedure **GP19**, from previously described **268** (64 mg, 0.25 mmol).

¹H NMR (300 MHz, benzene-d₆) δ 4.59 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the first diastereoisomer), 4.41 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, diagnostic chemical shift of the second diastereoisomer), 3.84 (m, 1H), .73 (m, 1H), 3.36-3.25 (4H), 2.33 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.66-1.44 (6H), 1.31-1.15 (6H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, benzene-d₆)** δ 115.3 (q, *J* = 255.7 Hz, 2C), 100.4, 98.4, 88.6 (q, *J* = 6.3 Hz, 2C), 80.7, 78.2, 70.0 (q, *J* = 51.6 Hz, 2C), 63.2, 62.8, 32.7, 31.5, 31.4, 31.3, 22.9 (2C), 20.9 (2C), 20.5, 20.2, 18.7, 18.5, 18.3, 17.7. **¹⁹F NMR (376 MHz, benzene-d₆)**: δ -44.6 (t, *J* = 3.6 Hz, 3F), -44.7 (t, *J* = 3.6 Hz, 3F).

Products **258**, **259** and **261** were obtained following procedure **GP19** in 67%, 67% and 65% yield respectively. These compounds are described in the following section.

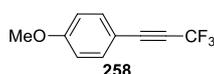
3.3 Trifluoromethylation of terminal alkynes



General procedure 20 (GP20) : copper-mediated oxidative trifluoromethylation of terminal alkynes²⁸⁸ : A 50 mL round bottom flask was charged with CuI (285 mg, 1.5 mmol), K₂CO₃ (414 mg, 3.0 mmol), TMEDA (225 μL, 1.5 mmol) and DMF (4.6 mL). The resulting deep blue mixture was vigorously stirred at room temperature under air atmosphere for 15 min. TMSCF₃ (296 μL, 2.0 mmol) was added and the resulting deep green mixture was stirred for an additional 5 min under air atmosphere, then cooled to 0 °C. A solution of terminal alkyne (1.0 mmol) and TMSCF₃ (296 μL, 2.0 mmol) in DMF (4.6 mL), previously cooled to 0 °C, was then added in one portion. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, under air atmosphere, and allowed to warm to room temperature and stirred for 24 h. At the end of the reaction, H₂O was added and the aqueous layer was extracted with Et₂O (three times). The combined organic layers were washed with H₂O (three times), brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated at 40 °C and at atmospheric pressure. The crude product was then purified by flash chromatography to afford the desired trifluoromethylated alkyne.

CAUTION : trifluoromethylated alkynes are volatile in most cases and care must be taken during concentration under reduced pressure. For this reason, ¹⁹F NMR yields of the most volatile trifluoromethylated alkynes are given using trifluorotoluene as an internal standard.

3.3.1 Synthesis of trifluoromethylated arylalkynes

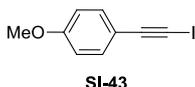


(4-Methoxyphenyl)trifluoromethylacetylene (258)

Compound **258** (38 mg, 0.19 mmol, 35%, ^{19}F NMR Yield: 60%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from commercially available 4-methoxyphenylacetylene (70 mg, 0.53 mmol), after purification by chromatography (pentane/Et₂O 99:1). ^1H NMR analysis of the crude product showed a ratio 88:9:3 of the trifluoromethylated product **258**, the iodinated derivative compound **SI-43**, and the product from Glaser coupling **SI-44**.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161.5, 134.1 (2C), 115.0 (q, J = 256.4 Hz), 114.3 (2C), 110.3, 87.0 (q, J = 6.4 Hz), 74.8 (q, J = 52.3 Hz), 55.4. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -44.9 (s, 3F).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.²³²



1-(Iodoethynyl)-4-methoxybenzene (SI-43) pale yellow oil.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160.0, 133.8 (2C), 115.6, 113.8 (2C), 94.0, 55.3, 3.6.

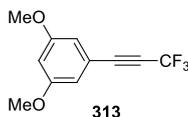
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶³



1,4-Bis(4-methoxyphenyl)buta-1,3-diyne (SI-44) beige solid.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 3.83 (s, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160.2 (2C), 134.0 (4C), 114.1 (4C), 114.0 (2C), 81.2 (2C), 72.9 (2C), 55.3 (2C).

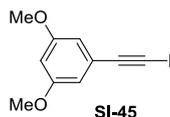
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁴



(1,3-Dimethoxyphenyl)trifluoromethylacetylene (313)

Compound **313** (63 mg, 0.27 mmol, 56%, ^{19}F NMR Yield: 68%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from commercially available 1-ethynyl-3,5-dimethoxybenzene (80 mg, 0.49 mmol), after purification by chromatography (pentane/Et₂O 99:1). ^1H NMR analysis of the crude product showed a ratio 83:13:4 of the trifluoromethylated product **313**, the iodinated derivative compound **SI-45**, and the product from Glaser coupling **SI-46**.

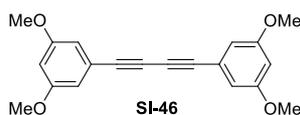
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.57 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.7 (2C), 119.6, 114.8 (q, J = 256.4 Hz), 110.1 (2C), 104.2, 86.5 (q, J = 6.4 Hz), 75.0 (q, J = 52.3 Hz), 55.5 (2C). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -45.3 (s, 3F). HRMS-APCI calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_2$: m/z 231.0627 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found : m/z 231.0614 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



1-(Iodoethynyl)-3,5-dimethoxybenzene (SI-45) pale yellow oil.

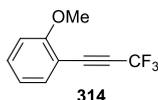
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.45 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160.4 (2C), 124.6, 110.0 (2C), 102.5, 94.1, 55.4 (2C), 5.9.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁵



1,4-Bis(3,5-dimethoxyphenyl)buta-1,3-diyne (SI-46) pale yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 4H), 6.50 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H), 3.80 (s, 12H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 160.5 (4C), 122.9 (2C), 110.2 (4C), 102.9 (2C), 81.6 (2C), 73.3 (2C), 55.4 (4C). HRMS-APCI calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4$: m/z 323.1278 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 323.1286 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

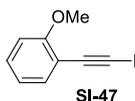


(2-Methoxyphenyl)trifluoromethylacetylene (314).

Compound **314** (51 mg, 0.26 mmol, 48%, $^{19}\text{F NMR}$ Yield: 76%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from commercially available 2-ethynylanisole (70 mg, 0.53 mmol), after purification by chromatography (pentane/ Et_2O 97:3). $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude product showed a ratio 82:10:8 of the trifluoromethylated product **314**, the iodinated derivative compound **SI-47**, and the product from Glaser coupling **SI-48**.

$^1\text{H NMR}$ (benzene- d_6 , 300 MHz) δ 7.09 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.90 (td, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.48 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (benzene- d_6 , 100 MHz) δ 162.1, 134.9, 132.9, 120.8, 116.4 (q, $J = 256.4$ Hz), 111.2, 108.3, 85.3 (q, $J = 6.4$ Hz), 80.1 (q, $J = 52.3$ Hz), 55.5. $^{19}\text{F NMR}$ (benzene- d_6 , 376 MHz) δ -44.6 (s, 3F).

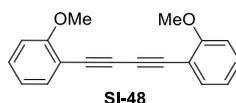
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.²¹³



1-(Iodoethynyl)-2-methoxybenzene (SI-47) pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (benzene- d_6 , 300 MHz) δ 7.33 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.57 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (benzene- d_6 , 100 MHz) δ 162.1, 134.9, 130.5, 120.7, 113.8, 111.1, 91.4, 55.4, 10.6.

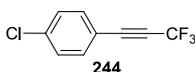
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁶



1,4-Bis(2-methoxyphenyl)buta-1,3-diyne (SI-48) beige solid.

¹H NMR (benzene-d₆, 300 MHz) δ 7.35 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H), 6.90 (td, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 2H), 6.56 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 2H), 6.30 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 2H), 3.18 (s, 6H). **¹³C NMR (benzene-d₆, 100 MHz)** δ 162.4 (2C), 134.9 (2C), 130.8 (2C), 120.9 (2C), 112.5 (2C), 111.2 (2C), 79.8 (2C), 79.6 (2C), 55.4 (2C).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁶

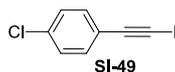


(4-Chlorophenyl)trifluoromethylacetylene (244).

Compound **244** (17 mg, 0.08 mmol, 16%, ¹⁹F NMR Yield: 77%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from commercially available 1-chloro-4-ethynylbenzene (70 mg, 0.51 mmol), after purification by chromatography (pentane 100%). ¹H NMR analysis of the crude product showed a ratio 83:13:4 of the trifluoromethylated product **244**, the iodinated derivative compound **SI-49**, and the product from Glaser coupling. However, due to the minute amount of product obtained, the Glaser product was not characterized.

¹H NMR (benzene-d₆, 300 MHz) δ 6.71-6.63 (4H). **¹³C NMR (benzene-d₆, 100 MHz)** δ 137.7, 134.1 (2C), 129.3 (2C), 116.9, 115.9 (q, $J = 257.1$ Hz), 86.5 (q, $J = 6.4$ Hz), 77.0 (q, $J = 52.5$ Hz). **¹⁹F NMR (benzene-d₆, 376 MHz)** δ -45.2 (s, 3F).

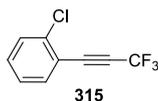
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.²¹³



1-Chloro-4-(iodoethynyl)benzene (SI-49) pale yellow oil.

¹H NMR (benzene-d₆, 300 MHz) δ 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H). **¹³C NMR (benzene-d₆, 100 MHz)** δ 135.3, 134.1 (2C), 129.1 (2C), 122.5, 93.7, 9.2.

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶³



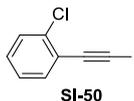
(2-Chlorophenyl)trifluoromethylacetylene (315).

Compound **315** (44 mg, 0.22 mmol, 42%, ¹⁹F NMR Yield: 84%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from commercially available 2-chlorophenylacetylene (70 mg, 0.51 mmol), after purification by chromatography (pentane 100%). ¹H NMR analysis of the crude product showed a ratio

84:8:8 of the trifluoromethylated product **315**, the iodinated derivative compound **SI-50**, and the product from Glaser coupling **SI-51**.

$^1\text{H NMR}$ (benzene- d_6 , 300 MHz) δ 6.86-6.82 (2H), 6.57 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.47 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (benzene- d_6 , 100 MHz) δ 137.5, 134.6, 132.2, 129.9, 126.9, 119.1, 115.9 (q, $J = 257.1$ Hz), 84.2 (q, $J = 6.4$ Hz), 80.7 (q, $J = 53.0$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (benzene- d_6 , 376 MHz) δ -45.3 (s, 3F).

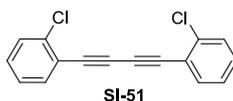
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.²¹³



1-Chloro-2-(iodoethynyl)benzene (SI-50) pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (benzene- d_6 , 300 MHz) δ 7.10 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.55 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (benzene- d_6 , 100 MHz) δ 137.4, 134.6, 130.1, 129.7, 126.7, 124.1, 91.6, 14.1.

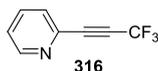
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁵



1,4-Bis(2-chlorophenyl)buta-1,3-diyne (SI-51) beige solid.

$^1\text{H NMR}$ (benzene- d_6 , 300 MHz) δ 7.14 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.56 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (benzene- d_6 , 100 MHz) δ 137.7 (2C), 134.9 (2C), 130.6 (2C), 129.9 (2C), 126.9 (2C), 122.5 (2C), 80.5 (2C), 79.7 (2C).

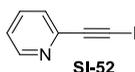
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁴



(2-Pyridyl)trifluoromethylacetylene (316).

Compound **316** (12 mg, 0.07 mmol, 15%, $^{19}\text{F NMR}$ Yield: 53%) was obtained as an orange oil following procedure **GP20**, from commercially available 2-ethynylpyridine (50 mg, 0.48 mmol), after purification by chromatography (pentane/Et₂O 8:2). $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude product showed a ratio 79:11:10 of the trifluoromethylated product **316**, the iodinated derivative compound **SI-52**, and the product from Glaser coupling **SI-53**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, benzene- d_6) δ 8.19 (dt, $J = 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.70 (dt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.64 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.38 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.6$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, benzene- d_6) δ 151.0, 139.9, 136.0, 125.0 (2C), 115.7 (q, $J = 257.8$ Hz), 86.3 (q, $J = 6.4$ Hz), 74.6 (q, $J = 53.0$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, benzene- d_6) δ -45.6 (s, 3F). HRMS-APCI calculated for C₈H₅F₃N : m/z 172.0369 ([M+H]⁺), found : m/z 172.0362 ([M+H]⁺).



2-(Iodoethynyl)pyridine (SI-52) pale yellow oil.

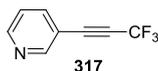
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, benzene- d_6) δ 8.29 (dq, $J = 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.92 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.72 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.39 (ddd, $J = 7.7, 4.8, 1.2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, benzene- d_6) δ 150.6, 136.4, 135.7, 123.3 (2C), 95.3, 10.1. HRMS-APCI calculated for $\text{C}_7\text{H}_5\text{IN}$: m/z 229.9461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found : m/z 229.9485 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



1,4-Di(pyridin-2-yl)buta-1,3-diyne (SI-53) beige solid.

$^1\text{H NMR}$ (benzene- d_6 , 300 MHz) δ 8.29 (dq, $J = 4.8, 1.0$ Hz, 2H), 6.94 (dt, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 2H), 6.71 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 2H), 6.40 (ddd, $J = 7.7, 4.8, 1.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (benzene- d_6 , 100 MHz) δ 150.9 (2C), 142.9 (2C), 135.8 (2C), 123.7 (4C), 82.4 (2C), 73.8 (2C).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁴

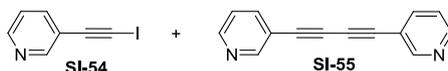


(3-Pyridyl)trifluoromethylacetylene (317).

Compound **317** (35 mg, 0.20 mmol, 42%, $^{19}\text{F NMR}$ Yield: 63%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP20**, from commercially available 3-ethynylpyridine (50 mg, 0.48 mmol), after purification by chromatography (pentane/ Et_2O 8:2). $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude product showed a ratio 88:12 of the trifluoromethylated product **317**, and a mixture iodinated derivative compound **SI-54**/product from Glaser coupling **SI-55**.

$^1\text{H NMR}$ (benzene- d_6 , 300 MHz) δ 8.40 (br s, 1H), 8.21 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.83 (dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.29 (ddd, $J = 7.9, 4.9, 0.6$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (benzene- d_6 , 100 MHz) δ 153.5, 151.5, 139.2, 123.1, 115.7, 115.6 (q, $J = 257.1$ Hz), 84.7 (q, $J = 6.4$ Hz), 78.9 (q, $J = 53.0$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (benzene- d_6 , 376 MHz) δ -45.5 (s, 3F).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.²³⁶

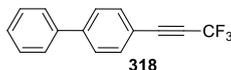


3-(iodoethynyl)pyridine (SI-54, 67%) and 1,4-Di(pyridin-3-yl)buta-1,3-diyne (SI-55, 33%)

These products were isolated as an unseparable mixture 67:33 of **SI-54** and **SI-55**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, benzene- d_6 , **SI-54**) δ 8.38 (br s, 1H), 8.19 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 6.80 (dt, 7.9, 1.9 Hz, 1H), 6.27 (ddd, $J = 7.9, 4.9, 0.8$, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, benzene- d_6 , **SI-54**) δ 153.8, 151.5, 149.6, 139.1, 123.0, 91.7, 12.0. HRMS-APCI calculated for $\text{C}_7\text{H}_4\text{IN}$: m/z 229.9461 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found : m/z 229.9466 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

¹H NMR (300 MHz, benzene-*d*₆, SI-55) δ 8.67 (br s, 2H), 8.24 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 2H), 7.08 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 2H), 6.37 (ddd, *J* = 7.9, 4.8, 0.9 Hz, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, benzene-*d*₆, SI-55)** δ 153.5 (2C), 151.5 (2C), 149.6 (2C), 139.2 (2C), 121.0 (2C), 84.7 (2C), 79.2 (2C). **HRMS-APCI** calculated for C₁₄H₉N₂ : *m/z* 205.0760 ([M+H]⁺), found : *m/z* 205.0768 ([M+H]⁺).

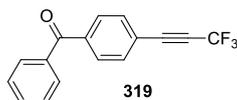


(4-Phenylphenyl)trifluoromethylacetylene (318)

Compound **318** (109 mg, 0.44 mmol, 79%) was obtained as a white solid following procedure **GP20**, from commercially available 4-ethynylbiphenyl (100 mg, 0.56 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). ¹H NMR analysis of the crude product showed a ratio 97:2:1 of the trifluoromethylated product **318**, the iodinated derivative compound, and the product from Glaser coupling. However, due to the minute amount of product obtained, the by-products of the reaction were not characterized.

¹H NMR (benzene-*d*₆, 300 MHz) δ 7.24-7.18 (3H), 7.14-7.07 (6H). **¹³C NMR (benzene-*d*₆, 100 MHz)** δ 144.3, 140.2, 133.5 (2C), 129.4 (2C), 128.7, 127.7 (4C), 117.4, 116.2 (q, *J* = 257.1), 87.9 (q, *J* = 6.4 Hz), 76.8 (q, *J* = 52.3 Hz). **¹⁹F NMR (benzene-*d*₆, 376 MHz)** δ -44.8 (s, 3F).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.²³⁵

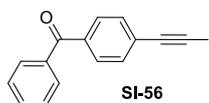


2-((4-Benzoyl)phenyl)trifluoromethylacetylene (319)

Compound **319** (59 mg, 0.22 mmol, 46%) was obtained as a white solid following procedure **GP20**, from previously described **297** (100 mg, 0.48 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/DCM 9:1). ¹H NMR analysis of the crude product showed a ratio 84:5:11 of the trifluoromethylated product **319**, the iodinated derivative compound **SI-56**, and the product from Glaser coupling **SI-57**.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.84-7.78 (4H), 7.70-7.60 (3H), 7.54-7.49 (2H). **¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 195.4, 139.3, 136.8, 133.0, 132.3 (2C), 130.0 (4C), 128.5 (2C), 122.2, 114.6 (q, *J* = 257.2 Hz), 85.3 (q, *J* = 6.4 Hz), 77.6 (q, *J* = 53.0 Hz). **¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz)** δ -45.7 (s, 3F).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.²³⁵



(4-(Iodoethynyl)phenyl)(phenyl)methanone (SI-56) pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81-7.75 (4H), 7.61 (m, 1H), 7.56-7.47 (4H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 195.8, 141.6, 137.3, 132.6, 132.2 (2C), 130.0 (2C), 129.9 (2C), 128.4 (2C), 127.4, 93.5, 10.5. HRMS-APCI calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}$: m/z 332.9771 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 332.9779 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

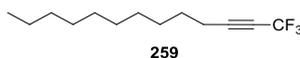


(Buta-1,3-diyne-1,4-diylbis(4,1-phenylene))bis(phenylmethanone) (SI-57) beige solid.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.82-7.79 (8H), 7.67-7.60 (6H), 7.54-7.48 (4H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 195.7 (2C), 137.8 (2C), 137.1 (2C), 132.7 (2C), 132.4 (4C), 130.1 (4C), 130.0 (4C), 128.4 (4C), 125.6 (2C), 81.9 (2C), 76.3 (2C).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁷

3.3.2 Synthesis of trifluoromethylated alkylalkynes

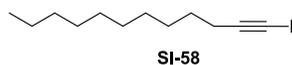


Decyltrifluoromethylacetylene (259)

Compound **259** (650 mg, 2.77 mmol, 92%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from commercially available dodecyne (500 mg, 3.0 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane 100%). $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude product showed a ratio 97:2:1 of the trifluoromethylated product **259**, the iodinated derivative compound **SI-58**, and the product from Glaser coupling **263**.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.30 (tq, $J = 7.3, 3.7$ Hz, 2H), 1.59 (tt, $J = 7.8, 6.8$ Hz, 2H), 1.44-1.24 (14H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 114.1 (q, $J = 255.9$ Hz), 89.3 (q, $J = 6.3$ Hz), 68.3 (q, $J = 51.7$ Hz), 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 28.9, 28.7, 27.2, 22.7, 18.1, 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (benzene- d_6 , 376 MHz) δ -44.4 (t, $J = 3.7$ Hz, 3F).

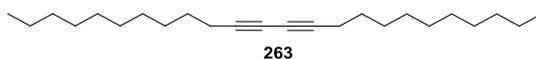
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.²¹³



1-Iodododec-1-yne (SI-58) pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.52 (tt, $J = 7.5, 7.0$ Hz, 2H), 1.41-1.25 (14H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 94.9, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.1, 28.8, 28.5, 22.7, 20.8, 14.1, -7.8.

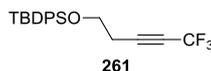
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁸



Tetracos-11,13-diyne (263) colorless oil, red oil or blue solid.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.53 (tt, $J = 7.9, 6.9$ Hz, 4H), 1.42-1.23 (28H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 77.5 (2C), 65.2 (2C), 31.9 (2C), 29.6 (2C), 29.5 (2C), 29.3 (2C), 29.1 (2C), 28.8 (2C), 28.3 (2C), 22.7 (2C), 19.2 (2C), 14.1 (2C).

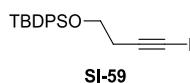
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁶⁹



2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyltrifluoromethylacetylene (261)

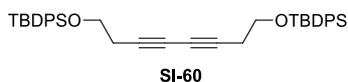
Compound **261** (191 mg, 0.51 mmol, 78%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from previously described **293** (200 mg, 0.65 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1). $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude product showed a ratio 98:1:1 of the trifluoromethylated product **261**, the iodinated derivative compound **SI-59**, and the product from Glaser coupling **SI-60**.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 4H), 7.46-7.39 (6H), 3.82 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.08 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135.3 (4C), 132.9 (2C), 129.7 (2C), 127.6 (4C), 113.8 (q, $J = 256.2$ Hz), 86.6 (q, $J = 6.3$ Hz), 69.1 (q, $J = 52.0$ Hz), 60.9, 26.5 (3C), 22.2, 19.0. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -45.2 (t, $J = 3.8$ Hz, 3F).



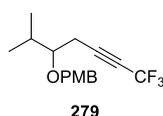
***tert*-Butyl((4-iodobut-3-yn-1-yl)oxy)diphenylsilane (SI-59)** pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 4H), 7.45-7.39 (6H), 3.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.07 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.6 (4C), 133.51 (2C), 129.7 (2C), 127.7 (4C), 91.7, 62.2, 26.8 (3C), 24.8, 19.2, -5.6. **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{IOSi}$: m/z 435.0636 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found : m/z 435.0640 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



2,2,15,15-Tetramethyl-3,3,14,14-tetraphenyl-4,13-dioxa-3,14-disila-hexadeca-7,9-diyne (SI-60) pale yellow solid.

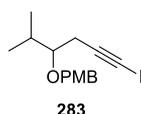
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 8H), 7.43-7.36 (12H), 3.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.06 (s, 18H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 135.5 (8C), 133.4 (4C), 129.7 (4C), 127.7 (8C), 74.5 (2C), 66.3 (2C), 62.1 (2C), 26.8 (6C), 23.3 (2C), 19.2 (2C). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{NO}_2\text{Si}_2$: m/z 632.3375 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), found : m/z 632.3371 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).



2-[2-(4-Methoxybenzyloxy)-3-methyl]butyltrifluoromethylacetylene (279)

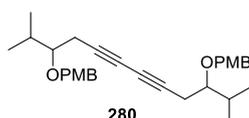
Compound **279** (446 mg, 1.49 mmol, 86%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from previously described **272** (400 mg, 1.72 mmol), after purification by chromatography (pentane/Et₂O 9:1 or toluene 100%). ¹H NMR analysis of the crude product showed a ratio 96:1:3 of the trifluoromethylated product **279**, the iodinated derivative compound **283**, and the product from Glaser coupling **280**.

¹H NMR (300 MHz, benzene-d₆) δ 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.01 (ddq, *J* = 17.4, 6.2, 3.8 Hz, 1H), 1.92 (ddq, *J* = 17.4, 5.4, 3.9 Hz, 1H), 1.68 (septetd, *J* = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 0.74 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, benzene-d₆) δ 160.2, 131.1, 129.8 (2C), 115.3 (q, *J* = 255.7 Hz), 114.4 (2C), 88.8 (q, *J* = 6.4 Hz), 81.2, 72.5, 69.8 (q, *J* = 51.6 Hz), 55.1, 32.1, 21.3, 18.6, 17.8. ¹⁹F NMR (376 MHz, benzene-d₆) δ -44.6 (t, *J* = 3.8 Hz, 3F). HRMS-APCI calculated for C₁₆H₁₉F₃NaO₂ : *m/z* 323.1229 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 323.1229 ([M+Na]⁺).



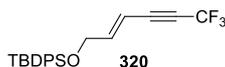
1-(((6-Iodo-2-methylhex-5-yn-3-yl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (**283**) pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, benzene-d₆) δ 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.20 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.42 (dd, *J* = 17.0, 5.7 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 17.0, 6.0 Hz, 1H), 1.88 (septetd, *J* = 6.8, 5.0 Hz, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, benzene-d₆) δ 160.0, 131.6, 129.9 (2C), 114.4 (2C), 92.7, 82.3, 72.3, 55.1, 32.1, 24.1, 19.4, 17.7, -4.4. HRMS-APCI calculated for C₁₅H₁₉KIO₂ : *m/z* 399.0058 ([M+K]⁺), found : *m/z* 399.0050 ([M+K]⁺).



4,4'-(((2,11-Dimethyldodeca-5,7-diyne-3,10-diyl)bis(oxy))bis(methylene))bis(methoxybenzene) (**280**) colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, benzene-d₆) δ 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 4.47 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.13 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 17.3, 5.6 Hz, 2H), 2.28 (dd, *J* = 17.3, 6.0 Hz, 2H), 1.93 (septetd, *J* = 6.7, 5.0 Hz, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, benzene-d₆) δ 160.0 (2C), 131.6 (2C), 129.9 (4C), 114.4 (4C), 82.3 (2C), 75.8 (2C), 72.4 (2C), 68.2 (2C), 55.1 (2C), 32.2 (2C), 22.7 (2C), 19.4 (2C), 17.7 (2C). HRMS-APCI calculated for C₃₀H₃₈KO₄ : *m/z* 501.2402 ([M+K]⁺), found : *m/z* 501.2397 ([M+K]⁺).



(*E*)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propenyltrifluoromethylacetylene (**320**)

Compound **320** (95 mg, 0.24 mmol, 51%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from previously described **295** (150 mg, 0.47 mmol), after purification by chromatography

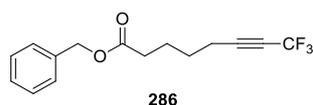
(cyclohexane/DCM 9:1). ^1H NMR analysis of the crude product showed a ratio 90:10 of the trifluoromethylated product **320**, and the product from Glaser coupling **SI-61**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 4H), 7.46-7.39 (6H), 6.54 (dt, $J = 15.8, 3.3$ Hz, 1H), 6.05 (dq, $J = 15.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 1.09 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 48.9, 135.4 (4C), 132.8 (2C), 130.0 (2C), 127.9 (4C), 114.8 (q, $J = 256.4$ Hz), 104.6, 85.4 (q, $J = 6.4$ Hz), 75.9 (q, $J = 52.3$ Hz), 63.2, 26.7 (3C), 19.3. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -45.2 (d, $J = 2.7$ Hz, 3F). HRMS-APCI calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{OSi}$: m/z 389.1549 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 389.1525 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



(6E,12E)-2,2,17,17-Tetramethyl-3,3,16,16-tetraphenyl-4,15-dioxa-3,16-disilaoctadeca-6,12-dien-8,10-diyne (SI-61) pale yellow solid.

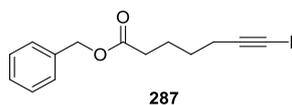
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 8H), 7.47-7.38 (12H), 6.36 (dt, $J = 15.6, 3.9$ Hz, 2H), 6.03 (dt, $J = 15.6, 2.2$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J = 3.9, 2.1$ Hz, 4H), 1.07 (s, 18H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 145.4 (2C), 135.4 (8C), 133.1 (4C), 129.8 (4C), 127.8 (8C), 107.7 (2C), 79.9 (2C), 74.3 (2C), 63.5 (2C), 26.7 (6C), 19.2 (2C). HRMS-APCI calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{Si}_2$: m/z 639.3109 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 639.3082 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



2-[4-Benzyloxycarbonyl]butyltrifluoromethylacetylene (286)

Compound **286** (123 mg, 0.43 mmol, 86%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from alkyne **285**³⁷⁰ (108 mg, 0.5 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). ^1H NMR analysis of the crude product showed a ratio 97:3 of the trifluoromethylated product **286**, and the product from Glaser coupling **SI-62**. Iodinated product **287**, used for the HPLC monitoring of the copper-oxidative trifluoromethylation, was isolated during the optimization of the reaction as a mixture 83:17 of the iodoalkyne **287** and the starting material **285**.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.34 (5H), 5.14 (s, 2H), 2.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 135.9, 128.6 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 114.1 (q, $J = 256.4$ Hz), 88.5 (q, $J = 6.4$ Hz), 68.7 (q, $J = 51.6$ Hz), 66.3, 33.5, 26.6, 23.9, 17.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -45.0 (t, $J = 3.8$ Hz, 3F). HRMS-APCI calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_2$: m/z 285.1097 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 285.1093 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



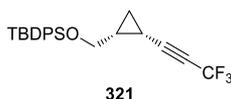
1-Iodo-2-[4-benzyloxycarbonyl]butylacetylene (**287**) pale yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.35 (5H), 5.13 (s, 2H), 2.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.58 (m, 2H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.1, 136.0, 128.5 (2C), 128.2 (3C), 93.9, 66.2, 33.7, 27.8, 24.0, 20.5, -6.7. HRMS-APCI calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{IO}_2$: m/z 343.0189 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 343.0197 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



Dibenzyloxy tetradeca-6,8-diyne (SI-62) pale yellow oil.

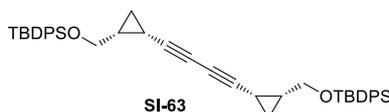
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.31 (10H), 5.12 (s, 4H), 2.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.77 (m, 4H), 1.56 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.1 (2C), 136.0 (2C), 128.5 (4C), 128.2 (6C), 76.8 (2C), 66.2 (2C), 65.6 (2C), 33.7 (2C), 27.6 (2C), 24.0 (2C), 19.9 (2C). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_4$: m/z 431.2217 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found : m/z 431.2219 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



[(1S,2R)-2-[2-(tert-Butyldiphenylsilyloxymethyl)]cyclopropyl]trifluoromethylacetylene (321)

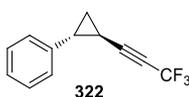
Compound **321** (135 mg, 0.34 mmol, 67%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from alkyne **307**³⁷⁰ (167 mg, 0.5 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/AcOEt 95:5). $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude product showed a ratio 87:13 of the trifluoromethylated product **321**, and the product from Glaser coupling **SI-63**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.69 (4H), 7.45-7.37 (6H), 3.84 (dd, $J = 11.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.2, 7.6$ Hz, 1H), 1.60-1.47 (2H), 1.12-1.04 (10H including 1.08 (s, 9H)), 0.68 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135.5 (4C), 133.7, 133.5, 129.7 (2C), 127.7 (4C), 114.1 (q, $J = 256.1$ Hz), 89.5 (q, $J = 6.1$ Hz), 65.3 (q, $J = 51.8$ Hz), 64.1, 26.7 (3C), 21.4, 19.2, 12.7, 4.1. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -44.4 (d, $J = 2.7$ Hz, 3F). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{OSi}$: m/z 403.1705 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found : m/z 403.1674 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



1,4-Bis((1R,2S)-2-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)cyclopropyl)buta-1,3-diyne (SI-63) pale yellow oil.

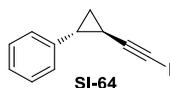
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75-7.70 (8H), 7.43-7.36 (12H), 3.78 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.07 (s, 18H), 0.97 (td, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 2H), 0.54 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 135.7 (4C), 135.6 (4C), 133.9 (2C), 133.8 (2C), 129.5 (4C), 127.6 (8C), 76.7 (2C), 64.6 (2C), 63.6 (2C), 26.8 (6C), 21.3 (2C), 19.2 (2C), 13.1 (2C), 5.6 (2C). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{NO}_2\text{Si}_2$: m/z 684.3688 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$), found : m/z 684.3682 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).



(1R,2R)-2-(Phenyl)cyclopropyltrifluoromethylacetylene (322)

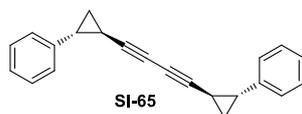
Compound **322** (66 mg, 0.31 mmol, 45%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from alkyne **308**³⁷⁰ (100 mg, 0.70 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude product showed a ratio 67:23:10 of the trifluoromethylated product **322**, the iodinated derivative compound **SI-64**, and the product from Glaser coupling **SI-65**.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.45 (ddd, $J = 9.1, 6.5, 4.8$ Hz, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.59-1.39 (2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 139.0, 128.61 (2C), 126.9, 126.1 (2C), 114.2 (q, $J = 255.7$ Hz), 90.5 (q, $J = 6.4$ Hz), 64.3 (q, $J = 52.3$ Hz), 26.4, 17.2, 9.7. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -44.6 (d, $J = 2.7$ Hz, 3F).



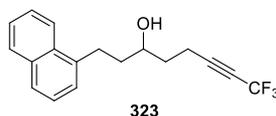
((1R,2R)-2-(Iodoethynyl)cyclopropyl)benzene (SI-64) pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (2H), 7.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.30 (ddd, $J = 8.8, 6.3, 4.8$ Hz, 1H), 1.62 (ddd, $J = 8.8, 5.5, 4.8$ Hz, 1H), 1.35 (ddd, $J = 8.8, 5.5, 5.0$ Hz, 1H), 1.25 (ddd, $J = 8.8, 6.3, 5.0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 128.4 (2C), 126.4, 126.0 (2C), 95.8, 26.2, 17.5, 13.2, -9.8. **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{I}$: m/z 268.9822 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 268.9829 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



1,4-Bis((1R,2R)-2-phenylcyclopropyl)buta-1,3-diyne (SI-65) pale yellow powder.

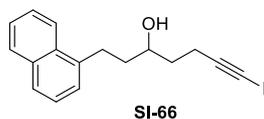
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (4H), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.33 (ddd, $J = 8.8, 6.3, 4.6$ Hz, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40-1.27 (4H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.1 (2C), 128.5 (4C), 126.5 (2C), 126.0 (4C), 79.2 (2C), 62.1 (2C), 26.8 (2C), 17.7 (2C), 11.8 (2C). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}$: m/z 283.1481 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 283.1477 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



3-Hydroxy-5-(naphthalen-1-yl)pentyltrifluoromethylacetylene (323)

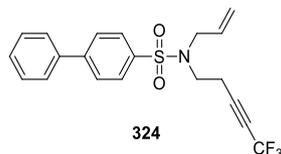
Compound **323** (20 mg, 0.07 mmol, 32%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from previously described **306** (50 mg, 0.21 mmol), after purification by chromatography (DCM/toluene 9:1). $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude product showed a ratio 52:41:7 of the trifluoromethylated product **323**, the iodinated derivative compound **SI-66**, and starting material **306**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, benzene- d_6) δ 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.32-7.26 (2H), 7.16-7.14 (1H), 3.13 (m, 1H), 2.96 (dt, $J = 14.1, 7.6$ Hz, 1H), 2.78 (dt, $J = 14.1, 8.1$ Hz, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 0.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, benzene- d_6) δ 138.7, 135.0, 132.7, 129.6, 127.6, 126.6, 126.4, 126.2 (2C), 124.4, 115.41 (q, $J = 255.7$ Hz), 90.6 (q, $J = 6.4$ Hz), 69.9, 69.0 (q, $J = 52.3$ Hz), 38.8, 34.9, 29.5, 14.8. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, benzene- d_6) δ -44.4 (t, $J = 4.0$ Hz, 3F). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}$: m/z 307.1304 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 307.1296 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



7-Iodo-1-(naphthalen-1-yl)hept-6-yn-3-ol (SI-66) pale yellow oil.

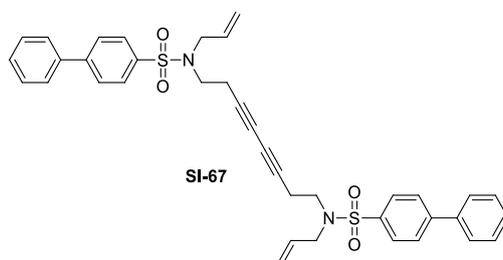
¹H NMR (300 MHz, benzene-d₆) δ 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.37-7.25 (3H), 7.17-7.15 (1H), 3.37 (m, 1H), 3.05 (dt, *J* = 14.1, 7.8 Hz, 1H), 2.83 (dt, *J* = 14.1, 8.1, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.80 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, benzene-d₆)** δ 139.1, 134.9, 132.8, 129.5, 127.4, 126.6, 126.4, 126.2, 126.1, 124.6, 94.9, 70.3, 39.0, 36.4, 29.6, 17.8, -5.5. **HRMS-APCI** calculated for C₁₇H₁₈O : *m/z* 365.0397 ([M+H]⁺), found : *m/z* 365.0392 ([M+H]⁺).



2-(*N*-(4-Phenyl)phenylsulfonyl-*N*-allyl)aminoethyltrifluoromethylacetylene (**324**)³⁷¹

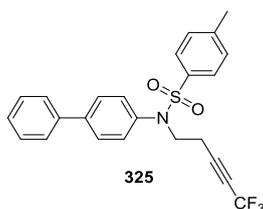
Compound **324** (91 mg, 0.23 mmol, 46%) was obtained as a white powder following procedure **GP20**, from alkyne **312**³⁷⁰ (163 mg, 0.5 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1). ¹H NMR analysis of the crude product showed a ratio 67:33 of the trifluoromethylated product **324**, and the product from Glaser coupling **SI-67**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.53-7.44 (3H), 5.72 (m, 1H), 5.25 (m, 2H), 3.89 (dt ap. d, 6.5 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.69 (tq, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 145.8, 139.1, 137.7, 132.6, 129.1 (2C), 128.5, 127.8 (2C), 127.6 (2C), 127.3 (2C), 119.9, 113.8 (q, *J* = 256.4 Hz), 85.7 (q, *J* = 6.4 Hz), 69.9 (q, *J* = 52.3 Hz), 51.8, 44.9, 19.5. **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ -45.4 (t, *J* = 3.6 Hz, 3F). **HRMS-APCI** calculated for C₂₀H₁₉F₃NO₂S : *m/z* 394.1083 ([M+H]⁺), found : *m/z* 394.1075 ([M+H]⁺). **Mp**: 60-61 °C.



N,N'-(Octa-3,5-diyne-1,8-diyl)bis(*O*-([1,1'-biphenyl]-4-ylsulfonyl)-*N*-allylhydroxylamine) (**SI-67**)

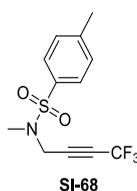
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.53-7.43 (3H), 5.69 (m, 2H), 5.22 (m, 4H), 3.88 (dt ap. d, 6.5 Hz, 4H), 3.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 145.5 (2C), 139.1 (2C), 138.1 (2C), 132.7 (2C), 129.0 (4C), 128.5 (2C), 127.7 (4C), 127.6 (4C), 127.2 (4C), 119.5 (2C), 74.4 (2C), 66.8 (2C), 51.4 (2C), 45.7 (2C), 20.2 (2C). **HRMS-APCI** calculated for C₃₈H₃₆N₂O₄S₂ : *m/z* 649.2189 ([M+H]⁺), found : *m/z* 649.2191 ([M+H]⁺).



2-(*N*-(4-Phenyl)phenyl-*N*-tosyl)aminoethyltrifluoromethylacetylene (**325**)

Compound **325** (1.2 g, 2.70 mmol, 97%) was obtained as a white powder following procedure **GP20**, from previously described **300** (1.04 g, 2.77 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1). ^1H NMR analysis of the crude product showed a ratio 99:1 of the trifluoromethylated product **325**, and the product from Glaser coupling. However, due to the minute amount of product obtained, the Glaser product was not characterized.

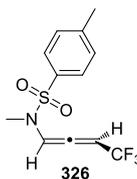
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.54 (6H), 7.46 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.62 (tq, $J = 7.3, 3.5$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.9, 141.4, 139.8, 137.8, 135.0, 129.6 (2C), 129.2 (2C), 128.8 (2C), 127.9 (2C), 127.7, 127.6 (2C), 127.1 (2C), 63.8 (q, $J = 256.4$ Hz), 85.3 (q, $J = 6.4$ Hz), 70.0 (q, $J = 52.3$ Hz), 48.5, 21.5, 19.3. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -45.5 (t, $J = 3.8$ Hz, 3F). HRMS-APCI calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: m/z 445.1271 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 445.1274 ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Mp: 109-110 °C.



N-Methyl-*O*-tosyl-*N*-(4,4,4-trifluorobut-2-yn-1-yl)hydroxylamine (SI-68)

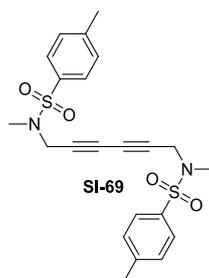
Compound **SI-68** (14 mg, 0.05 mmol, 10%) and **326** (12 mg, 0.04 mmol, 8%) were obtained as yellow oils following procedure **GP20**, from alkyne **311**³⁷⁰ (112 mg, 0.5 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). ^1H NMR analysis of the crude product showed a ratio 26:58:16 of the trifluoromethylated product **SI-68**, allene **326**, and the product from Glaser coupling **SI-69**.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 3.0$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 144.5, 133.5, 129.8 (2C), 127.7 (2C), 113.2 (q, $J = 257.9$ Hz), 80.3 (q, $J = 6.6$ Hz), 72.9 (q, $J = 72.9$ Hz), 39.2, 34.8, 21.5. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -46.4 (t, $J = 3.0$ Hz, 3F). HRMS-APCI calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: m/z 292.0614 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 292.0609 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



N-Methyl-*O*-tosyl-*N*-(4,4,4-trifluorobuta-1,2-dien-1-yl)hydroxylamine (**326**)

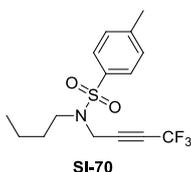
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.45 (dq, $J = 5.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.97 (dq ap. quin, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.46 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 198.8, 144.5, 133.6, 130.0 (2C), 127.3 (2C), 121.2 (q, $J = 271.6$ Hz), 108.5, 96.4 (q, $J = 39.4$ Hz), 33.4, 21.6. ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz) δ -58.1 (dd, $J = 5.5, 2.8$ Hz, 3F). HRMS-APCI calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: m/z 292.0614 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 292.0604 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



***N,N'*-(Hexa-2,4-diyne-1,6-diyl)bis(*N*-methyl-*O*-tosylhydroxylamine) (SI-69)**

This product was isolated as an unseparable mixture 62:38 of **SI-69** and *N*-methyl-*O*-tosylhydroxylamine. Due to the overlapping of the NMR signals of these products, only significant signals of **SI-69** are described.

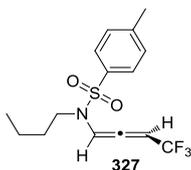
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 4.04 (s, 4H), 2.78 (s, 6H), 2.44 (s, 6H). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}_2$: m/z 467.1070 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found: m/z 467.1075 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



***N*-Butyl-*O*-tosyl-*N*-(4,4,4-trifluorobut-2-yn-1-yl)hydroxylamine (SI-70)³⁷¹**

Compound **SI-70** (34 mg, 0.1 mmol, 20%) and **327** (1.7 mg, 5.0 μmol , 1%) were obtained as yellow oils following procedure **GP20**, from alkyne **309**³⁷⁰ (133 mg, 0.5 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). $^1\text{H NMR}$ analysis of the crude product showed a ratio 32:25:43 of the trifluoromethylated product **SI-70**, allene **327**, and the product from Glaser coupling **SI-71**.

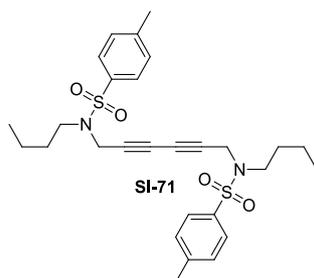
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 3.1$ Hz, 2H), 3.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 144.2, 135.1, 129.7 (2C), 127.5 (2C), 113.3 (q, $J = 257.8$ Hz), 80.8 (q, $J = 6.4$ Hz), 72.5 (q, $J = 53.0$ Hz), 46.5, 35.6, 29.4, 21.4, 19.6, 13.5. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ -46.4 (t, $J = 3.1$ Hz, 3F). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: m/z 334.1083 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found: m/z 334.1090 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



***N*-Butyl-*O*-tosyl-*N*-(4,4,4-trifluorobuta-1,2-dien-1-yl)hydroxylamine (327)**

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.41 (dq, $J = 5.8, 3.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.95 (dq ap. quin, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.53-1.44 (2H), 1.34-1.26 (2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ 197.2, 144.3, 135.3, 129.9 (2C), 127.1 (2C), 119.7 (q, $J = 276.9$ Hz), 107.1, 96.0 (q, $J = 38.8$ Hz), 47.1, 29.1, 21.6, 19.7, 13.5. $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376

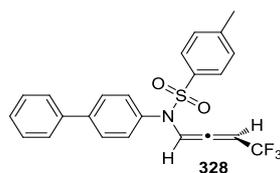
MHz) δ -57.8 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Hz, 3F). **HRMS-APCI** calculated for $C_{15}H_{19}F_3NO_2S$: m/z 334.1083 ($[M+H]^+$), found : m/z 334.1054 ($[M+H]^+$).



***N,N'*-(Hexa-2,4-diyne-1,6-diyl)bis(*N*-butyl-*O*-tosylhydroxylamine) (SI-71)**

This product was isolated as an unseparable mixture 62:38 of **SI-71** and *N*-butyl-*O*-tosylhydroxylamine. Due to the overlapping of the NMR signals of these products, only significant signals of **SI-71** are described.

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 4.15 (s, 4H), 3.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.43 (s, 6H), 1.55-1.43 (4H), 1.38-1.27 (4H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H). **HRMS-APCI** calculated for $C_{28}H_{36}KN_2O_4S_2$: m/z 567.1748 ($[M+K]^+$), found : m/z 567.1747 ($[M+K]^+$).

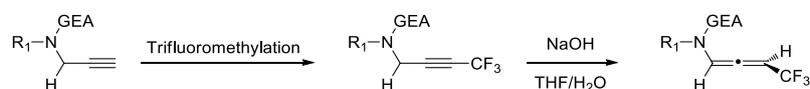


***N*-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-*O*-tosyl-*N*-(4,4,4-trifluorobuta-1,2-dien-1-yl)hydroxylamine (328)**

Compound **328** (295 mg, 0.68 mmol, 38%) was obtained as yellow oil following procedure **GP20**, from alkyne **310**³⁷⁰ (650 mg, 1.80 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 95:5). 1H NMR analysis of the crude product showed a ratio 81:19 of allene **328**, and *N*-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-*O*-tosylhydroxylamine **299**. Worthy to note that no trifluoromethylated alkyne was detected.

1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.70 (dq, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.61-7.52 (6H), 7.45 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.66 (dq ap. quin, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H). **^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz)** δ 198.7 (q, $J = 5.6$ Hz), 144.6, 142.2, 139.7, 135.3, 134.7, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 128.8 (2C), 127.8, 127.7 (4C), 127.1 (2C), 121.0 (q, $J = 272.0$ Hz), 109.3, 95.9 (q, $J = 58.6$ Hz), 21.6. **^{19}F NMR (CDCl₃, 376 MHz)** δ -57.8 (dd, $J = 5.5, 2.9$ Hz, 3F). **HRMS-APCI** calculated for $C_{23}H_{19}F_3NO_2S$: m/z 430.1083 ($[M+H]^+$), found : m/z 430.1090 ($[M+H]^+$).

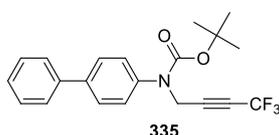
3.4 Synthesis of trifluoromethylated allenamides



General procedure 21 (GP21) : isomerization reaction of trifluoromethylated propargyl amides³¹¹ :

- **N-Aryl series (GP21.1)** : To a stirred solution of trifluoromethylated propargyl amide (0.15 mmol) in THF (1.50 mL) was added NaOH (0.75 mL, 0.75 mmol, 1 M in H₂O). The reaction was then stirred at room temperature for 24 h.
- **N-Alkyl series (GP21.2)** : To a stirred solution of trifluoromethylated propargyl amide (0.15 mmol) in THF (2.40 mL) was added NaOH (1.20 mL, 1.20 mmol, 1 M in H₂O), and the reaction was stirred at 40 °C for 24 h.

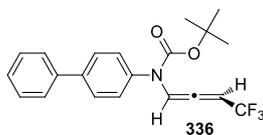
After completion of the reaction, the crude mixture was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution and the aqueous layer was extracted with Et₂O (three times). The combined organic layers were washed with water (twice), brine, dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by flash column chromatography on silica gel or through a pad of silica (cyclohexane/EtOAc/Et₃N = 100:1:1) to afford the desired trifluoromethylated allenamide.



tert-Butyl [1,1'-biphenyl]-4-yl(4,4,4-trifluorobut-2-yn-1-yl)carbamate (335)

Compound **335** (236 mg, 0.63 mmol, 78%) was obtained as a yellow solid following procedure **GP20**, from alkyne **334**³⁷² (250 mg, 0.81 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

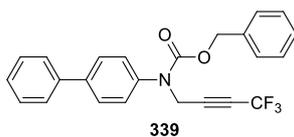
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.57 (4H), 7.50-7.42 (2H), 7.40-7.32 (3H), 4.52 (q, *J* = 3.0 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 140.7, 140.2, 139.7, 128.8 (2C), 127.7 (2C), 127.5, 127.0 (2C), 126.4 (2C), 113.9 (q, *J* = 257.1 Hz), 84.1 (q, *J* = 6.4 Hz), 81.9, 70.9 (q, *J* = 53.7 Hz), 39.5, 28.2 (3C). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -51.4 (t, *J* = 3.0 Hz, 3 F). HRMS-APCI calculated for C₂₁H₂₀F₃NaNO₂ : *m/z* 398.1338 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 398.1336 ([M+Na]⁺). Mp: 54 - 57 °C.



tert-Butyl [1,1'-biphenyl]-4-yl(4,4,4-trifluorobuta-1,2-dien-1-yl)carbamate ((±)-336)

Compound **336** (67 mg, 0.18 mmol, 67%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP21.1**, from previously described **335** (100 mg, 0.27 mmol).

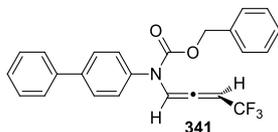
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dq, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 1H), 7.64-7.58 (4H), 7.50-7.42 (2H), 7.37 (m, 1H), 7.29-7.22 (2H), 5.66 (dq app. quin, *J* = 5.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.6, 151.8, 140.7, 140.2, 137.6, 128.8 (2C), 127.9 (2C), 127.53, 127.51 (2C), 127.1 (2C), 121.3 (q, *J* = 272.0 Hz), 108.7, 95.0 (q, *J* = 39.6 Hz), 82.7, 28.1 (3C). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -63.1 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 3F). HRMS-APCI calculated for C₄₂H₄₀F₆NaN₂O₄ : *m/z* 773.2784 ([2M+Na]⁺), found : *m/z* 773.2275 ([2M+Na]⁺).



Benzyl [1,1'-biphenyl]-4-yl(4,4,4-trifluorobut-2-yn-1-yl)carbamate (339)

Compound **339** (171 mg, 0.42 mmol, 71%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP20**, from alkyne **337**³⁷² (200 mg, 0.59 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 9:1).

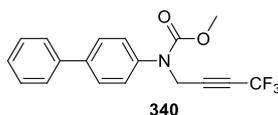
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.58 (4H), 7.52-7.31 (10H), 5.25 (s, 2H), 4.60 (q, *J* = 3.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 140.6, 140.2, 140.1, 136.1, 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.2, 127.9 (2C), 127.8, 127.6 (2C), 127.1 (2C), 126.9 (2C), 114.0 (q, *J* = 257.1 Hz), 83.7 (q, *J* = 6.4 Hz), 71.7 (q, *J* = 53.0 Hz), 68.1, 39.9. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 51.5 (t, *J* = 3.0 Hz, 3 F). HRMS-APCI calculated for C₂₄H₁₉F₃NO₂ : *m/z* 410.1362 ([M+H]⁺), found : *m/z* 410.1359 ([M+H]⁺).



Benzyl [1,1'-biphenyl]-4-yl(4,4,4-trifluorobuta-1,2-dien-1-yl)carbamate ((±)-341)

Compound **341** (33 mg, 0.08 mmol, 68%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP21.1**, from previously described **339** (50 mg, 0.12 mmol).

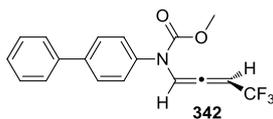
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dq, *J* = 7.5, 3.0 Hz, 1H), 7.68-7.59 (4H), 7.52-7.43 (2H), 7.43-7.27 (8H), 5.68 (dq ap. quin, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.24 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.6, 152.9, 141.3 (2C), 140.1, 137.0, 135.5, 128.8 (2C), 128.5 (2C), 128.3, 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 127.1 (2C), 121.2 (q, *J* = 272.7 Hz), 108.8, 95.5 (q, *J* = 39.6 Hz), 68.5. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 63.1 (dd, *J* = 5.7, 3.0 Hz, 3F). HRMS-APCI calculated for C₂₄H₁₉F₃NO₂ : *m/z* 410.1362 ([M+H]⁺), found : *m/z* 410.1362 ([M+H]⁺).



Methyl [1,1'-biphenyl]-4-yl(4,4,4-trifluorobut-2-yn-1-yl)carbamate (340)

Compound **340** (155 mg, 0.47 mmol, 69%) was obtained as a yellow solid following procedure **GP20**, from alkyne **338**³⁷² (180 mg, 0.68 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc/Et₃N 100:1:1).

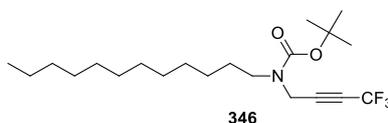
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.58 (4 H), 7.51-7.44 (2 H), 7.43-7.33 (3 H), 4.59 (q, *J* = 3.0 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 140.6, 140.1, 139.9, 128.9 (2C), 128.0 (2C), 127.6, 127.1 (2C), 127.0 (2C), 113.8 (q, *J* = 257.1 Hz), 83.4 (q, *J* = 6.4 Hz), 71.4 (q, *J* = 53.7 Hz), 53.6, 39.8. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 51.4 (t, *J* = 3.0 Hz, 3 F). HRMS-APCI calculated for C₁₈H₁₅F₃NO₂ : *m/z* 334.1049 ([M+H]⁺), found : *m/z* 334.1045 ([M+H]⁺). Mp: 55-56 °C.



Methyl [1,1'-biphenyl]-4-yl(4,4,4-trifluorobuta-1,2-dien-1-yl)carbamate ((±)-342)

Compound **342** (40 mg, 0.12 mmol, 80%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP21.1**, from previously described **340** (50 mg, 0.15 mmol).

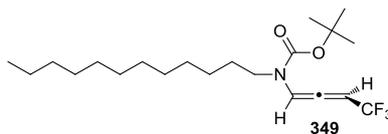
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dq, $J = 5.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.66-7.58 (4H), 7.51-7.43 (2H), 7.38 (m, 1H), 7.30-7.24 (2H), 5.68 (dq app. quin, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 199.7, 153.6, 141.3, 140.1, 137.0, 128.8 (2C), 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 127.1 (2C), 121.2 (q, $J = 274.1$ Hz), 108.9, 95.5 (q, $J = 37.4$ Hz), 54.0. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ - 63.1 (dd, $J = 5.7, 3.0$ Hz, 3F). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$: m/z 334.1049 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found : m/z 334.1046 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).



tert-Butyl dodecyl(4,4,4-trifluorobut-2-yn-1-yl)carbamate (346)

Compound **346** (226 mg, 0.58 mmol, 75%) was obtained as a yellow oil following procedure **GP20**, from alkyne **443**³⁷² (250 mg, 0.77 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/DCM 7:3).

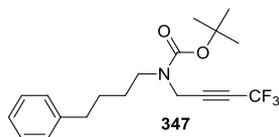
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.30-3.92 (2H), 3.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.58-1.50 (2H), 1.47 (s, 9H), 1.34-1.21 (18H), 0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 155.0, 113.9 (q, $J = 257.1$ Hz), 84.3 (q ap. br s), 80.6, 70.2 (q, $J = 50.9$ Hz), 47.2, 36.4 (rot., 0.5C), 35.6 (rot., 0.5C), 31.9, 29.62, 29.60, 29.5 (2C), 29.32, 29.27, 28.2 (3C), 28.0, 26.7, 22.7, 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ - 63.1 (t ap. br s, 3F). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NaNO}_2$: m/z 414.2590 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 414.2583 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



tert-Butyl dodecyl(4,4,4-trifluorobuta-1,2-dien-1-yl)carbamate ((±)-349)

Compound **349** (46 mg, 0.12 mmol, 92%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP21.2**, from previously described **346** (50 mg, 0.13 mmol).

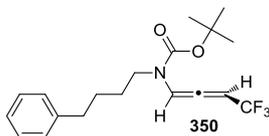
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (rot., br s, 0.5H), 7.48 (rot., br s, 0.5H), 5.96 (dq app. quin, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.56-1.46 (11H), 1.26 (s, 18H), 0.92-0.85 (3 H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 199.8 (rot., 0.5C), 198.3 (rot., 0.5C), 152.5 (rot., 0.5C), 151.8 (rot., 0.5C), 121.5 (q, $J = 271.3$ Hz), 107.0, 96.2-93.7 (1C), 81.9, 46.0 (rot., 0.5C), 45.5 (rot., 0.5C), 31.9, 29.6, 29.53, 29.51, 29.3, 29.2, 28.2 (3C), 27.3, 26.9, 26.7, 22.7, 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ - 57.7 (dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz, 3 F). **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NaNO}_2$: m/z 414.2590 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 414.2588 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



tert-Butyl (4-phenylbutyl)(4,4,4-trifluorobut-2-yn-1-yl)carbamate (347)

Compound **347** (109 mg, 0.31 mmol, 88%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from alkyne **344**³⁷² (100 mg, 0.35 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc 97:3).

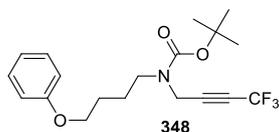
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.26 (2H), 7.23-7.15 (3H), 4.11 (br s, 2H), 3.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.65-1.58 (4H), 1.47 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 142.0, 128.3, 128.3, 125.8, 113.9 (q, *J* = 257.4 Hz), 84.3 (q ap. br s), 80.8, 70.2 (q, *J* = 56.6 Hz), 46.9, 36.3 (rot., 0.5C), 35.7 (rot., 0.5C), 35.4, 28.3, 28.2 (3C), 27.5. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 51.3 (t ap. br s, 3F). HRMS-APCI calculated for C₁₉H₂₄F₃NaNO₂ : *m/z* 378.1651 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 378.1646 ([M+Na]⁺).



tert-Butyl (4-phenylbutyl)(4,4,4-trifluorobuta-1,2-dien-1-yl)carbamate ((±)-350)

Compound **350** (37 mg, 0.10 mmol, 71%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP21.2**, from previously described **347** (50 mg, 0.14 mmol).

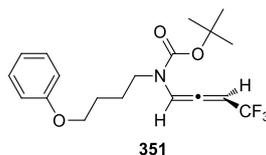
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (rot., br s, 0.5H), 7.48 (rot., br s, 0.5H), 7.35-7.25 (2H), 7.23-7.15 (3H), 5.92 (br s, 1H), 3.34 (br s, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.65-1.55 (4H), 1.50 (br s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.7 (rot., 0.5C), 198.3 (rot., 0.5C), 152.4 (rot., 0.5C), 151.9 (rot., 0.5C), 142.1, 128.3 (2C), 128.3 (2C), 125.8, 122.5 (q, *J* = 272.0 Hz), 107.0, 96.0-94.1 (1C), 82.0, 45.7 (rot., 0.5C), 45.2 (rot., 0.5C), 35.4, 28.3, 28.1 (3C), 26.9 (rot., 0.5C), 26.5 (rot., 0.5C). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 63.1 (dd, *J* = 5.2, 3.4 Hz, 3F). HRMS-APCI calculated for C₃₈H₄₉F₆N₂O₄ : *m/z* 712.3624 ([2M+H]⁺), found : *m/z* 712.3617 ([2M+H]⁺).



tert-Butyl (4-phenoxybutyl)(4,4,4-trifluorobut-2-yn-1-yl)carbamate (348)

Compound **348** (184 mg, 0.5 mmol, 75%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP20**, from alkyne **345**³⁷² (200 mg, 0.66 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/EtOAc/Et₃N 100:1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.24 (2H), 7.00-6.84 (3 H), 4.12 (br s, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.84-1.73 (4H), 1.49 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.9, 154.8, 129.4 (2C), 120.6, 114.4 (2C), 113.9 (q, *J* = 257.1 Hz), 84.2 (q ap. br s), 80.8, 70.3 (q, *J* = 49.5 Hz), 67.1, 46.8, 36.3 (rot., 0.5C), 35.6 (rot., 0.5C), 28.2 (3C), 26.4, 24.8. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 51.3 (t ap. br s, 3F). HRMS-APCI calculated for C₁₉H₂₄F₃NaNO₃ : *m/z* 394.1600 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 394.1597 ([M+Na]⁺).



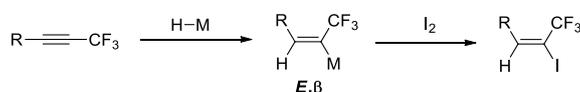
tert-Butyl (4-phenoxybutyl)(4,4,4-trifluorobuta-1,2-dien-1-yl)carbamate ((±)-351)

Compound **351** (45 mg, 0.12 mmol, 71%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP21.2**, from previously described **348** (62 mg, 0.17 mmol).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 293 K) δ 7.68 (rot., br s, 0.5H), 7.50 (rot., br s, 0.5H), 7.33-7.23 (2H), 7.01-6.84 (3H), 5.96 (dq ap. quin, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.40 (br s, 2H), 1.81-1.69 (4H), 1.51 (s, 9H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 323 K) δ 7.60 (br s, 1 H), 7.32-7.23 (2H), 7.22-7.12 (3H), 5.9 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.69-1.54 (4H), 1.50 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 200.0 (rot., 0.5C), 198.6 (rot., 0.5C), 159.3, 152.9 (rot., 0.5C), 152.3 (rot, 0.5C), 129.8 (2C), 121.0, 121.9 (q, *J* = 272.7 Hz), 114.9 (2C), 107.4, 96.7-94.5 (m, 1C), 82.6, 67.6, 46.1 (rot., 0.5 C), 45.5 (rot., 0.5 C), 28.6 (3C), 26.9, 24.6 (rot., 0.5C), 24.1 (rot., 0.5C). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ - 63.0 (dd ap. br s, 3F). HRMS-APCI calculated for C₁₉H₂₄F₃NaNO₃ : *m/z* 394.1600 ([M+Na]⁺), found : *m/z* 394.1598 ([M+Na]⁺).

4. Synthesis of trifluoromethylated alkenes

4.1 Hydrometalation of trifluoromethylated alkynes

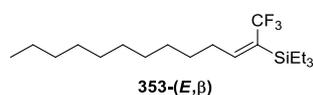


General procedure 22 (GP22) : pallado-catalysed hydrostannylation of trifluoromethylated alkynes :

A round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar, dry nitrogen inlet and a septum, was successively charged with an α -trifluoroalkyne (0.5 mmol) (100 mg, 0.43 mmol), THF (2 mL, 0.25 M), tributyltin hydride (148 μ L, 0.55 mmol, 1.1 eq.) and Pd(PPh₃)₄ (5.8 mg, 5.0 μ mol, 1 mol %). The reaction mixture was then stirred under nitrogen atmosphere at -30 °C for 1.5 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by column to provide the desired E, β -vinyl-stannane.

General procedure 23 (GP23) : Iododestannylation of vinyl stannane :

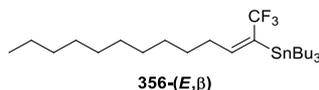
To a stirred solution of vinyl-stannane (0.5 mmol) in dry DCM (2.5 mL, 0.25 M), under a nitrogen atmosphere, was added I₂ (127 mg, 0.5 mmol). The reaction mixture was then stirred at room temperature for 2 h. After completion of the reaction, the reaction mixture was then treated with an aqueous saturated Na₂S₂O₃ solution, then extracted with DCM (three times). The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was diluted in Et₂O and KF/celite³²² was added (700 mg/mmol). The resulting mixture was then stirred for 4 h (to remove organotin wastes), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by preparative TLC to afford the desired vinyl iodide.



(*E*)-Triethyl(1,1,1-trifluorotridec-2-en-2-yl)silane (353-(*E,β*))

A round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar, dry nitrogen inlet and a septum, was successively charged with an α -trifluoroalkyne **259** (100 mg, 0.43 mmol), toluene (2 mL), triethylsilane (75 μ L, 0.47 mmol, 1.1 eq.) and PtCl₂ (6 mg, 22 μ mol, 5 mol %). The reaction mixture was then stirred under nitrogen atmosphere at room temperature for 24 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude material was purified by preparative TLC chromatography (cyclohexane 100%) to provide **353-(*E,β*)** (137 mg, 0.39 mmol, 92%, unseparable mixture *E,β*/*E,α* > 95:5) as a pale yellow oil.

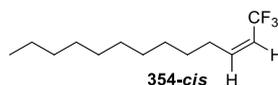
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, *E,β* isomer) δ 6.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, diagnostic signal of *E,β* isomer), 5.73 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H, diagnostic signal of *E,α* isomer), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.34-1.24 (14H), 0.97-0.86 (12H), 0.66 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, *E,β* isomer) δ 154.5 (q, *J* = 6.3 Hz), 129.3 (q, *J* = 30.0 Hz), 126.6 (q, *J* = 276.0 Hz), 32.1, 31.0, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 29.4, 29.2, 22.9, 14.2, 7.2 (3C), 3.3 (3C). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -49.2 (s, 3F, *E,β* isomer), -53.1 (d, *J* = 8.6 Hz, 3F, *E,α* isomer).



(*E*)-Tributyl(1,1,1-trifluorotridec-2-en-2-yl)stannane (356-(*E,β*))

Compound **356-(*E,β*)** (223 mg, 0.425 mmol, 99%, unseparable mixture *E,β*/*E,α* > 95:5) was obtained as a pale yellow oil following procedure **GP22**, from previously described **259** (100 mg, 0.43 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane 100%). In contrast to procedure **GP22**, the reaction was performed at 0 °C.

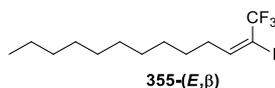
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, *E,β* isomer) δ 5.97 (t, *J* = 7.4 Hz, *J*^{1H-117Sn} = 55.1 Hz, *J*^{1H-119Sn} = 57.4 Hz, 1H, diagnostic signal of isomer *E,β*), 5.64 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H, diagnostic signal of isomer *E,α*), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.56-1.39 (8H), 1.34-1.26 (20H), 1.06-0.93 (6H), 0.93-0.86 (12H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, *E,β* isomer) δ 152.8 (q, *J* = 7.8 Hz), 133.0 (q, *J* = 33.2 Hz), 127.3 (q, *J* = 274.8 Hz), 32.1, 31.5 (*J*^{13C-117Sn} = *J*^{13C-119Sn} = 35.3 Hz), 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4 (2C), 28.9 (*J*^{13C-117Sn} = *J*^{13C-119Sn} = 19.8 Hz, 3C), 27.4 (*J*^{13C-117Sn} = *J*^{13C-119Sn} = 59.1 Hz, 3C), 22.9, 14.2, 13.8 (3C), 10.4 (*J*^{13C-117Sn} = 344.7 Hz, *J*^{13C-119Sn} = 352.5 Hz, 3C). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -47.9 (s, *J*^{19F-117Sn} = *J*^{19F-119Sn} = 21.3 Hz, 3F, isomer *E,β*), -52.5 (d, *J* = 8.2 Hz, 3F, isomer *E,α*).



(*Z*)-1,1,1-Trifluorotridec-2-ene (354-*cis*)

To a stirred solution of vinyl-stannane **356-(*E,β*)**/**(*E,α*)** (40 mg, 0.076 mmol, unseparable mixture *E,β*/*E,α* = 89:11) in DCM (1 mL), was added *p*-TsOH·H₂O (22 mg, 0.114 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. After completion of the reaction, an aqueous saturated NaHCO₃ solution was added and the resulting mixture was extracted with DCM (three times). The combined organic layers were washed with water, dried of MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (cyclohexane 100%) to afford **354-*cis*** (15.9 mg, 0.067 mmol, 88%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.99 (dt, $J = 11.6, 7.9$ Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.47-1.25 (16H), 0.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -53.6 (d, $J = 8.6$ Hz, 3F).



(E)-1,1,1-Trifluoro-2-iodotridec-2-ene (355-(E,β))

Compound **355-(E,β)** (31.2 mg, 0.086 mmol, 92%, unseparable mixture $E,\beta/E,\alpha = 89:11$) was obtained as a pale yellow oil following procedure **GP23**, from previously described **356-(E,β)** (49.1 mg, 0.093 mmol, unseparable mixture $E,\beta/E,\alpha = 89:11$), after purification by preparative TLC (cyclohexane 100%).

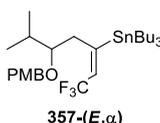
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , E,β isomer) δ 6.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, diagnostic signal of isomer E,β), 6.40 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H, diagnostic signal of isomer E,α), 2.33 (m, 2H), 1.36-1.21 (16H), 0.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 153.5 (q, $J = 3.5$ Hz), 128.9 (q, $J = 33.9$ Hz), 120.9 (q, $J = 273.4$ Hz), 32.2 (q, $J = 1.4$ Hz), 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.0, 28.7, 22.7, 14.1. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -52.3 (br s, 3F).



(E)-Tributyl(1,1,1-trifluoro-5-((4-methoxyphenoxy)methyl)-6-methylhept-2-en-2-yl)stannane (357-(E,β))

Compound **357-(E,β)** (189 mg, 0.32 mmol, 96%, $E,\beta/E,\alpha = 96:4$) was obtained as a pale yellow oil following procedure **GP22**, from previously described **279** (100 mg, 0.33 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/toluene 7:3).

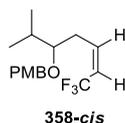
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.24 (t, $J = 7.0$ Hz, $J^{\text{H-}^{117}\text{Sn}} = 56.3$ Hz, $J^{\text{H-}^{119}\text{Sn}} = 57.3$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.92 (septet, $J = 6.8, 5.3$ Hz, 1H), 1.61-1.45 (6H), 1.41-1.26 (6H), 1.04-0.87 (21H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 149.1 (q, $J = 7.8$ Hz), 134.2 (q, $J = 33.2$ Hz), 130.9, 129.2 (2C), 127.1 (q, $J = 274.7$ Hz), 113.7 (2C), 88.3, 71.3, 55.2, 32.0 ($J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 34.6$ Hz), 31.0, 28.7 ($J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 19.8$ Hz, 3C), 27.2 ($J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 60.7$ Hz, 3C), 18.3, 17.8, 13.6 (3C), 10.2 ($J^{\text{C-}^{117}\text{Sn}} = 344.7$ Hz, $J^{\text{C-}^{119}\text{Sn}} = 352.5$ Hz, 3C). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -48.1 (br s, $J^{\text{F-}^{117}\text{Sn}} = J^{\text{F-}^{119}\text{Sn}} = 20.6$ Hz, 3F).



(E)-Tributyl(1,1,1-trifluoro-5-((4-methoxyphenoxy)methyl)-6-methylhept-2-en-3-yl)stannane (357-(E,α))

Compound **357-(E,α)** (41 mg, 0.069 mmol, 21%) was obtained as a pale yellow oil following procedure **GP22**, from previously described **279** (100 mg, 0.33 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/toluene 7:3). In contrast to procedure **GP22**, the reaction was performed at 66 °C, and led to a mixture $E,\beta/E,\alpha = 73:27$. Compound **357-(E,β)** (115 mg, 0.19 mmol, 58%) was also isolated.

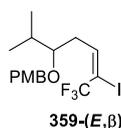
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.75 (q, *J* = 8.6 Hz, *J*_{H-¹¹⁷Sn} = 61.4 Hz, *J*_{H-¹¹⁹Sn} = 62.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.54-1.40 (6H), 1.38-1.25 (6H), 1.00-0.85 (21H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 161.8 (q, *J* = 4.9 Hz), 158.9, 131.1, 128.8 (2C), 127.1 (q, *J* = 31.1 Hz), 121.9 (q, *J* = 276.5 Hz), 113.5 (2C), 84.1, 70.9, 55.2, 30.1 (*J*_{C-¹¹⁷Sn} = *J*_{C-¹¹⁹Sn} = 21.9 Hz), 30.3, 28.9 (*J*_{C-¹¹⁷Sn} = *J*_{C-¹¹⁹Sn} = 19.8 Hz, 3C), 27.3 (*J*_{C-¹¹⁷Sn} = *J*_{C-¹¹⁹Sn} = 60.7 Hz, 3C), 17.7, 17.5, 13.6 (3C), 10.4 (*J*_{C-¹¹⁷Sn} = 332.0 Hz, *J*_{C-¹¹⁹Sn} = 339.1 Hz, 3C). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ -52.5 (d, *J* = 8.6 Hz, 3F).



(Z)-1-Methoxy-4-((6,6,6-trifluoro-2-isopropylhex-4-en-1-yl)oxy)benzene (358-cis)

To a stirred solution of vinyl-stannane **357-(E,β)** (60 mg, 0.10 mmol) in DCM (1.3 mL), was added *p*-TsOH•H₂O (28.9 mg, 0.15 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. After completion of the reaction, an aqueous saturated NaHCO₃ solution was added and the resulting mixture was extracted with DCM (three times). The combined organic layers were washed with water, dried of MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 95:5) to afford **358-cis** (19.6 mg, 0.065 mmol, 65%) as a colorless oil.

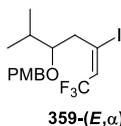
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.15 (dt, *J* = 11.9, 7.5 Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ -53.8 (d, *J* = 8.6 Hz, 3F).



(E)-1-Methoxy-4-(((7,7,7-trifluoro-6-iodo-2-methylhept-5-en-3-yl)oxy)methyl)benzene (359-(E,β))

Compound **359-(E,β)** (613 mg, 1.43 mmol, 94%) was obtained as a pale yellow oil following procedure **GP23**, from previously described **357-(E,β)** (900 mg, 1.52 mmol), after purification by chromatography (cyclohexane/toluene 7:3).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 1.90 (septet, *J* = 6.7, 5.2 Hz, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 159.3, 150.3 (q, *J* = 3.3 Hz), 130.4, 129.4 (2C), 121.0 (q, *J* = 274.1 Hz), 113.9 (2C), 82.1, 81.3 (q, *J* = 36.0 Hz), 71.5, 55.3, 32.9, 30.9, 18.4, 17.6. **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ -52.6 (br s, 3F).



(E)-1-Methoxy-4-(((7,7,7-trifluoro-5-iodo-2-methylhept-5-en-3-yl)oxy)methyl)benzene (359-(E,α))

Compound **359-(E,α)** (4.7 mg, 0.011 mmol, 18%) was obtained as a pale yellow oil following procedure **GP23**, from previously described **357-(E,α)** (37.2 mg, 0.063 mmol), after purification by

chromatography (cyclohexane/toluene 7:3). Due to the minute amount of product obtained, no clean ^{13}C NMR could be obtained.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.57 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.91 (septet, $J = 6.7, 5.3$ Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -55.4 (d, $J = 8.5$ Hz, 3F).



(S)-Methyl 5-((4-methoxybenzyl)oxy)-6-methylheptanoate (380)

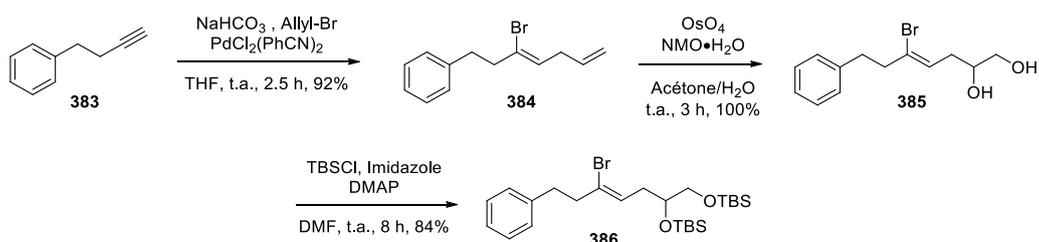
53³⁷³ (50 mg, 0.119 mmol) was dissolved in a mixture 15:1 of benzene (0.45 mL, freshly distilled) and DMF (0.03 mL, freshly distilled). The resulting mixture was cannulated into active ZnCu couple^{333,334} (40 mg, freshly prepared), under a nitrogen atmosphere, and the resulting suspension was heated to 55 °C for 1 h. After cooling to room temperature, aqueous saturated NH_4Cl solution and EtOAc were added to the reaction mixture and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (twice), and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was then purified by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1) to give **380** (18.5 mg, 0.063 mmol, 53%) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.47 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

4.2 Trifluoromethylation of Z-vinyl halide

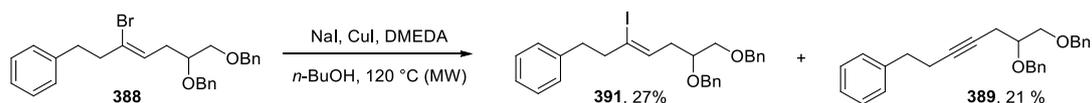
4.2.1 Synthesis of Z-vinyl-halide

General procedure 24 (GP24) : vinylic Finkelstein reaction of vinyl bromides³⁴⁰ : A microwave vial charged with CuI (28.5 mg, 0.15 mmol) and NaI (112 mg, 0.75 mmol), was evacuated and backfilled with nitrogen (twice). DMEDA (32.3 μL , 0.30 mmol), vinyl bromide (0.5 mmol) and dry *n*-BuOH (0.5 mL, 1 M) were added under nitrogen atmosphere. The microwave vial was sealed and the reaction mixture was heated at 120 °C under microwave irradiation for 2 h. The resulting tan suspension was allowed to cool to room temperature, filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified chromatography to afford the desired vinyl iodide.



reaction mixture was heated to 45 °C and stirred for 15 h. After completion of the reaction, an aqueous saturated NH₄Cl solution was added to the reaction mixture which was extracted with EtOAc (three times). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (toluene 100%) to afford **388** (445 mg, 0.95 mmol, 44%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.17 (12H), 7.15-7.07 (3H), 5.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H).



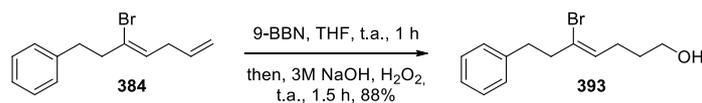
[(*Z*)-6,7-bis(Benzyloxy)-3-iodohept-3-en-1-yl]benzene (**391**)

Compounds **391** (95 mg, 0.186 mmol, 27%) and **389** (50.4 mg, 0.145 mmol, 21%) were obtained as colorless oils following procedure **GP24**, from previously described **388** (320 mg, 0.69 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/EtOAc 9:1). These products were obtained during the optimization of the vinylic Finkelstein reaction with CuI (1 eq.) and DMEDA (2 eq.).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.16 (12H), 7.14-7.07 (3H), 5.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.77-2.65 (4H), 2.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H).

[6,7-bis(Benzyloxy)hept-3-yn-1-yl]benzene (**389**)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.18 (12H), 7.16-7.10 (3H), 4.58 (br s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.43-2.33 (4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.8, 138.5, 138.3, 128.4 (2C), 128.3 (4C), 127.7 (2C), 127.6 (2C), 127.5 (3C), 126.1 (2C), 81.2, 77.0, 76.8, 73.3, 71.7, 71.5, 35.3, 21.7, 20.9.

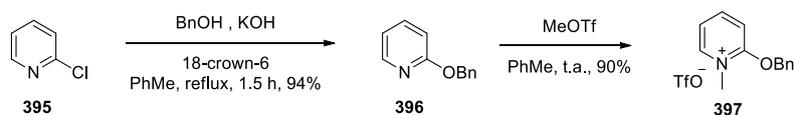


(*Z*)-5-Bromo-7-phenylhept-4-en-1-ol³⁴¹ (**393**)

To a stirred solution of **384** (1.2 g, 4.78 mmol) in dry THF (10.8 mL), under nitrogen, was added 9-BBN (21 mL, 10.5 mmol, 2.2 eq., 0.5 M in THF) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. After completion of the reaction, the reaction mixture was cooled to 0 °C and an aqueous NaOH solution (3 M, 4.8 mL) was added very slowly followed by H₂O₂ (30 % in water, 4.8 mL). The mixture was then warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. The reaction mixture was then diluted with H₂O, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (three times). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 100:0 to 90:10) to afford **393** (1.13 g, 4.2 mmol, 88%) as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.26 (2H), 7.24-7.15 (3H), 5.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.22 (dt ap. q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.59 (tt ap. quin, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.35 (br s, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.6, 128.7, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 127.8, 126.0, 62.0, 43.4, 34.5,

31.2, 27.6. HRMS-APCI calculated for $C_{13}H_{17}NaBrO$: m/z 293.0336 ($[M+Na]^+$), found : m/z 293.0326 ($[M+Na]^+$).



2-(Benzyloxy)pyridine³⁴² (**396**)

To a stirred solution of benzyl alcohol (2.4 mL, 23.12 mmol) in dry toluene (47 mL) under a nitrogen atmosphere, were added 2-chloropyridine **395** (3.47 mL, 37.0 mmol, 1.6 eq.), KOH (4.15 g, 74 mmol, 3.2 eq.) and 18-crown-6 (305 mg, 1.15 mmol, 5 mol%). The resulting mixture was heated at reflux for 1.5 h with azeotropic removal of water (Dean-Stark trap). The reaction mixture was then cooled down to room temperature and partitioned between EtOAc and water. The organic extracts were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 100:0 to 90:10) to afford **396** (4.04 g, 21.8 mmol, 94%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (ddd, $J = 5.0, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (2H), 7.43-7.21 (3H), 6.90 (ddd, $J = 7.1, 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.83 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H).

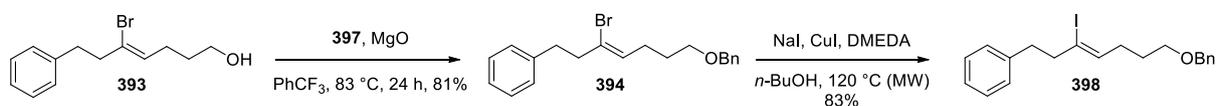
The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁴²

2-(Benzyloxy)-1-methylpyridin-1-ium trifluoromethanesulfonate³⁴² (**397**)

To a stirred solution of **396** (2.0 g, 10.8 mmol) in dry toluene (10.8 mL), under nitrogen atmosphere, was added methyl trifluoromethanesulfonate (1.28 mL, 11.3 mmol, 1.05 eq.) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, which resulted in the formation of a white crystalline precipitate. After stirring for 2 h, the resulting solid was filtered, washed with toluene (twice) and dried under vacuum to afford **397** (3.4 g, 9.73 mmol, 90%) as a white solid.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.34 (ap. t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.55-7.38 (6H), 5.56 (s, 2H), 4.09 (s, 3H).

The spectral data are in agreement with those reported in the literature.³⁴²



(Z)-(7-(Benzyloxy)-3-bromohept-3-en-1-yl)benzene³⁴² (**394**)

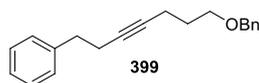
A round bottom flask equipped with a condenser was charged with **393** (400 mg, 1.49 mmol), pyridinium salt **397** (1.3 g, 3.72 mmol, 2.5 eq.), MgO (149 mg, 3.72 mmol, 2.5 eq., previously flame dried) and benzotrifluoride (3.76 mL), under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was heated at 83 °C for a day, then cooled down to room temperature, filtered through a celite pad and washed with DCM. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/EtOAc 95:5). The purified product was then distilled (125 °C, 0.1 mbar, to remove dibenzylether contaminant) to provide **394** (430 mg, 1.20 mmol, 81%) as a pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.24 (7H), 7.23-7.15 (3H), 5.55 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.41 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.23 (dt ap. q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.66 (tt ap. quin, $J = 7.3$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.7, 138.6, 128.8, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.5 (2C), 126.0, 72.9, 69.5, 43.5, 34.6, 28.5, 28.0. **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NaBrO}$: m/z 383.0806 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 383.0792 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(Z)-(7-(Benzyloxy)-3-iodohept-3-en-1-yl)benzene (398)

Compounds **398** (140 mg, 0.35 mmol, 83%) was obtained as a colorless oil following procedure **GP24**, from previously described **394** (150 mg, 0.42 mmol), after purification by preparative TLC (cyclohexane/DCM 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.25 (7H), 7.23-7.16 (3H), 5.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.41 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.87-2.73 (4H), 2.19 (dt ap. q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.66 (tt ap. quin, $J = 6.6$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 138.5, 135.1, 128.7 (2C), 128.3 (2C), 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 126.0, 108.5, 72.9, 69.4, 47.1, 35.7, 33.1, 28.3. **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NaIO}$: m/z 429.1686 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), found : m/z 429.0681 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

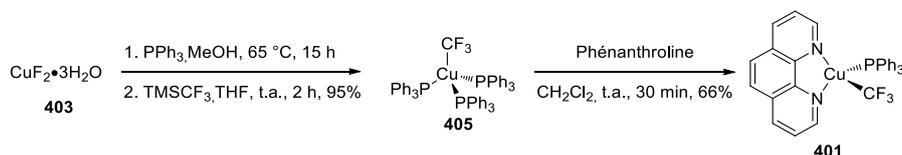


(7-(Benzyloxy)hept-3-yn-1-yl)benzene (399)

This product is a recurrent by-product isolated in the vinylic Finkelstein reaction and in different attempts of trifluoromethylation of vinyl iodide **398**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.26 (7H), 7.25-7.19 (3H), 4.51 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.79 (tt ap. quin, $J = 6.6$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.0, 138.6, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.3 (2C), 127.6 (2C), 127.5, 126.1, 80.2, 79.8, 72.9, 68.9, 35.5, 29.1, 20.9, 15.6. **HRMS-APCI** calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}$: m/z 279.1743 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), found : m/z 279.1740 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4.2.2 Synthesis of trifluoromethylated copper complex and trifluoromethylation of Z-vinyl halide



(Ph_3P) $_3\text{CuCF}_3$ ³⁰² (405)

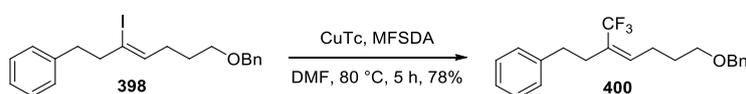
A mixture of $\text{CuF}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **403** (2 g, 12.85 mmol) and PPh_3 (13.58 g, 51.76 mmol, 4.03 eq.) in MeOH (303 mL) was stirred under reflux in air until most of the copper salt had dissolved (16 h). After the minute residual solids were filtered off, the filtrate containing $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Cu}(\text{F})] \cdot 2\text{MeOH}$ and Ph_3PO was evaporated to dryness. The pale yellow solid residue was dried under vacuum (0.3 mbar) for 15 h and then, treated with dry THF (24 mL) and TMSCF_3 (7.60 mL, 51.40 mmol, 4 eq.) under nitrogen atmosphere. After the mixture was stirred for 2 h, the white solid was quickly separated by filtration in air, washed with dry THF (3×6 ml), then with excess hexane, and dried under vacuum to afford **405** (11.20 g, 12.18 mmol, 95%).

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂, 298 K) δ - 21.7 (br s, 3F), lit³⁰² : - 23.6 (s). **³¹P NMR (161 MHz, CD₂Cl₂, 298 K)** δ 1.7 (br s, 3P), lit³⁰² : 2.0 (br s).

[(Phen)Cu(PPh₃)(CF₃)]³⁰² (401)

To a stirred solution of **405** (1 g, 1.09 mmol) in dry DCM (8 mL) was added 1,10-phenanthroline (0.20 g, 1.09 mmol, 1 eq.) in dry DCM (2 mL). All solids dissolved quickly to produce a red-orange solution. After 30 min, dry Et₂O (5 mL) was added and the reaction mixture was cooled with an ice bath for 20 min to prompt crystallization of the product, followed by addition of another 5 mL of dry Et₂O. The solid was separated by filtration and washed several times with small volume of dry Et₂O, then dried under vacuum to afford **401** (413 mg, 0.72 mmol, 66%) as an orange solid.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 9.02 (br s, 2H) 8.50 (br s, 2H), 8.02 (br s, 2H), 7.69-7.42 (2H), 7.34-7.13 (15H). **¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂)** δ -23.0 (major, s, CuCF₃), - 30.4 (minor, s, [Cu(CF₃)₂]⁻), lit³⁰² : - 23.6 (major, s, CuCF₃), - 31.0 (minor, s, [Cu(CF₃)₂]⁻). **³¹P NMR (161 MHz, CD₂Cl₂)** δ - 0.96 (br s, 1P), lit³⁰² : 2.0 (br. s.).



(Z)-(7-(benzyloxy)-3-(trifluoromethyl)hept-3-en-1-yl)benzene²⁷⁹ (400)

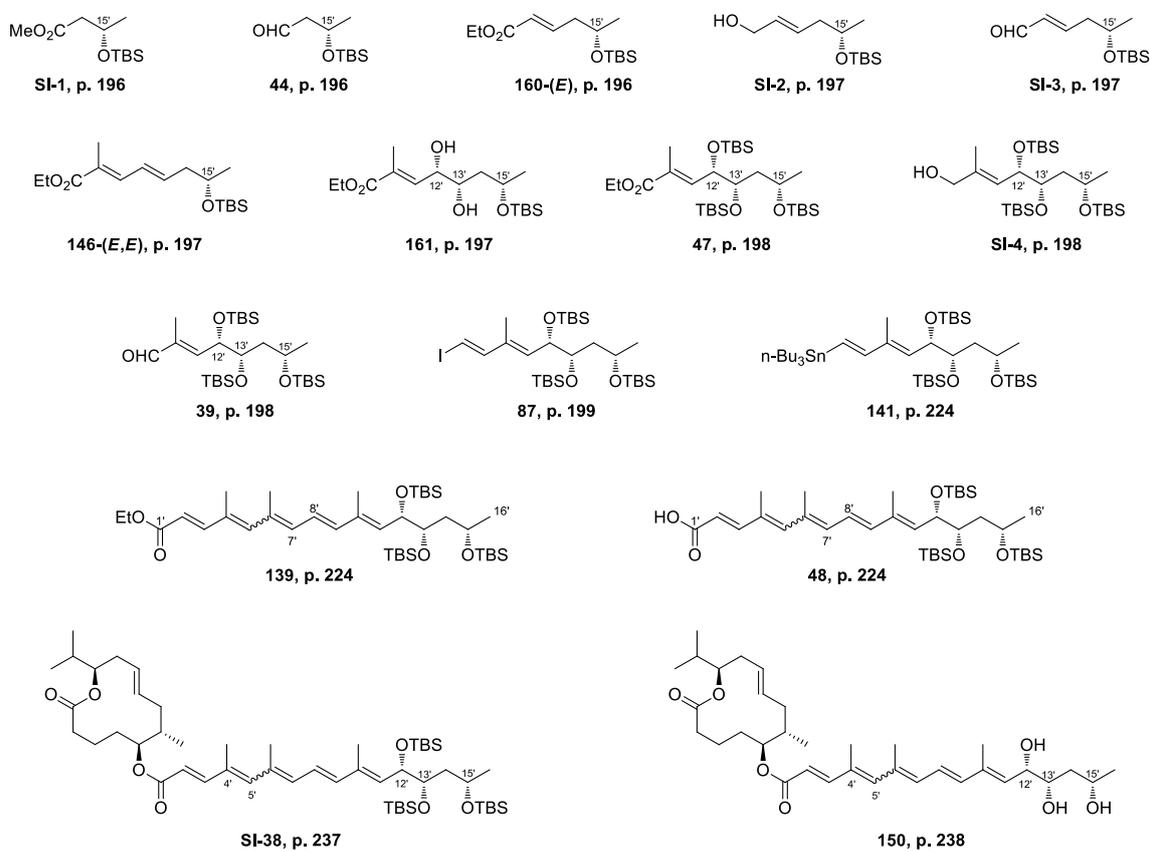
A dried schlenk tube was charged with **398** (100 mg, 0.25 mmol) in dry and deoxygenated DMF (2.46 mL). The reaction mixture was treated at room temperature with CuTC (46.90 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) followed by MFSDA (0.31 mL, 2.46 mmol, 10 eq.) and heated at 80 °C for 5 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, then diluted with Et₂O and H₂O. The separated organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was then purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/DCM 8:2) to afford **400** (67 mg, 0.19 mmol, 78%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.25 (7H), 7.24-7.14 (3H), 5.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.38-2.27 (m, 2H), 1.65 (tt ap. quin, *J* = 6.5 Hz, 2H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 140.8, 138.4, 138.0 (q, *J* = 3.5 Hz), 130.2 (q, *J* = 31.8 Hz), 128.6 (2C), 128.3 (4C), 127.6 (2C), 127.5, 126.1, 124.5 (q, *J* = 276.1 Hz), 72.9, 69.4, 35.1, 34.5 (q, *J* = 2.0 Hz), 29.3, 25.1. **¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃)** δ - 60.4 (br s, 3 F). **HRMS-APCI** calculated for C₂₁H₂₇F₃NO : *m/z* 366.2039 ([M+NH₄]⁺), found : *m/z* 366.2042 ([M+NH₄]⁺).

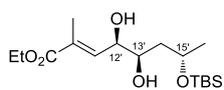
5. Summary of the synthesized compounds

5.1 Synthesis of simplified mycolactone analogues

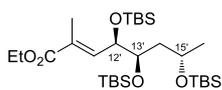
Synthesis of *syn*-C12',C13' mycolactone analogues (1/3)



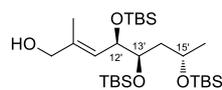
Synthesis of *syn*-C12',C13' mycolactone analogues (2/3)



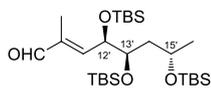
SI-5, p. 199



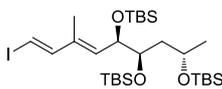
162, p. 199



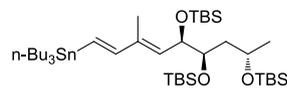
SI-6, p. 200



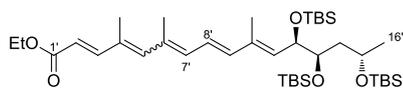
SI-7, p. 200



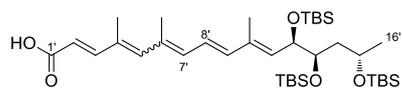
87b, p. 200



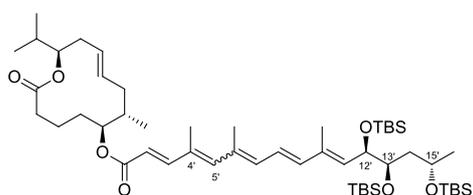
141b, p. 225



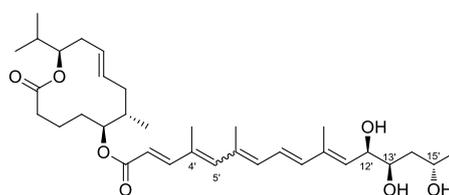
139b, p. 225



48b, p. 225

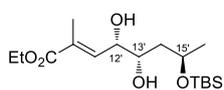


SI-38b, p. 238

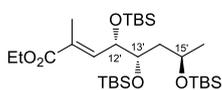


150b, p. 239

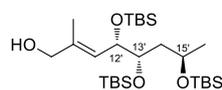
Synthesis of *ent*-C12',C13' mycolactone analogues (3/3)



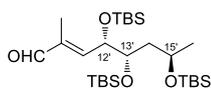
ent-SI-5, p. 201



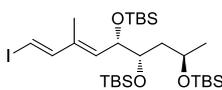
ent-162, p. 201



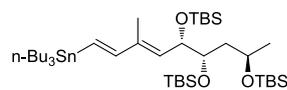
ent-SI-6, p. 201



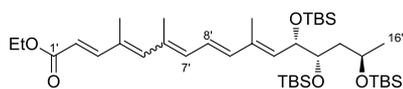
ent-SI-7, p. 201



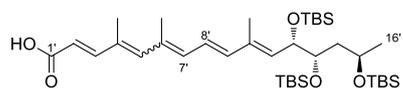
ent-87b, p. 201



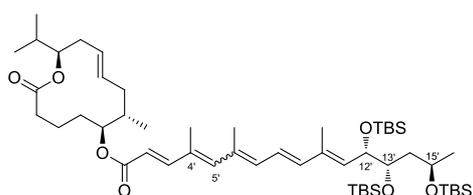
ent-141b, p. 226



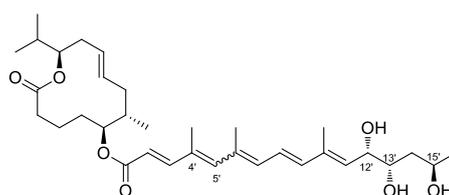
ent-139b, p. 226



ent-48b, p. 226

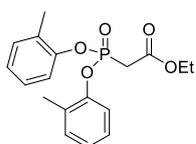


SI-38n, p. 239

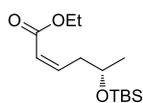


150n, p. 240

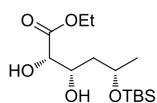
Synthesis of *anti*-C12',C13' mycolactone analogues (1/4)



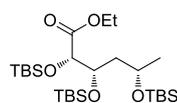
Ando's reagent, p. 202



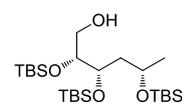
160-(Z), p. 203



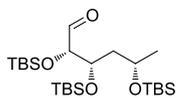
170, p. 203



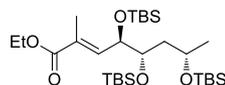
SI-8, p. 203



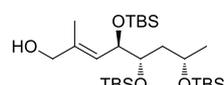
SI-9, p. 203



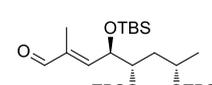
SI-10, p. 204



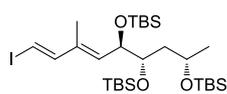
172, p. 204



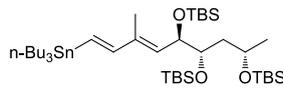
SI-11, p. 204



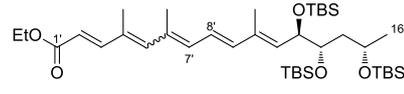
SI-12, p. 204



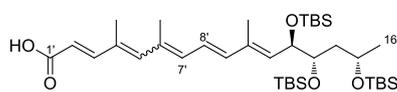
87c, p. 205



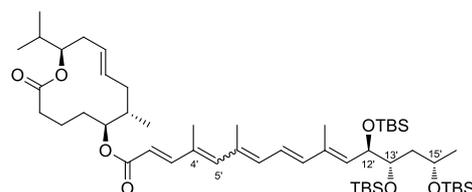
141c, p. 227



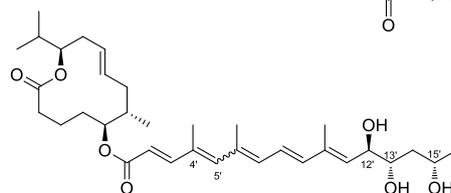
139c, p. 227



48c, p. 227

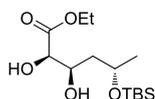


SI-38c, p. 240

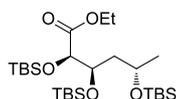


150c, p. 241

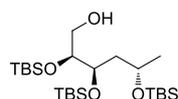
Synthesis of *anti*-C12',C13' mycolactone analogues (2/4)



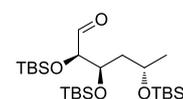
171, p. 205



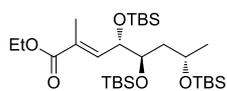
SI-13, p. 205



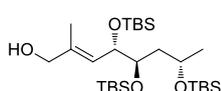
SI-14, p. 206



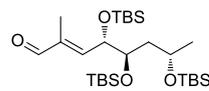
SI-15, p. 206



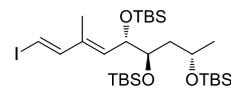
SI-16, p. 206



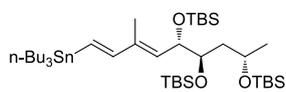
SI-17, p. 206



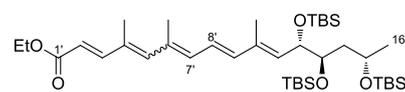
SI-18, p. 207



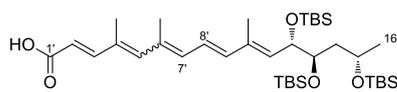
87d, p. 207



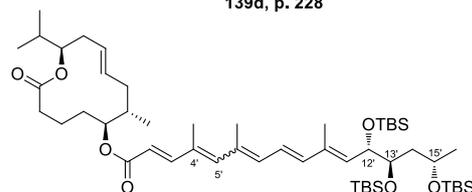
141d, p. 228



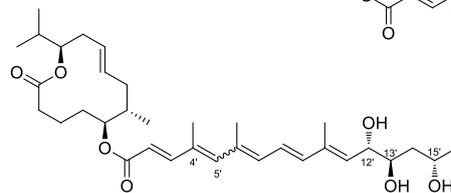
139d, p. 228



48d, p. 228

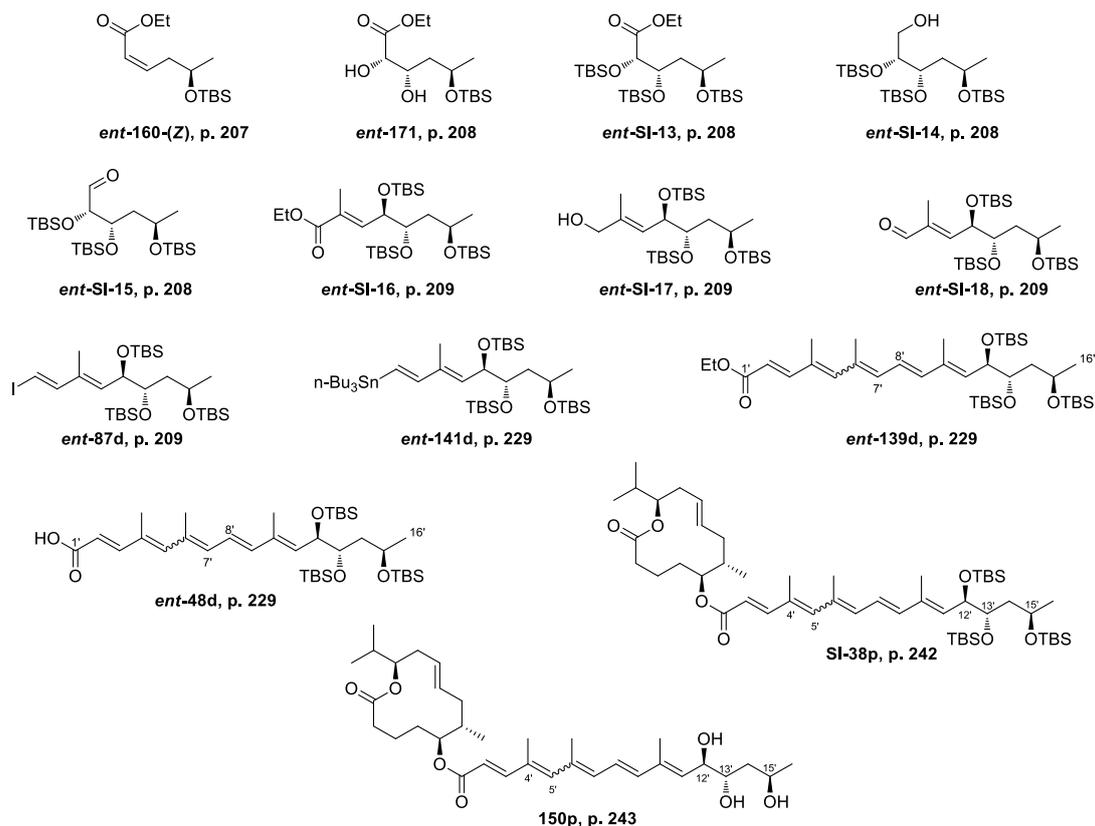


SI-38d, p. 241

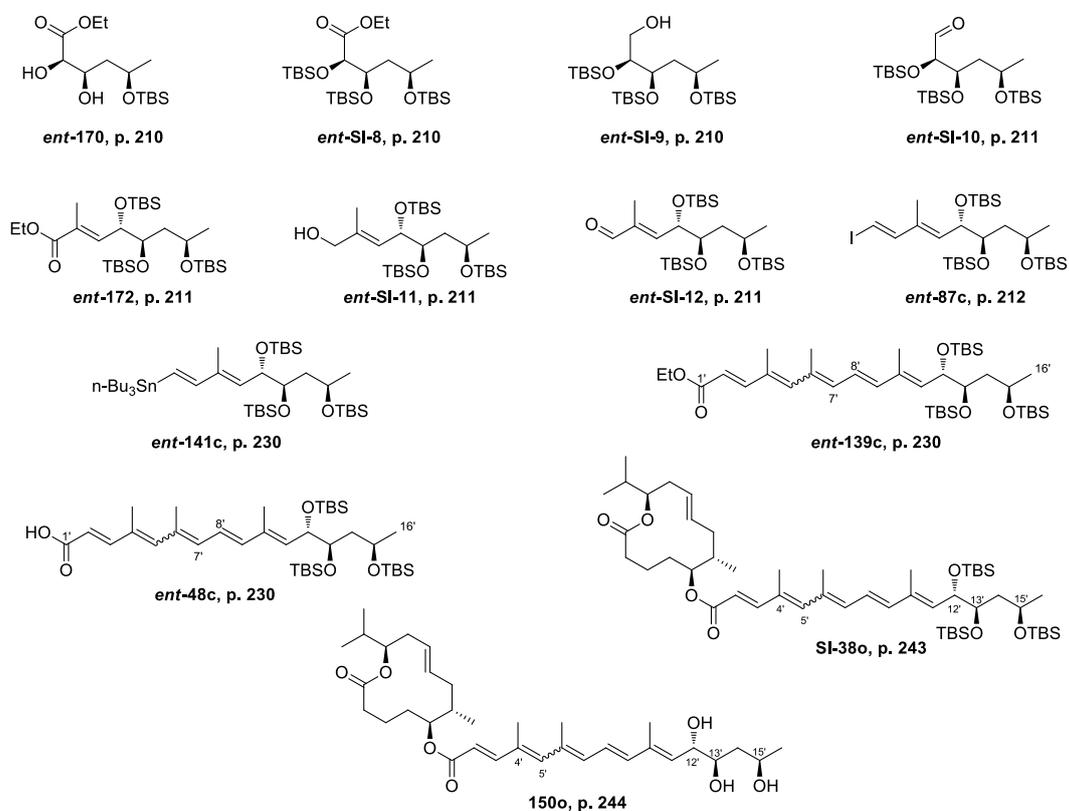


150d, p. 242

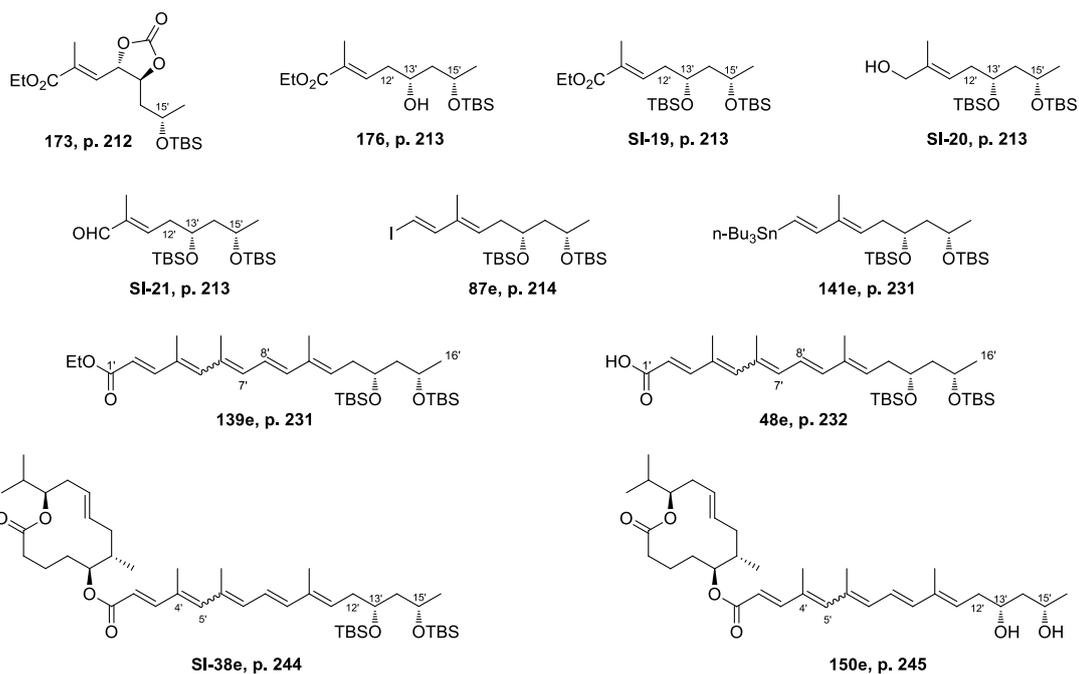
Synthesis of *anti*-C12',C13' mycolactone analogues (3/4)



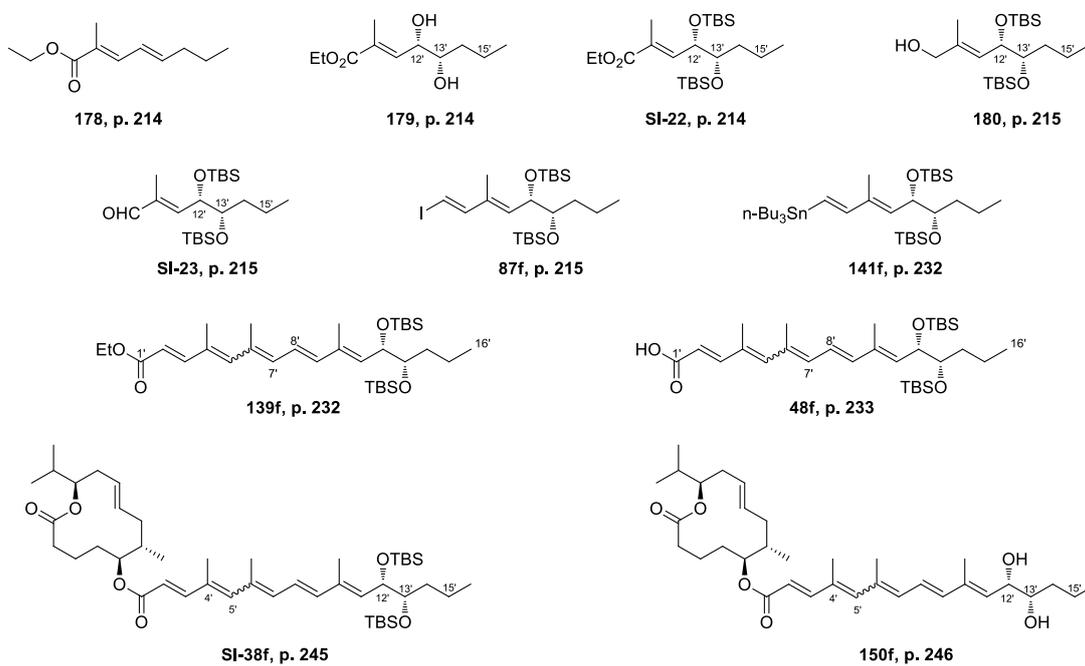
Synthesis of *anti*-C12',C13' mycolactone analogues (4/4)



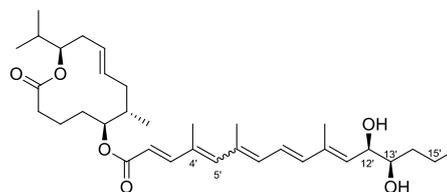
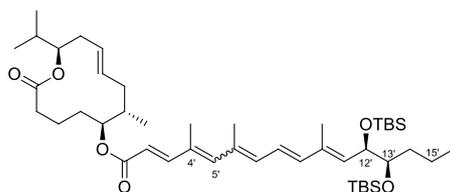
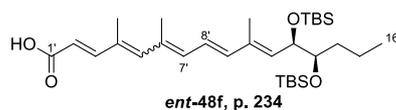
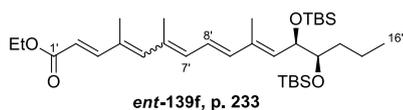
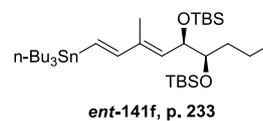
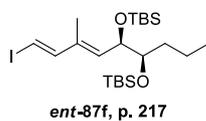
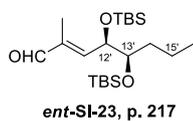
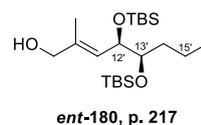
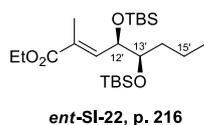
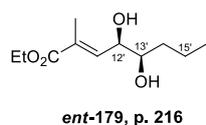
Synthesis of monodeoxy mycolactone analogues (1/3)



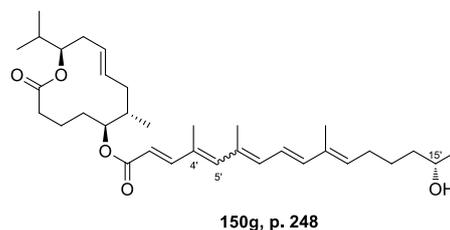
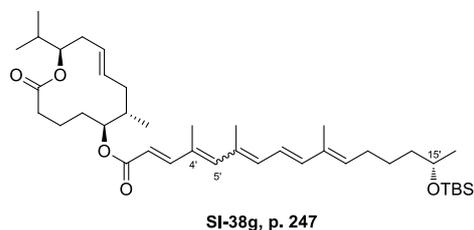
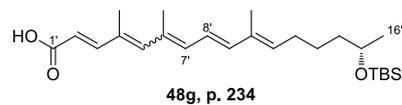
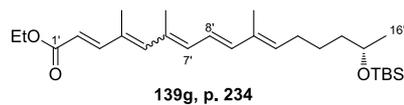
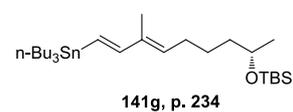
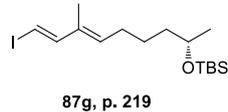
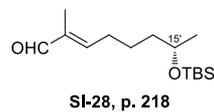
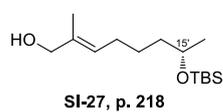
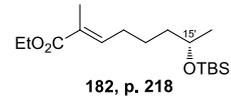
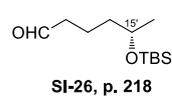
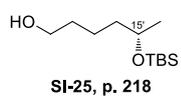
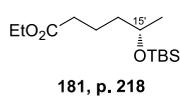
Synthesis of monodeoxy mycolactone analogues (2/3)



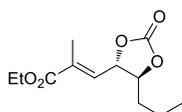
Synthesis of monodeoxy mycolactone analogues (3/3)



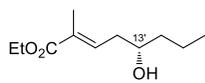
Synthesis of dideoxy mycolactone analogues (1/3)



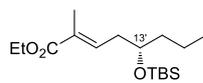
Synthesis of dideoxy mycolactone analogues (2/3)



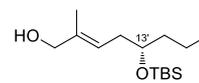
SI-29, p. 219



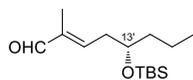
183, p. 219



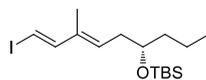
SI-30, p. 220



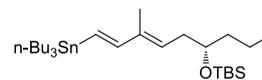
184, p. 220



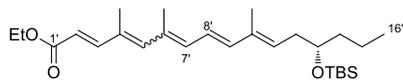
SI-31, p. 220



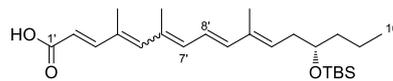
87h, p. 220



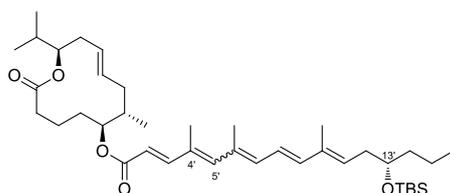
141h, p. 235



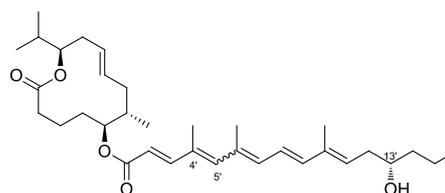
139h, p. 235



48h, p. 235

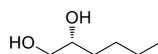


SI-38h, p. 248

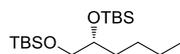


150h, p. 249

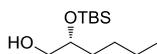
Synthesis of dideoxy mycolactone analogues (3/3)



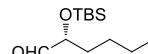
SI-34, p. 221



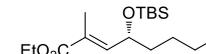
185, p. 221



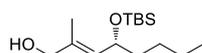
186, p. 222



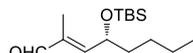
SI-35, p. 222



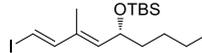
187, p. 222



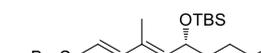
SI-36, p. 222



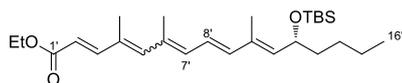
SI-37, p. 222



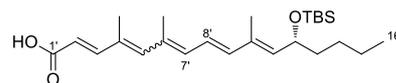
87i, p. 223



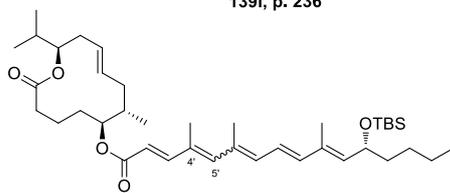
141i, p. 236



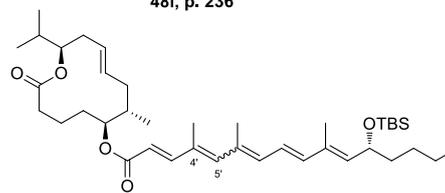
139i, p. 236



48i, p. 236



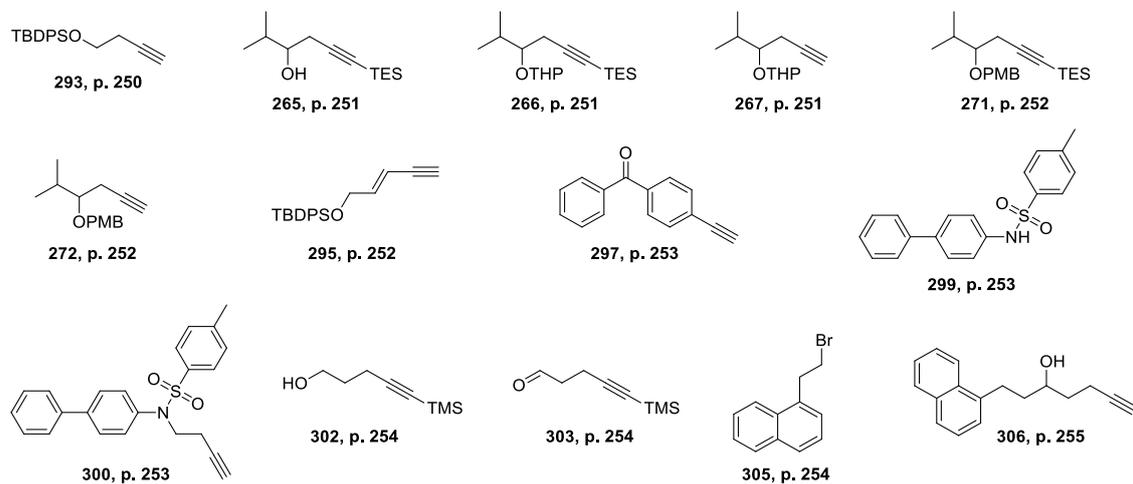
SI-38i, p. 249



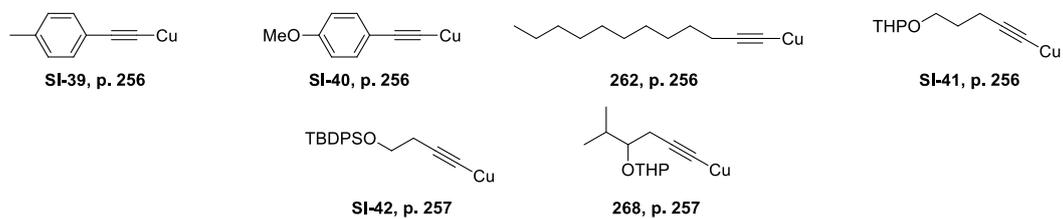
150i, p. 250

5.2 Synthesis of trifluoromethylated alkynes and allenes

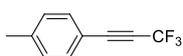
Synthesis of terminal alkynes



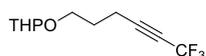
Synthesized copper acetylides



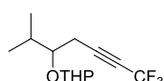
Synthesized trifluoromethylated alkynes



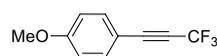
257, p. 257



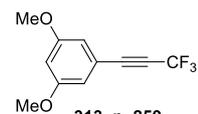
260, p. 257



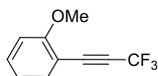
269, p. 258



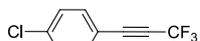
258, p. 259



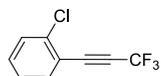
313, p. 259



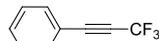
314, p. 260



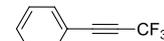
244, p. 261



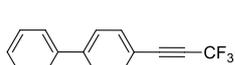
315, p. 261



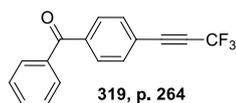
316, p. 262



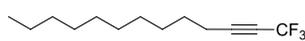
317, p. 263



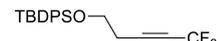
318, p. 264



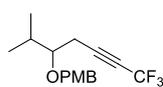
319, p. 264



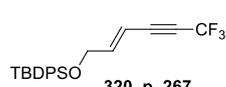
259, p. 265



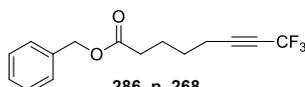
261, p. 266



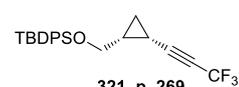
279, p. 267



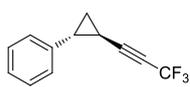
320, p. 267



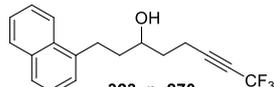
286, p. 268



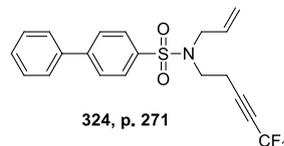
321, p. 269



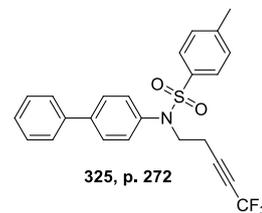
322, p. 269



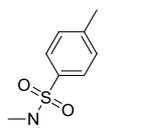
323, p. 270



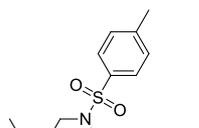
324, p. 271



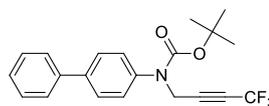
325, p. 272



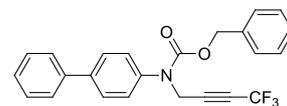
SI-68, p. 272



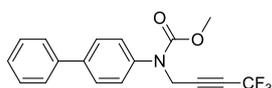
SI-70, p. 273



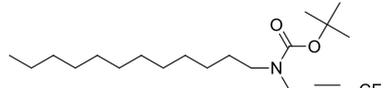
335, p. 275



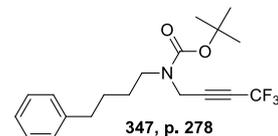
339, p. 276



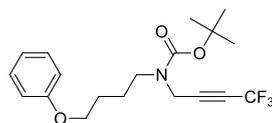
340, p. 276



346, p. 277

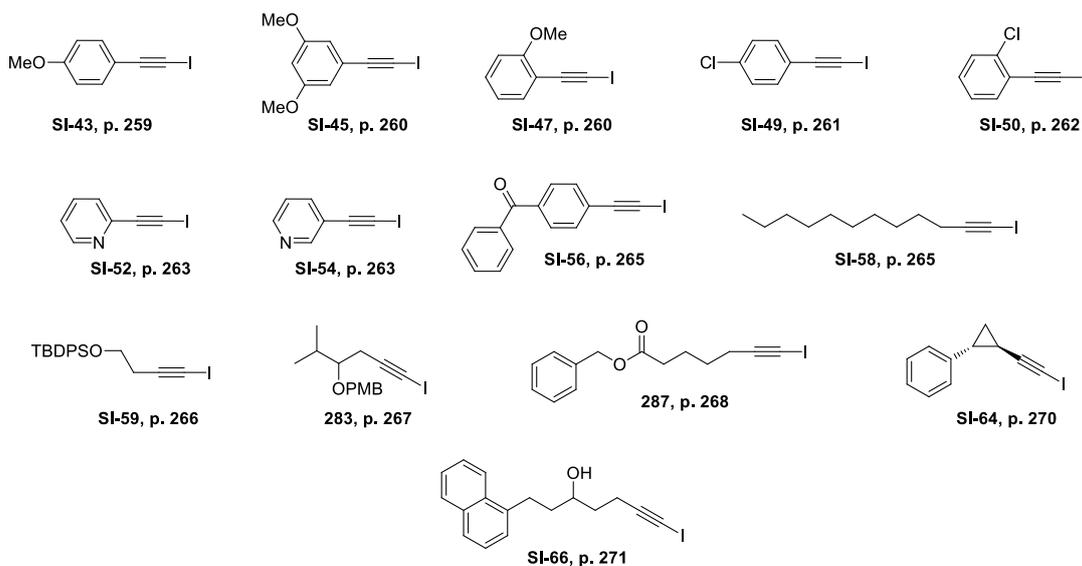


347, p. 278

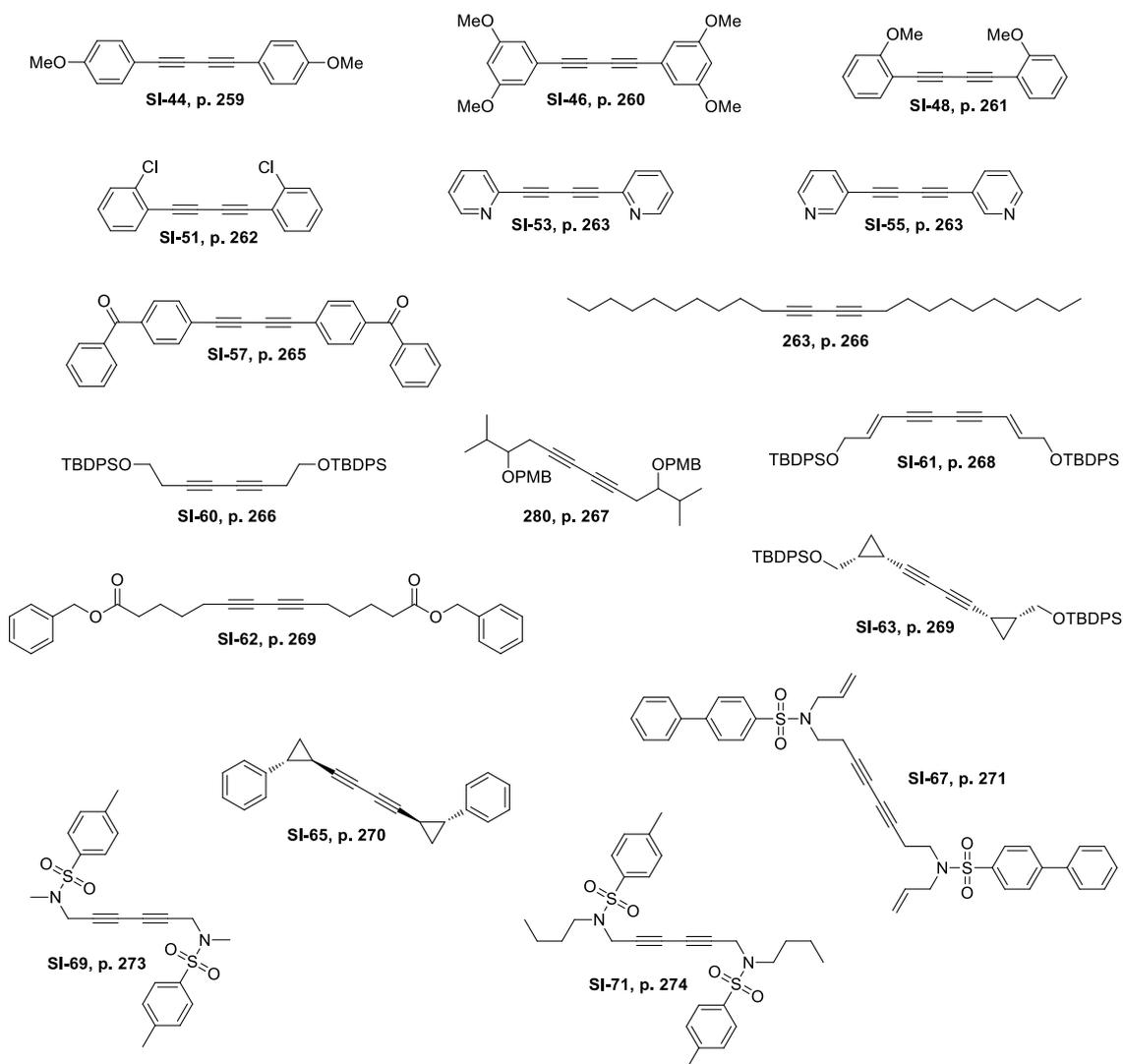


348, p. 278

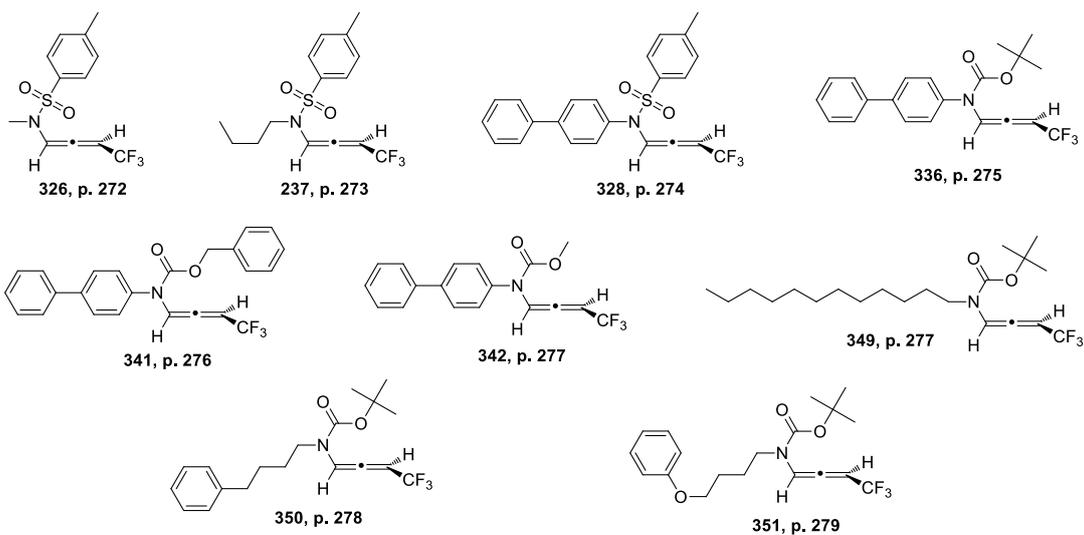
Synthesized iodinated alkynes



Synthesized diynes

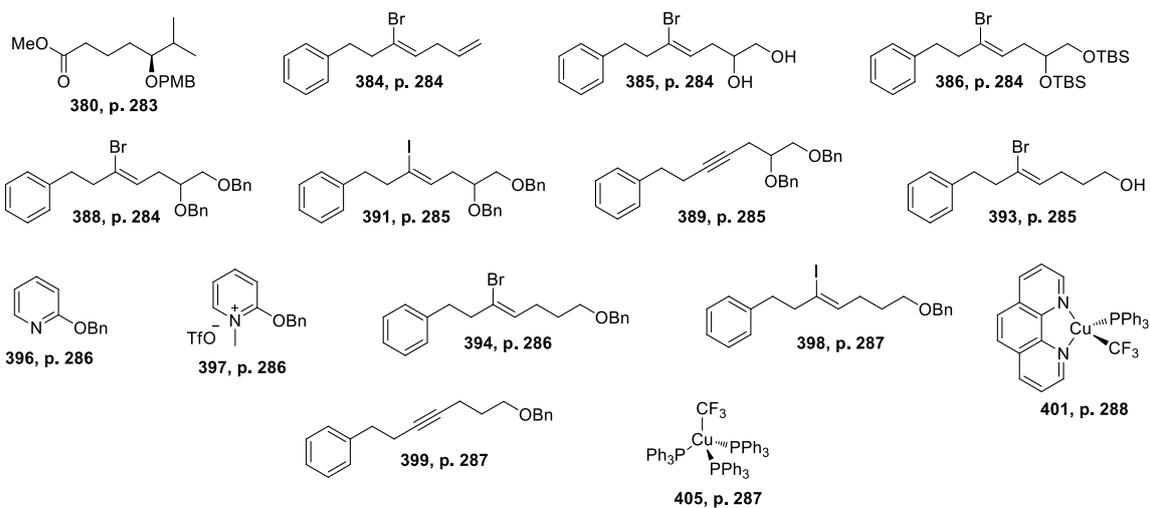


Synthesized trifluoromethylated allenamides

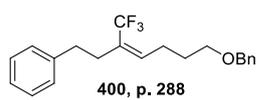
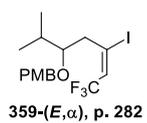
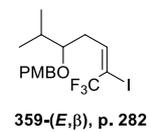
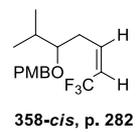
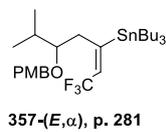
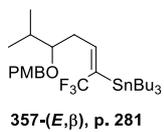
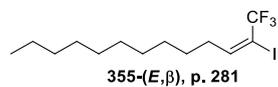
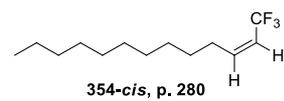
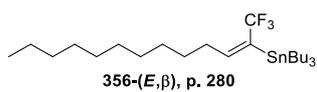
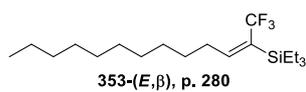


5.3 Towards the synthesis of trifluoromethylated alkenes

Synthesis of vinyl halides and other compounds



Synthesized trifluoromethylated alkenes



Références

- ¹ P. MacCallum, J. C. Tolhurst, G. Buckle and H. A. Sissons, *J. Pathol. Bacteriol.*, **1948**, *60*, 93.
- ² D. G. Alsop, *Aust. Nz. J. Surg.*, **1972**, *41*, 317.
- ³ (a) F. Fenner, *Med. J. Aust.*, **1950**, *2*, 813. (b) F. Fenner, *Am. Rev. Tuberc.*, **1956**, *73*, 650.
- ⁴ (a) P. G. Janssens, M. J. Quertinmont, J. Sieniawski and F. Gatti, *Trop. Geogr. Med.*, **1959**, *11*, 293. (b) H. F. Lunn, D. H. Connor, N. E. Wilks, G. R. Barnley, F. Kamunvi, J. K. Clancey and J. D. Bee, *East Afr. Med. J.*, **1965**, *42*, 275. (c) J. K. Clancey, O. G. Dodge, H. F. Lunn and M. L. Oduori, *Lancet*, **1961**, *278*, 951. (d) D. H. Connor and H. F. Lunn, *Arch. Pathol.*, **1966**, *81*, 183. (e) D. H. Connor and H. F. Lunn, *Int. J. Leprosy*, **1965**, *33*, 698.
- ⁵ (a) J. A. Grant, *A walk across Africa or domestic scenes from my Nile journal*; William Blackwood and sons, Edinburgh and London, 1864. Accès le 5 mai 2014 : <http://archive.org/stream/awalkacrossafri00grangoog#page/n0/mode/2up>. (b) see pp. 151–152.
- ⁶ A. Cook, Mengo Hospital Notes, 1897, Makerere Medical School Library, Kampala, Uganda, cité dans *Brit. Med. J.*, **1970**, *2*, 378.
- ⁷ (a) J. Clancey, R. Dodge and H. F. Lunn, *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **1962**, *42*, 585; (b) O. G. Dodge and H. F. Lunn, *J. Trop. Med. Hyg.*, **1962**, *65*, 139.
- ⁸ Site web de l'OMS, *ulcère de Buruli*, accès le 5 mai 2014, <http://www.who.int/buruli/en/>.
- ⁹ A.-C. Chany, C. Tresse, V. Casarotto, N. Blanchard, *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*, 1527.
- ¹⁰ Site web de l'OMS, Guidance on sampling techniques for laboratory-confirmation of *Mycobacterium ulcerans* infection (Buruli ulcer disease), accès le 5 mai 2014, http://www.who.int/buruli/Guidance_sampling_techniques_MU_infection.pdf?ua=1.
- ¹¹ Site web de l'OMS, Treatment of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): guidance for health workers, accès 5 mai 2014, http://www.who.int/iris/bitstream/10665/77771/1/9789241503402_eng.pdf.
- ¹² D. S. Walsh, F. Portaels and W. M. Meyers, *Clin. Microbiol. Newsl.*, **2009**, *31*, 119.
- ¹³ (a) M. Goto, K. Nakanaga, T. Aung, T. Hamada, N. Yamada, M. Nomoto, S. Kitajima, N. Ishii, S. Yonezawa, H. Saito, *Am. J. Pathol.*, **2006**, *168*, 805. (b) D. E. Ellen, Y. Stienstra, M. A. Teelken, P. U. Dijkstra, W. T. A. van der Graaf and T. S. van der Werf, *Trop. Med. Int. Health*, **2003**, *8*, 90.
- ¹⁴ K. Asiedu and S. Etuaful, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **1998**, *59*, 1015.
- ¹⁵ (a) K. H. Herbinger, O. Adjei, N. Y. Awua-Boateng, W. A. Nienhuis, L. Kunaa, V. Siegmund, J. Nitschke, W. Thompson, E. Klutse, P. Agbenorku, A. Schipf, S. Reu, P. Racz, B. Fleischer, M. Beissner, E. Fleischmann, K. Helfrich, T. S. van der Werf, T. Loscher and G. Bretzel, *Clin. Infect. Dis.*, **2009**, *48*, 1055. (b) Pour un exemple plus ancien, voir : F. Portaels, J. Agular, K. Fissette, P. A. Fonteyne, H. De Beenhouwer, P. de Rijk, A. Guédénon, R. Lemans, C. Steunou, C. Zinsou, J. M. Dumonceau, W. M. Meyers, *J. Clin. Microbiol.*, **1997**, *35*, 1097. (c) K. J. Williams, C. L. Ling, C. Jenkins, S. H. Gillespie and T. D. McHugh, *J. Med. Microbiol.*, **2007**, *56*, 598. (d) V. Siegmund, O. Adjei, J. Nitschke, W. Thompson, E. Klutse, K. H. Herbinger, R. Thompson, F. van Vloten, P. Racz, B. Fleischer, T. Loescher and G. Bretzel, *Clin. Infect. Dis.*, **2007**, *45*, 68.
- ¹⁶ T. Stinear, B. C. Ross, J. K. Davies, L. Marino, R. M. RobinsBrowne, F. Oppedisano, A. Sievers and P. D. R. Johnson, *J. Clin. Microbiol.*, **1999**, *37*, 1018.
- ¹⁷ (a) D. de Souza, C. Quaye, L. Mosi, P. Addo and D. Boakye, *BMC Infect. Dis.*, **2012**, *12*, 8; (b) A. Ablordey, D. A. Amisah, I. F. Aboagye, B. Hatano, T. Yamazaki, T. Sata, K. Ishikawa and H. Katano, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2012**, *6*, e1590.
- ¹⁸ T. Spangenberg, Y. Kishi, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 1410.
- ¹⁹ (a) K. Nakanaga, Y. Hoshino, R. R. Yotsu, M. Makino and N. Ishii, *J. Dermatol.*, **2013**, *40*, 151. (b) G. Bretzel, V. Siegmund, J. Nitschke, K. H. Herbinger, W. Thompson, E. Klutse, K. Crofts, W. Massavon, S. Etuaful, R. Thompson, K. Asamoah-Opore, P. Racz, F. Vloten, C. Van Berberich, T. Kruppa, E. Ampadu, B. Fleischer and O. Adjei, *Trop. Med. Int. Health*, **2007**, *12*, 89. (c) V. Sizaire, F. Nackers, E. Comte and F. Portaels, *Lancet Infect. Dis.*, **2006**, *6*, 288. (d) P. D. R. Johnson, J. A. Hayman, T. Y. Quek, A. M. Janet, G. A. Jenkin, J. A. Buntine, E. Athan, M. Birrell, J. Graham and C. J. Lavender, *Med. J. Aust.*, **2007**, *186*, 64.
- ²⁰ M. Wansbrough-Jones, R. Phillips, *Lancet*, **2006**, *367*, 1849.
- ²¹ A. Yemoa, J. Gbenou, D. Affolabi, M. Moudachirou, A. Bigot, S. Anagonou, F. Portaels, J. Quetin-Leclercq, A. Martin, *Planta Med.*, **2011**, *77*, 641.
- ²² G. Trigo, T. G. Martins, A. G. Fraga, A. Longatto-Filho, A. G. Castro, J. Azeredo, J. Pedrosa, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2013**, *7*, e2183.

- ²³ (a) A. Chauty, M. F. Ardant, A. Adeye, H. Euverte, A. Guedenon, C. Johnson, J. Aubry, E. Nuermberger, J. Grosset, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2007**, *51*, 4029. (b) F. S. Sarfo, R. Phillips, K. Asiedu, E. Ampadu, N. Bobi, E. Adentwe, A. Lartey, I. Tetteh, M. Wansbrough-Jones, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2010**, *54*, 3678. (c) S. Etuaful, B. Carbonnelle, J. Grosset, S. Lucas, C. Horsfield, R. Phillips, A. Evans, D. Ofori-Adjei, E. Klutse, J. Owusu-Boaten, G. K. Amedofu, P. Awuah, E. Arnpadu, G. Amofah, K. Asiedu, A. Wansbrough-Jones, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2005**, *49*, 3182.
- ²⁴ F. S. Sarfo, P. J. Converse, D. V. Almeida, J. Zhang, C. Robinson, M. Wansbrough-Jones, J. H. Grosset, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2013**, *7*, e2101.
- ²⁵ A. Chauty, M. F. Ardant, L. Marsollier, G. Pluschke, J. Landier, A. Adeye, A. Goundote, J. Cottin, T. Ladikpo, T. Ruf, B. H. Ji, *Clin. Infect. Dis.*, **2011**, *52*, 94.
- ²⁶ D. Almeida, P. J. Converse, Z. Ahmad, K. E. Dooley, E. L. Nuermberger, J. H. Grosset, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2011**, *5*, e933.
- ²⁷ (a) A. G. Fraga, T. G. Martins, E. Torrado, K. Huygen, F. Portaels, M. T. Silva, A. G. Castro, J. Pedrosa, *PLoS One*, **2012**, *7*, e33406. (b) P. J. Converse, D. V. Almeida, E. L. Nuermberger, J. H. Grosset, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2011**, *5*, e985. (c) F. Nackers, M. Dramaix, R. C. Johnson, C. Zinsou, A. Robert, E. D. Bakedano, J. R. Glynn, F. Portaels, R. Tonglet, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **2006**, *75*, 768. (d) F. Portaels, J. Aguiar, M. Debacker, A. Guedenon, C. Steunou, C. Zinsou, W. M. Meyers, *Infect. Immun.*, **2004**, *72*, 62.
- ²⁸ (a) The Uganda Buruli Group, *Lancet*, **1969**, *293*, 111. (b) Pour une revue récente, voir : K. Huygen, O. Adjei, D. Affolabi, G. Bretzel, C. Demangel, B. Fleischer, R. C. Johnson, J. Pedrosa, D. M. Phanhu, R. O. Phillips, G. Pluschke, V. Siegmund, M. Singh, T. S. van der Werf, M. Wansbrough-Jones, F. Portaels, *Med. Microbiol. Immunol.*, **2009**, *198*, 69.
- ²⁹ (a) F. Rodhain, *Bull. Acad. Natle Méd.*, **2012**, *196*, 685. (b) R. W. Merritt, E. D. Walker, P. L. C. Small, J. R. Wallace, P. D. R. Johnson, M. E. Benbow, D. A. Boakye, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2010**, *4*, e911. (c) T. P. Stinear, T. Seemann, S. Pidot, W. Frigui, G. Reysset, T. Garnier, G. Meurice, D. Simon, C. Bouchier, L. Ma, M. Tichit, J. L. Porter, J. Ryan, P. D. R. Johnson, J. K. Davies, G. A. Jenkin, P. L. C. Small, L. M. Jones, F. Tekaia, F. Laval, M. Daffe, J. Parkhill, S. T. Cole, *Genome Res.*, **2007**, *17*, 192. (d) C. Demangel, T. P. Stinear and S. T. Cole, *Nat. Rev. Microbiol.*, **2009**, *7*, 50.
- ³⁰ L. Marsollier, T. Stinear, J. Aubry, J. P. Saint Andre, R. Robert, P. Legras, A. L. Manceau, C. Audrain, S. Bourdon, H. Kouakou, B. Carbonnelle, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2004**, *70*, 1097.
- ³¹ (a) L. Marsollier, R. Robert, J. Aubry, J. P. Saint Andre, H. Kouakou, P. Legras, A. L. Manceau, C. Mahaza, B. Carbonnelle, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2002**, *68*, 4623. (b) L. Marsollier, J. Aubry, E. Coutanceau, J. P. S. Andre, P. L. Small, G. Milon, P. Legras, S. Guadagnini, B. Carbonnelle, S. T. Cole, *Cell. Microbiol.*, **2005**, *7*, 935. (c) L. Mosi, H. Williamson, J. R. Wallace, W. Merritt, P. L. C. Small, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2008**, *74*, 7036. (d) M. Gamboa, R. K. Kimbirauskas, R. W. Merritt, M. T. Monaghan, *J. Insect Sci.*, **2012**, *12*, 1.
- ³² (a) S. J. Willson, M. G. Kaufman, R. W. Merritt, H. R. Williamson, D. M. Malakauskas, M. E. Benbow, *Infect. Ecol. Epidemiol.*, **2013**, *3*, 19946. (b) M. Eddyani, D. Ofori-Adjei, G. Teugels, D. De Weirtd, D. Boakye, W. M. Meyers, F. Portaels, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2004**, *70*, 5679.
- ³³ (a) J. A. M. Fyfe, C. J. Lavender, K. A. Handasyde, A. R. Legione, C. R. O'Brien, T. P. Stinear, S. J. Pidot, T. Seemann, M. E. Benbow, J. R. Wallace, C. McCowan, P. D. R. Johnson, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2010**, *4*, e791. (b) L. Durnez, P. Suykerbuyk, V. Nicolas, P. Barriere, E. Verheyen, C. R. Johnson, H. Leirs, F. Portaels, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2010**, *76*, 4574.
- ³⁴ (a) C. J. Lavender, J. A. Fyfe, J. Azuolas, K. Brown, R. N. Evans, L. R. Ray, P. D. Johnson, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2011**, *5*, e1305. (b) P. D. R. Johnson, J. Azuolas, C. J. Lavender, E. Wishart, T. P. Stinear, J. A. Hayman, L. Brown, G. A. Jenkin, J. A. M. Fyfe, *Emerging Infect. Dis.*, **2007**, *13*, 1653.
- ³⁵ R. E. Krieg, W. T. Hockmeyer, D. H. Connor, *Arch. Dermatol.*, **1974**, *110*, 783.
- ³⁶ W. T. Hockmeyer, R. E. Krieg, M. Reich, R. D. Johnson, *Infect. Immun.*, **1978**, *21*, 124.
- ³⁷ K. M. George, D. Chatterjee, G. Gunawardana, D. Welty, J. Hayman, R. Lee, P. L. C. Small, *Science*, **1999**, *283*, 854.
- ³⁸ (a) L. D. Cadapan, R. L. Arslanian, J. R. Carney, S. M. Zavala, P. L. C. Small, P. Licari, *FEMS Microbiol. Lett.*, **2001**, *205*, 385. (b) G. Gunawardana, D. Chatterjee, K. M. George, P. Brennan, D. Whittern, P. L. C. Small, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6092.
- ³⁹ R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1841.
- ⁴⁰ E. Marion, S. Prado, C. Cano, J. Babonneau, S. Ghamrawi, L. Marsollier, *PLoS One*, **2012**, *7*, e33600.
- ⁴¹ Y. Xing, S. M. Hande, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 19234.
- ⁴² (a) A. B. Benowitz, S. Fidanze, P. L. C. Small, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5128. (b) S. Fidanze, F. B. Song, M. Szlosek-Pinaud, P. L. C. Small, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10117.

- ⁴³ (a) J. Rohr, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, *39*, 2847. (b) H. Hong, C. Demangel, S. J. Pidot, P. F. Leadlay, T. Stinear, *Nat. Prod. Rep.*, **2008**, *25*, 447.
- ⁴⁴ Pour une revue récente sur les polycétides fongiques, voir : (a) Y.-H. Chooi, Y. Tang, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 9933. (b) X.-W. Li, A. Ear, B. Nay, *Nat. Prod. Rep.*, **2013**, *30*, 765.
- ⁴⁵ (a) D. A. Hopwood, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2465. (b) L. Katz, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2557. (c) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, *18*, 380. (d) M. A. Fischbach, C. T. Walsh, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3468. (e) R. McDaniel, M. Welch, C. R. Hutchinson, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 543. (f) S. Bali, K. J. Weissman, *ChemBioChem*, **2006**, *7*, 1935. (g) C. Hertweck, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4688.
- ⁴⁶ (a) T. P. Stinear, A. Mve-Obiang, P. L. C. Small, W. Frigui, M. J. Pryor, R. Brosch, G. A. Jenkin, P. D. R. Johnson, J. K. Davies, R. E. Lee, S. Adusumilli, T. Garnier, S. F. Haydock, P. F. Leadlay, S. T. Cole, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004**, *101*, 1345. (b) C. A. Townsend, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004**, *101*, 1116.
- ⁴⁷ T. P. Stinear, G. A. Jenkin, P. D. R. Johnson, J. K. Davies, *J. Bacteriol.*, **2000**, *182*, 6322.
- ⁴⁸ B. C. Ross, L. Marino, F. Oppedisano, R. Edwards, R. M. Robins-Browne, P. D. Johnson, *J. Clin. Microbiol.*, **1997**, *35*, 1696.
- ⁴⁹ T. P. Stinear, T. Seemann, P. F. Harrison, G. A. Jenkin, J. K. Davies, P. D. Johnson, Z. Abdallah, C. Arrowsmith, T. Chillingworth, C. Churcher, K. Clarke, A. Cronin, P. Davis, I. Goodhead, N. Holroyd, K. Jagels, A. Lord, S. Moule, K. Mungall, H. Norbertczak, M. A. Quail, E. Rabinowitsch, D. Walker, B. White, S. Whitehead, P. L. Small, R. Brosch, L. Ramakrishnan, M. A. Fischbach, J. Parkhill, S. T. Cole, *Genome Res.*, **2008**, *18*, 729.
- ⁵⁰ T. P. Stinear, M. J. Pryor, J. L. Porter, S. T. Cole, *Microbiology*, **2005**, *151*, 683.
- ⁵¹ T. P. Stinear, T. Seemann, S. Pidot, W. Frigui, G. Reysset, T. Garnier, G. Meurice, D. Simon, C. Bouchier, L. Ma, M. Tichit, J. L. Porter, J. Ryan, P. D. R. Johnson, J. K. Davies, G. A. Jenkin, P. L. C. Small, L. M. Jones, F. Tekaia, F. Laval, M. Daffe, J. Parkhill, S. T. Cole, *Genome Res.*, **2007**, *17*, 192.
- ⁵² H. Hong, P. J. Gates, J. Staunton, T. Stinear, S. T. Cole, P. F. Leadlay, J. B. Spencer, *Chem. Commun.*, **2003**, 2822.
- ⁵³ (a) S. J. Pidot, K. Asiedu, M. Kaser, J. A. M. Fyfe, T. P. Stinear, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2010**, *4*, e663. (b) K. Doig, K. Holt, J. Fyfe, C. Lavender, M. Eddyani, F. Portaels, D. Yeboah-Manu, G. Pluschke, T. Seemann, T. Stinear, *BMC Genomics*, **2012**, *13*, 258. (c) K. Röltgen, T. P. Stinear, G. Pluschke, *Infect. Genet. Evol.*, **2012**, *12*, 522.
- ⁵⁴ (a) M. Kaser, S. Rondini, M. Naegeli, T. Stinear, F. Portaels, U. Certa, G. Pluschke, *BMC Evol. Biol.*, **2007**, *7*, 177. (b) M. Kaser, G. Pluschke, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2008**, *2*, e353.
- ⁵⁵ (a) W. H. Qi, M. Kaser, K. Röltgen, D. Yeboah-Manu, G. Pluschke, *PLoS Pathog.*, **2009**, *5*, e1000580. (b) T. P. Stinear, H. Hong, W. Frigui, M. J. Pryor, R. Brosch, T. Garnier, P. F. Leadlay, S. T. Cole, *J. Bacteriol.*, **2005**, *187*, 1668.
- ⁵⁶ M. Kaser, J. Hauser, P. Small, G. Pluschke, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2009**, *75*, 5667.
- ⁵⁷ G. A. Jenkin, T. P. Stinear, P. D. Johnson, J. K. Davies, *J. Bacteriol.*, **2003**, *185*, 6870.
- ⁵⁸ H. Hong, P. J. Gates, J. Staunton, T. Stinear, S. T. Cole, P. F. Leadlay, J. B. Spencer, *Chem. Commun.*, **2003**, 2822.
- ⁵⁹ (a) P. Caffrey, *ChemBioChem*, **2003**, *4*, 654. (b) A. P. Siskos, A. Baerga-Ortiz, S. Bali, V. Stein, H. Mamdani, D. Spiteller, B. Popovic, J. B. Spencer, J. Staunton, K. J. Weissman, P. F. Leadlay, *Chem. Biol.*, **2005**, *12*, 1145.
- ⁶⁰ S. J. Pidot, H. Hong, T. Seemann, J. L. Porter, M. J. Yip, A. Men, M. Johnson, P. Wilson, J. K. Davies, P. F. Leadlay, T. P. Stinear, *BMC Genomics*, **2008**, *9*, 462.
- ⁶¹ A. Mve-Obiang, R. E. Lee, F. Portaels, P. L. C. Small, *Infect. Immun.*, **2003**, *71*, 774.
- ⁶² T. C. Judd, A. Bischoff, Y. Kishi, S. Adusumilli, P. L. C. Small, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4901.
- ⁶³ N. Scherr, P. Gersbach, J.-P. Dangy, C. Bomio, J. Li, K.-H. Altmann, G. Pluschke, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2013**, *7*, e2143.
- ⁶⁴ N. J. Tobias, K. D. Doig, M. H. Medema, H. Chen, V. Haring, R. Moore, T. Seemann, T. P. Stinear, *J. Bacteriol.*, **2013**, *195*, 556.
- ⁶⁵ K. A. Trott, B. A. Stacy, B. D. Lifland, H. E. Diggs, R. M. Harland, M. K. Khokha, T. C. Grammer, J. M. Parker, *Comp. Med.*, **2004**, *54*, 309.
- ⁶⁶ H. Hong, T. Stinear, P. Skelton, J. B. Spencer, P. F. Leadlay, *Chem. Commun.*, **2005**, 4306.
- ⁶⁷ A. Mve-Obiang, R. E. Lee, E. S. Umstot, K. A. Trott, T. C. Grammer, J. M. Parker, B. S. Ranger, R. Grainger, E. A. Mahrous, P. L. C. Small, *Infect. Immun.*, **2005**, *73*, 3307.
- ⁶⁸ S. Aubry, R. E. Lee, E. A. Mahrous, P. L. C. Small, D. Beachboard, Y. Kishi, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5385.
- ⁶⁹ T. Spangenberg, S. Aubry, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1782.
- ⁷⁰ (a) M. Ucko, A. Colorni, H. Kvitt, A. Diamant, A. Zlotkin, W. R. Knibb, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2002**, *68*, 5281. (b) M. Ucko, A. Colorni, *J. Clin. Microbiol.*, **2005**, *43*, 892.
- ⁷¹ (a) B. S. Ranger, E. A. Mahrous, L. Mosi, S. Adusumilli, R. E. Lee, A. Colorni, M. Rhodes, P. L. C. Small, *Infect. Immun.*, **2006**, *74*, 6037. (b) Pour une étude par spectroscopie de masse relative, voir : H. Hong, T. Stinear, J. Porter, C. Demangel, P. F. Leadlay, *ChemBioChem*, **2007**, *8*, 2043.
- ⁷² H. J. Kim, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1842.

- ⁷³ R. R. Yotsu, K. Nakanaga, Y. Hoshino, K. Suzuki, N. Ishii, *J. Dermatol.*, **2012**, *39*, 587.
- ⁷⁴ M. Tsukamura, K. Kaneda, T. Imaeda, H. Mikoshiba, *Kekkaku*, **1989**, *64*, 691.
- ⁷⁵ S. M. Hande, Y. Kazumi, W. G. Lai, K. L. Jackson, S. Maeda, Y. Kishi, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4618.
- ⁷⁶ (a) J. K. Read, C. M. Heggie, W. M. Meyers, D. H. Connor, *Infect. Immun.*, **1974**, *9*, 1114. (b) M. Pimsler, T. A. Sponsler, W. M. Meyers, *J. Infect. Dis.*, **1988**, *157*, 577.
- ⁷⁷ K. M. Dobos, P. L. Small, M. Deslauriers, F. D. Quinn, H. King, *Infect. Immun.*, **2001**, *69*, 7182.
- ⁷⁸ (a) C. Bozzo, R. Tiberio, F. Graziola, G. Pertusi, G. Valente, E. Colombo, P. L. C. Small, G. Leigheb, *Microbes Infect.*, **2010**, *12*, 1258. (b) A. Gronberg, L. Zettergren, K. Bergh, M. Stahle, J. Heilborn, K. Angeby, P. L. Small, H. Akuffo, S. Britton, *PLoS One*, **2010**, *5*, e13839. (c) C. Bozzo, R. Tiberio, G. Pertusi, F. Graziola, P. L. Small, G. Leigheb, *J. Invest. Dermatol.*, **2009**, *129*, S101. (d) H. M. Lee, D. M. Shin, D. K. Choi, Z. W. Lee, K. H. Kim, J. M. Yuk, C. D. Kim, J. H. Lee, E. K. Jo, *Cell. Microbiol.*, **2009**, *11*, 678.
- ⁷⁹ K. M. George, L. P. Barker, D. M. Welty, P. L. C. Small, *Infect. Immun.*, **1998**, *66*, 587.
- ⁸⁰ K. M. George, L. Pascopella, D. M. Welty, P. L. C. Small, *Infect. Immun.*, **2000**, *68*, 877.
- ⁸¹ S. Adusumilli, A. Mve-Obiang, T. Sparer, W. Meyers, J. Hayman, P. L. C. Small, *Cell. Microbiol.*, **2005**, *7*, 1295.
- ⁸² D. S. Snyder, P. L. C. Small, *Microb. Pathog.*, **2003**, *34*, 91.
- ⁸³ A.-C. Chany, V. Casarotto, M. Schmitt, C. Tarnus, L. Guenin-Macé, C. Demangel, O. Mirguet, J. Eustache, N. Blanchard, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 14413.
- ⁸⁴ L. Guenin-Mace, R. Veyron-Churlet, M. I. Thoulouze, G. Romet-Lemonne, H. Hong, P. F. Leadlay, A. Danckaert, M. T. Ruf, S. Mostowy, C. Zurzolo, P. Bousso, F. Chretien, M. F. Carlier, C. Demangel, *J. Clin. Invest.*, **2013**, *123*, 1501.
- ⁸⁵ A. G. Fraga, A. Cruz, T. G. Martins, E. Torrado, M. Saraiva, D. R. Pereira, W. M. Meyers, F. Portaels, M. T. Silva, A. G. Castro, J. Pedrosa, *Infect. Immun.*, **2011**, *79*, 421.
- ⁸⁶ E. Torrado, A. G. Fraga, A. G. Castro, P. Stragier, W. M. Meyers, F. Portaels, M. T. Silva, J. Pedrosa, *Infect. Immun.*, **2007**, *75*, 977.
- ⁸⁷ E. Coutanceau, J. Decalf, A. Martino, A. Babon, N. Winter, S. T. Cole, M. L. Albert, C. Demangel, *J. Exp. Med.*, **2007**, *204*, 1395.
- ⁸⁸ (a) E. Peduzzi, C. Groeper, D. Schutte, P. Zajac, S. Rondini, E. Mensah-Quainoo, G. C. Spagnoli, G. Pluschke, C. A. Daubenberger, *J. Invest. Dermatol.*, **2007**, *127*, 638. (b) R. Phillips, C. Horsfield, J. Mangan, K. Laing, S. Etuafu, P. Awuah, K. Nyarko, F. Osei-Sarpong, P. Butcher, S. Lucas, M. Wansbrough-Jones, *Infect. Immun.*, **2006**, *74*, 2917. (c) G. Prevot, E. Bourreau, H. Pascalis, R. Pradinaud, A. Tanghe, K. Huygen, P. Launois, *Infect. Immun.*, **2004**, *72*, 958. (d) E. Torrado, S. Adusumilli, A. G. Fraga, P. L. C. Small, A. G. Castro, J. Pedrosa, *Infect. Immun.*, **2007**, *75*, 3979.
- ⁸⁹ (a) T. M. Gooding, A. S. Kemp, R. M. Robins-Browne, M. Smith, P. D. Johnson, *Clin. Infect. Dis.*, **2003**, *36*, 1076. (b) T. M. Gooding, P. D. Johnson, D. E. Campbell, J. A. Hayman, E. L. Hartland, A. S. Kemp, R. M. Robins-Browne, *Infect. Immun.*, **2001**, *69*, 1704. (c) T. M. Gooding, P. D. Johnson, M. Smith, A. S. Kemp, R. M. Robins-Browne, *Infect. Immun.*, **2002**, *70*, 5562.
- ⁹⁰ (a) B. D. Westenbrink, Y. Stienstra, M. G. Huitema, W. A. Thompson, E. O. Klutse, E. O. Ampadu, H. M. Boezen, P. C. Limburg, T. S. van der Werf, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **2005**, *12*, 125. (b) D. Yeboah-Manu, E. Peduzzi, E. Mensah-Quainoo, A. Asante-Poku, D. OforiAdjei, G. Pluschke, C. A. Daubenberger, *J. Leukocyte Biol.*, **2006**, *79*, 1150.
- ⁹¹ (a) A. G. Fraga, T. G. Martins, E. Torrado, K. Huygen, F. Portaels, M. T. Silva, A. G. Castro, J. Pedrosa, *PLoS One*, **2012**, *7*, e33406. (b) P. J. Converse, D. V. Almeida, E. L. Nueremberger, J. H. Grosset, *PLoS Neglected Trop. Dis.*, **2011**, *5*, e985.
- ⁹² (a) R. Phillips, F. S. Sarfo, L. Guenin-Mace, J. Decalf, M. Wansbrough-Jones, M. L. Albert, C. Demangel, *J. Infect. Dis.*, **2009**, *200*, 1675. (b) *M. marinum* est également capable d'interagir avec WASP et N-WASP pour stimuler la polymérisation de l'actine, voir : L. M. Stamm, M. A. Pak, J. H. Morisaki, S. B. Snapper, K. Rottner, S. Lommel, E. J. Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2005**, *102*, 14837.
- ⁹³ L. Guenin-Macé, F. Carrette, F. Asperti-Boursin, A. Le Bon, L. Caleechurn, V. Di Bartolo, A. Fontanet, G. Bismuth, C. Demangel, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2011**, *108*, 12833.
- ⁹⁴ S. Boulkroun, L. Guenin-Mace, M. I. Thoulouze, M. Monot, A. Merckx, G. Langsley, G. Bismuth, V. Di Bartolo, C. Demangel, *J. Immunol.*, **2010**, *184*, 1436.
- ⁹⁵ A. Gomez, A. Mve-Obiang, B. Vray, J. Remacle, K. Chemlal, W. M. Meyers, F. Portaels, P. A. Fonteyne, *Infect. Immun.*, **2000**, *68*, 2995.
- ⁹⁶ (a) B. S. Hall, K. Hill, M. McKenna, J. Ogbechi, S. High, A. E. Willis, R. E. Simmonds, *PLoS Pathog.*, **2014**, *10*, e1004061. (b) B. S. Hall, R. E. Simmonds, *Biochem. Soc. Trans.*, **2014**, *42*, 177.

- ⁹⁷ E. Marion, O.-R. Song, T. Christophe, J. Babonneau, D. Fenistein, J. Eyer, F. Letournel, D. Henrion, N. Clere, V. Paille, N. C. Guérineau, J.-P. Saint André, P. Gersbach, K.-H. Altmann, T. P. Stinear, Y. Comoglio, G. Sandoz, L. Preisser, Y. Delneste, E. Yeramian, L. Marsollier, P. Brodin, *Cell*, **2014**, *157*, 1565.
- ⁹⁸ (a) J. M. Derry, H. D. Ochs, U. Francke, *Cell*, **1994**, *78*, 635. (b) M. Symons, J. M. Derry, B. Karlak, S. Jiang, V. Lemahieu, F. McCormick, U. Francke, A. Abo, *Cell*, **1996**, *84*, 723.
- ⁹⁹ (a) H. Miki, K. Miura, T. Takenawa, *EMBO J.*, **1996**, *15*, 5326. (b) H. Miki, T. Takenawa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1998**, *243*, 73.
- ¹⁰⁰ S. Kurisu, T. Takenawa, *Genome Biol.*, **2009**, *10*, 226.
- ¹⁰¹ (a) Y. Kobayashi, J. Lee, K. Tezuka, Y. Kishi, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2177. (b) J. Lee, Y. Kobayashi, K. Tezuka, Y. Kishi, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 2181.
- ¹⁰² F. B. Song, S. Fidanze, A. B. Benowitz, Y. Kishi, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 647.
- ¹⁰³ F. Song, S. Fidanze, A. B. Benowitz, Y. Kishi, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5739.
- ¹⁰⁴ K. L. Jackson, W. J. Li, C. L. Chen, Y. Kishi, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2263.
- ¹⁰⁵ (a) G. W. Wang, N. Yin, E. Negishi, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 4118. (b) Pour les études préliminaires de 2006, voir : N. Yin, G. Wang, M. X. Qian, E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2916.
- ¹⁰⁶ (a) P. Gersbach, A. Jantsch, F. Feyen, N. Scherr, J.-P. Dangy, G. Pluschke, K.-H. Altmann, *Chem.-Eur. J.*, **2011**, *17*, 13017. (b) Pour les études préliminaires de 2007, voir : F. Feyen, A. Jantsch, K. H. Altmann, *Synlett*, **2007**, 415.
- ¹⁰⁷ M. K. Gurjar, J. Cherian, *Heterocycles*, **2001**, *55*, 1095.
- ¹⁰⁸ R. Summeren, B. L. Feringa, A. Minnaard, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2524.
- ¹⁰⁹ (a) M. D. Alexander, S. D. Fontaine, J. J. La Clair, A. G. DiPasquale, A. L. Rheingold, M. D. Burkart, *Chem. Commun.*, **2006**, 4602. (b) K. Ko, M. D. Alexander, S. D. Fontaine, J. E. Biggs-Houck, J. J. La Clair, M. D. Burkart, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 5159.
- ¹¹⁰ H. C. Brown, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5919.
- ¹¹¹ (a) D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 8115. (b) J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, *15*, 333.
- ¹¹² E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2254.
- ¹¹³ (a) D. Seyferth, R. S. Marmor, P. Gilbert, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1379. (b) D. G. Brown, E. J. Velthuisen, J. R. Commerford, R. G. Brisbois, T. R. Hoyer, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2540.
- ¹¹⁴ J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 1989.
- ¹¹⁵ (a) W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8186. (b) W. R. Roush, L. K. Hoong, M. A. J. Palmer, J. C. Park, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4109.
- ¹¹⁶ (a) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1968. (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, D. Xu, X.-L. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768. (c) E. J. Corey, P. D. Jardine, S. Virgil, P.-W. Yuen, R. D. Connel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9243.
- ¹¹⁷ E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3298.
- ¹¹⁸ (a) M. R. Johnson, T. Nakata, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 4343. (b) B. H. Lipshutz, J. Kozlowski, R. S. Wilhelm, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2305.
- ¹¹⁹ K. Matsumoto, Y. Sawada, T. Katsuki, *Synlett*, **2006**, 3545.
- ¹²⁰ F. Ramirez, N. B. Desai, N. McKelvie, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1745.
- ¹²¹ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3769.
- ¹²² (a) E. J. Corey, D. Enders, M. G. Bock, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *7*. (b) R. H. Schlessinger, M. A. Poss, S. Richardson, P. Lin, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2391. (c) R. Desmond, S. G. Mills, R. P. Volante, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3895.
- ¹²³ H. Matsushita, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2882.
- ¹²⁴ (a) E. Negishi, S. Baba, A. O. King, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 17. (b) M. Kobayashi, L. F. Valente, E. Negishi, W. Patterson, A. Jr. Silveira, *Synthesis*, **1980**, 1034. (c) D. E. Van Horn, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2252. (d) E. Negishi, D. E. Van Horn, T. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6639.
- ¹²⁵ C. Wang, T. Tobrman, Z. Xu, E. Negishi, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4092.
- ¹²⁶ N. Yin, G. Wang, M. Qian, E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2916.
- ¹²⁷ (a) A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis*, **1997**, 792. (b) X. Wang, J. Porco, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3067. (c) A. Fürstner, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7814. (d) S. Sasmal, A. Geyer, M. E. Geyer, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6260. (e) M. D. Ronsheim, C. K. Zercher, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1878. (f) M. Prakesch, U. Sharma, M. Sharma, S. Khadem, D. M. Leek, P. Arya, *J. Comb. Chem.*, **2006**, *8*, 715. (g) W. Wang, J. Zhang, J. He, S. Tang, X. Wang, X. She, X. Pan, *Chinese J. Chem.*, **2008**, *26*, 1109. (h) R. M. Kanada, D. Itoh, M. Nagai, J. Nijijima, N. Asai, Y. Mizui, S. Abe, Y. Kotake, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 4350.
- ¹²⁸ W. Oppozoler, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2767.

- ¹²⁹ (a) M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3693. (b) E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106.
- ¹³⁰ (a) G. E. Keck, M. B. Andrus, S. Castellino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8136. (b) G. E. Keck, D. E. Abbott, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1883. (c) G. E. Keck, M. Park, D. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3787. (d) S. E. Denmark, T. Wilson, T. M. Willson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 984.
- ¹³¹ (a) H. J. Jennings, J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.*, **1962**, *40*, 1408. (b) H. J. Jennings, J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.*, **1963**, *41*, 1151.
- ¹³² (a) O. Mistunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2380. (b) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1.
- ¹³³ Y. Kishi, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2011**, *108*, 6703.
- ¹³⁴ C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15512.
- ¹³⁵ (a) U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 401. (b) H. C. Brown, K. S. Bhat, R. S. Randad, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 320. (c) H. C. Brown, P. K. Jadhav, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2091.
- ¹³⁶ A. Guerinot, S. Reymond, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 6521.
- ¹³⁷ H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2483.
- ¹³⁸ G. A. O'Doherty, T. J. Hunter, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1049.
- ¹³⁹ D. M. Hodgson, L. T. Boulton, G. N. Maw, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3713.
- ¹⁴⁰ (a) M. Donnard, N. Blanchard, *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, ed. G. Evano et N. Blanchard, John Wiley & Sons, Hoboken, **2013**, ch. 18. (b) G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3054.
- ¹⁴¹ (a) M. Verdoes, U. Hillaert, B. I. Florea, M. Sae-Heng, M. D. P. Risseeuw, D. V. Filippov, G. A. van der Marel, H. S. Overkleeft, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 6169.
- ¹⁴² L'utilisation de l'isopropényl-MgBr durant la réaction d'alcénylation ferro-catalysée de Cossy conduit à la macrolactone C8-méthylée, alors que l'emploi du vinyl-MgBr conduit à la macrolactone C8-desméthylée.
- ¹⁴³ K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7408.
- ¹⁴⁴ K. Ando, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4105.
- ¹⁴⁵ P. M. Pihko, T. M. Salo, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4361.
- ¹⁴⁶ A. Français, O. Bedel, A. Haudrechy, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2495.
- ¹⁴⁷ A. J. Trasher, S. O. Burns, *Nat. Rev. Immunol.*, **2010**, *10*, 182.
- ¹⁴⁸ H. C. Moissan, *R. Hebd. Acad. Sci.*, **1896**, *128*, 1543.
- ¹⁴⁹ (a) R. E. Banks, J. C. Tatlow, *Synthesis of C-F bonds : the pionnering years 1835-1940* (b) R. E. Banks, D. W. A. Sharp, J. C. Tatlow, *Fluorine, the first hundred years (1886-1986)*, Elsevier, **1986**.
- ¹⁵⁰ (a) O. Ruff, H. Z. Krug, *Anorg. Allg. Chem.* **1930**, *190*, 270. (b) *In Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications*, R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, Eds. Plenum: New York, **1994**. (c) H. Hiyama *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer: Berlin, **2000**. (d) *In Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry*, B. Baasner, H. Hagemann, J. C. Tatlow, Eds. Thieme Chemistry: Stuttgart, **2000**.
- ¹⁵¹ J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2273.
- ¹⁵² J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1455.
- ¹⁵³ C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin, J. Scheiner, *Nature*, **1957**, *179*, 663.
- ¹⁵⁴ G. T. Carter, *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, *28*, 1783.
- ¹⁵⁵ (a) J. S. C. Marais, *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.*, **1943**, *18*, 203. (b) J. S. C. Marais, *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.*, **1944**, *20*, 67.
- ¹⁵⁶ (a) D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *100*, 127. (b) D. O'Hagan, C. Schaffrath, S. L. Cobb, J. T. G. Hamilton, C. D. Cormac, *Nature*, **2002**, *416*, 279. (c) C. Dong, F. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J. B. Spencer, D. O'Hagan, J. H. Naismith, *Nature*, **2004**, *427*, 561. (d) H. Deng, L. Ma, N. Bandaranayaka, Z. Qin, G. Mann, K. Kyeremeh, Y. Yu, T. Shepherd, J. H. Naismith, D. O'Hagan, *ChemBioChem*, **2014**, *15*, 364.
- ¹⁵⁷ G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.*, **2004**, *81*, 1441.
- ¹⁵⁸ J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 2432.
- ¹⁵⁹ C.-G. Zhan, D. A. Dixon, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 2020.
- ¹⁶⁰ D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 308.
- ¹⁶¹ J. Terao, S. A. Begum, Y. Shinohara, M. Tomita, Y. Naitoh, N. Kambe, *Chem. Commun.*, **2007**, 855.
- ¹⁶² (a) M. Janjetovic, A. M. Träff, T. Ankner, J. Wettergren, G. Hilmerson, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 1826. (b) A. M. Träff, M. Janjetovic, L. Ta, G. Hilmersson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 1.
- ¹⁶³ Pour une revue récente sur l'activation de liaisons C-F en chimie organique, voir : H. Amii, K. Uneyama, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 2119.
- ¹⁶⁴ S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 320.

- ¹⁶⁵ (a) H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem*, **2004**, *5*, 637. (b) W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4359.
- ¹⁶⁶ (a) R. D. Chambers, *Fluorine in Organic Chemistry*, Blackwell Publishing, Oxford, **2000**. (b) M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemMedChem*, **2007**, *2*, 1100.
- ¹⁶⁷ D. A. Smith, H. van de Waterbeemd, D. K. Walker, *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, vol. 31: *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- ¹⁶⁸ B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *109*, 3.
- ¹⁶⁹ J. A. K. Howard, V. J. Hoy, D. O'Hagan, G. T. Smith, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 12613.
- ¹⁷⁰ D. Cantacuzene, K. L. Kirk, D. H. McCulloh, C. R. Creveling, *Science*, **1979**, *204*, 1217.
- ¹⁷¹ J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, B. Wagner, T. Tschopp, U. Obst-Sander, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *ChemBioChem*, **2004**, *5*, 666.
- ¹⁷² (a) Y. P. Rey, L. E. Zimmer, C. Sparr, E.-M. Tanzer, W. B. Schweizer, H. M. Senn, S. Lakhdar, R. Gilmour, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 1202. (b) E.-M. Tanzer, L. E. Zimmer, W. B. Schweizer, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 11334.
- ¹⁷³ A. G. Myers, J. K. Barbay, B. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7207.
- ¹⁷⁴ K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science*, **2007**, *317*, 1881.
- ¹⁷⁵ B. K. Park, N. R. Kitteringham, P. M. O'Neill, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2001**, *41*, 443.
- ¹⁷⁶ J. W. Clader, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1.
- ¹⁷⁷ (a) M. J. Cho, M. A. Allen, *Prostaglandins*, **1978**, *15*, 943. (b) K. Bannai, T. Toru, T. Oba, T. Tanaka, N. Okamura, K. Watanabe, A. Hazato, S. Kurozumi, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 3807.
- ¹⁷⁸ T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, A. Fyge, P. Höglund, *Chirality*, **1995**, *7*, 44.
- ¹⁷⁹ Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura, E. Suzuki, N. Shibata, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1571.
- ¹⁸⁰ H. Chen, S. Viel, F. Ziarelli, L. Peng, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *42*, 7971.
- ¹⁸¹ S. L. Cobb, C. D. Murphy, *J. Fluorine Chem.*, **2009**, *130*, 132.
- ¹⁸² A. S. Ulrich, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **2005**, *46*, 1.
- ¹⁸³ (a) C. Dalvit, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **2007**, *51*, 243. (b) A. Vulpetti, C. Dalvit, *Drug Discov. Today*, **2012**, *17*, 890.
- ¹⁸⁴ C. Dalvit, P. Fagerness, D. A. Hadden, R. Sarver, B. Stockman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7696.
- ¹⁸⁵ C. Dalvit, E. Ardini, M. Flocco, G. P. Fogliatto, N. Mongelli, M. Veronesi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14620.
- ¹⁸⁶ (a) S. Tsukiji, M. Miyagawa, Y. Takaoka, T. Tamura, I. Hamachi, *Nat. Chem. Biol.*, **2009**, *5*, 341. (b) Y. Takaoka, Y. sun, S. Tsukiji, I. Hamachi, *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 511.
- ¹⁸⁷ F. Desmoulin, V. Gilard, M. Malet-Martino, R. Martino, *Drug. Metab. Dispos.*, **2002**, *30*, 1221.
- ¹⁸⁸ C. Kreutz, H. Kählig, R. Konrat, R. Micura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11558.
- ¹⁸⁹ C. Kreutz, H. Kählig, R. Konrat, R. Micura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3450.
- ¹⁹⁰ K. Tanabe, M. Sugiura, S. Nishimoto, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 6690.
- ¹⁹¹ (a) T. M. Spotswood, J. M. Evans, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5052. (b) D. T. Browne, J. D. Otvos, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1976**, *68*, 907. (c) I. M. Chaiken, M. H. Freedman, J. R. J. Lyerla, J. S. Cohen, *J. Biol. Chem.*, **1973**, *248*, 884. (d) W. E. Hull, B. D. Skyes, *Biochemistry*, **1976**, *15*, 1535.
- ¹⁹² (a) J. T. Gerig, *Prog. Nucl. Magn. Res. Spectrosc.*, **1994**, *6*, 293. (b) M. A. Danielson, J. J. Falke, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **1996**, *25*, 163.
- ¹⁹³ G. F. Wang, C. G. Li, G. J. Pielak, *ChemBioChem*, **2010**, *11*, 1993.
- ¹⁹⁴ F. Evanics, J. L. Kitevski, I. Bezsonova, J. Forman-Kay, R. S. Prosser, *Biochem. Biophys. Acta*, **2007**, *1770*, 221–230.
- ¹⁹⁵ C. A. Koch, D. Anderson, M. F. Moran, C. Ellis, T. Pawson, *Science*, **1991**, *252*, 668.
- ¹⁹⁶ L. Yu, P. J. Hajduk, J. Mack, E. T. Olejniczak, *J. Biomol. NMR*, **2006**, *34*, 221.
- ¹⁹⁷ (a) T. Oltendorf, S. W. Elmore, A. R. Shoemaker, R. C. Armstrong, D. J. Augeri, B. A. Belli, M. Bruncko, T. L. Deckwerth, J. Dinges, P. J. Hajduk, M. K. Joseph, S. Kitada, S. J. Korsmeyer, A. R. Kunzer, A. Letai, C. Li, M. J. Mitten, D. G. Nettesheim, S. Ng, P. M. Nimmer, J. M. O'Connor, A. Oleksijew, A. M. Petros, J. C. Reed, W. Shen, S. K. Tahir, C. B. Thompson, K. J. Tomaselli, B. Wang, M. D. Wendt, H. Zhang, S. W. Fesik, S. H. Rosenberg, *Nature*, **2005**, *435*, 677. (b) A. M. Petros, J. Dinges, D. J. Augeri, S. A. Baumeister, D. A. Betebenner, M. G. Bures, S. W. Elmore, P. J. Hajduk, M. K. Joseph, S. K. Landis, D. G. Nettesheim, S. H. Rosenberg, W. Shen, W. Thomas, X. Wang, I. Zanze, H. Zhang, S. W. Fesik, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 656.
- ¹⁹⁸ T.-C. Chou, X. Zhang, Z.-Y. Zhong, Y. Li, S. Eng, D. R. Myles, R. Johnson Jr, N. Wu, Y. I. Yin, R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *Prod. Natl. Acad. Sci.*, **2008**, *105*, 13157.
- ¹⁹⁹ K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.*, **1996**, *49*, 560.

- ²⁰⁰ (a) D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.*, **1995**, *55*, 2325.
- ²⁰¹ T.-C. Chou, X.-G. Zhang, A. Balog, D.-S. Su, D. Meng, K. Savin, J. R. Bertino, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998**, *95*, 9642.
- ²⁰² A. Rivkin, F. Yoshimura, A. E. Gabarda, Y. S. Cho, T.-C. Chou, H. Dong, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10913.
- ²⁰³ (a) T.-C. Chou, H. Dong, X. Zhang, W. P. Tong, S. J. Danishefsky, *Cancer Res.*, **2005**, *65*, 9445. (b) Y. S. Cho, K. Wu, M. A. S. Moore, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *Drugs of the Future*, **2005**, *30*, 737.
- ²⁰⁴ A. Rivkin, T.-C. Chou, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2838.
- ²⁰⁵ Du fait du caractère électroattracteur important du groupe CF₃, le motif vinyle-CF₃ présente un comportement électronique similaire à celui d'un amide, contrairement au motif vinyl-CH₃.
- ²⁰⁶ Pour une revue récente concernant l'introduction d'atomes de fluore et de groupements fluorés, voir : T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 8214.
- ²⁰⁷ Pour d'autres articles concernant les réactions de trifluorométhylation, voir : (a) T. Besset, C. Schneider, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5048. (b) X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Asian J.*, **2012**, *7*, 1744. (c) T. Liu, Q. Shen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 6679. (d) H. Liu, Z. Gu, X. Jiang, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 617. (e) P. Chen, G. Liu, *Synthesis*, **2013**, *45*, 2919. (f) N. Shibata, S. Mizuta, H. Kawai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2633.
- ²⁰⁸ Meilleur prix trouvé par eMolecules chez Apollo Scientific, recherche effectuée le 15 juin 2014.
- ²⁰⁹ N. Yoneda, S. Matsuoka, N. Miyaoura, T. Fukuhara, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 2124.
- ²¹⁰ (a) T. Yamazaki, K. Mizutani, T. Kitazume, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6046. (b) K. Mizutani, T. Yamazaki, T. Kitazume, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 51. (c) A. R. Katritzky, M. Qi, A. P. Wells, *J. Fluorine Chem.*, **1996**, *80*, 145.
- ²¹¹ Meilleur prix trouvé par eMolecules chez Alfa Aesar, recherche effectuée le 15 juin 2014.
- ²¹² H. Yamanaka, T. Araki, M. Kuwabara, K. Fukunishi, M. Nomura, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1986**, 1321.
- ²¹³ T. Konno, J. Chae, M. Kanda, G. Nagai, K. Tamura, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7571.
- ²¹⁴ T. Konno, M. Kishi, T. Ishihara, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 2207.
- ²¹⁵ (a) Pour des exemples représentatifs, voir : (a) T. Morikawa, M. Uejima, Y. Kobayashi, *Tetrahedron*, **1993**, *65*, 79. (b) A. R. Katritzky, M. Qi, A. P. Wells, *J. Fluorine Chem.*, **1996**, *80*, 145.
- ²¹⁶ T. Konno, K. Moriyasu, T. Ishihara, *Synthesis*, **2009**, 1087.
- ²¹⁷ J. E. Bunch, C. L. Bumgardner, *J. Fluorine Chem.*, **1987**, *36*, 313.
- ²¹⁸ Y. Kobayashi, T. Yamashita, K. Takahashi, H. Kuroda, I. Kumadaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 4402.
- ²¹⁹ T. Hiyama, M. Fujita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 1352.
- ²²⁰ (a) L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR*, **1984**, *20*, 103. (b) L. M. Yagupolskii, A. V. Matsnev, R. K. Orlova, B. G. Deryabkin, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.*, **2008**, *129*, 131.
- ²²¹ Pour plus d'informations sur le réactif d'Umamoto, voir : (a) T. Umamoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3579. (b) T. Umamoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2156.
- ²²² Pour une revue récente sur les trifluorométhylations par le réactif d'Umamoto, voir : C. Zhang, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, DOI : 10.1039/c4ob00671b.
- ²²³ D.-F. Luo, J. Xu, Y. Fu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 2769.
- ²²⁴ Pour l'utilisation d'autres réactifs basés sur un groupe de type sulfonium, voir : X. Wang, Ji. Lin, C. Zhang, J. Xiao, X. Zheng, *Chin. J. Chem.*, **2013**, *31*, 915.
- ²²⁵ (a) S. Noritake, N. Shibata, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 3465. (b) Y. Nomura, E. Tokunaga, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1885.
- ²²⁶ C. Urban, F. Cadoret, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4862.
- ²²⁷ Pour les travaux pionniers sur le réactif de Togni, voir : P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 2579.
- ²²⁸ H. Zheng, Y. Huang, Z. Wang, H. Li, K.-W. Huang, Y. Yuan, Z. Weng, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 6646.
- ²²⁹ Z. Weng, H. Li, W. He, L.-F. Yao, J. Tan, J. Chen, Y. Yuan, K.-W. Huang, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2527.
- ²³⁰ Pour les travaux pionniers sur le réactif de Ruppert-Prakash, voir : (a) I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2195. (b) H. Beckers, H. Bürger, P. Bursch, I. Ruppert, *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *316*, 41. (c) G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G.A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 393.
- ²³¹ Pour une revue complète sur le réactif de Ruppert-Prakash, voir : (a) X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu, *Chem. Rev.*, **2014**, DOI : 10.1021/cr400473a. (b) G. K. S. Prakash, A. K. Yudin, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 757.
- ²³² L. Chu, F.-L. Qing, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 7262.
- ²³³ T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 833.
- ²³⁴ X. Jiang, L. Chu, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 1251.

- ²³⁵ K. Zhang, X.-L. Qiu, Y. Huang, F.-L. Qing, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 58.
- ²³⁶ H. Serizawa, K. Aikawa, K. Mikami, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 17692.
- ²³⁷ N. Iqbal, J. Jung, S. Park, E. J. Cho, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 539.
- ²³⁸ Pour les travaux pionniers sur le réactif de Langlois, voir : B. R. Langlois, E. Laurent, N. Raidot, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7525. Pour une utilisation récente dans les réactions de trifluorométhylation, voir : D. A. Nagib, D. W. C. MacMillan, *nature*, **2011**, *480*, 224. Pour une revue récente sur l'utilisation du réactif de Langlois dans les réaction de trifluorométhylation, voir : C. Zhang, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, DOI : 10.1002/adsc.201400370.
- ²³⁹ S. R. Dubbaka, S. Nizalapur, A. R. Atthunuri, M. Salla, T. Mathew, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 2118.
- ²⁴⁰ G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G.A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *68*, 4457.
- ²⁴¹ J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.*, **2007**, *128*, 975.
- ²⁴² J. Jover, F. Maseras, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 10486.
- ²⁴³ Z.-Y. Yang, D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4402.
- ²⁴⁴ (a) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2973. (b) B. Folléas, I. Marek, J.-F. Normant, L. Saint-Jalmes, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 275.
- ²⁴⁵ T. Konno, *Synlett*, **2014**, *25*, 1350.
- ²⁴⁶ Pour la synthèse d'alcènes trifluorométhylés par hydrométallation d'alcynes trifluorométhylés, voir : (a) T. Konno, T. Daitoh, A. Noiri, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 933. (b) J. Chae, T. Ishihara, T. Konno, T. Tanaka, H. Yamanaka, *Chem. Commun.* **2004**, 690. (c) T. Konno, K.-i., Taku, T. Ishihara, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 966. (d) T. Konno, K.-i. Taku, S. Yamada, K. Moriyasu, T. Ishihara, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 1167. (e) T. Konno, R. Kinugawa, A. Morigaki, T. Ishihara, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8456. (f) I. Akira, K. Toshimasa, K. Keisuke, N. Hayato, O. Kenichi, S. Takayuki, U. Kenji, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3041. (g) H. M. H. Alkhafaji, D. S. Ryabukhin, A. V. Vasilyev, V. M. Muzalevskiy, V. G. Nenajdenko, A. V. Shastin, A. V. Vasilyev, G. K. Fukin, A. V. Shastin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 1132.
- ²⁴⁷ (a) D. Bonnet-Delpon, J. P. Begue, T. Lequeux, M. Ourevitch, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 59. (b) J.-P. Bgu, D. Bonnet-Delpon, M. H. Rock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1996**, 1409 (c) J. Ichikawa, H. Fukui, Y. Ishibashi, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7800. (d) T. Mori, J. Ichikawa, *Chem. Lett.*, **2004**, *33*, 1206. (e) J. Ichikawa, T. Mori, Y. Iwai, *Chem. Lett.*, **2004**, *33*, 1354. (f) T. Mori, Y. Iwai, J. Ichikawa, *Chem. Lett.*, **2005**, *34*, 778. (g) J. Ichikawa, Y. Iwai, R. Nadano, T. Mori, M. Ikeda, *Chem. Asian J.*, **2008**, *3*, 393. (h) J. Ichikawa, M. Ikeda, M. Hattori, *Heterocycles*, **2009**, *77*, 1285. (i) K. Fuchibe, M. Takahashi, J. Ichikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12059.
- ²⁴⁸ (a) K. Zine, J. Petrignet, J. Thibonnet, M. Abarbri, *Synlett*, **2012**, *23*, 755. (b) Y. Carcenac, K. Zine, J.-C. Kiziran, J. Thibonnet, A. Duchêne, J.-L. Parrain, M. Abarbri, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 949. (c) J. Thibonnet, A. Duchêne, J.-L. Parrain, M. Abarbri, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4262. (d) G. Prié, J. Thibonnet, M. Abarbri, A. Duchêne, J.-L. Parrain, *Synlett*, **1998**, 839.
- ²⁴⁹ (a) T. Konno, J. Chae, T. Tanaka, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, 36. (b) J. Chae, T. Konno, M. Kanda, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *120*, 185.
- ²⁵⁰ T. Konno, T. Takehana, J. Chae, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2188.
- ²⁵¹ T. Konno, J. Chae, T. Tanaka, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, 36.
- ²⁵² G.-C. Ge, X.-J. Huang, C.-H. Ding, S.-L. Wan, L.-X. Dai, X.-L. Hou, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 3048.
- ²⁵³ P. Gao, Y.-W. Shen, R. Fang, X.-H. Hao, Z.-H. Qiu, F. Yang, X.-B. Yan, Q. Wang, X.-J. Gong, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 1.
- ²⁵⁴ (a) T. Kobayashi, T. Eda, O. Tamura, H. Ishibashi, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3156. (b) T. Hanamoto, N. Morita, K. Shindo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4279. (c) S. M. Landge, D. A. Borkin, B. Török, *Lett. Org. Chem.*, **2009**, *6*, 439.
- ²⁵⁵ (a) M. Kimura, T. Yamazaki, T. Kitazume, T. Kubota, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4651.
- ²⁵⁶ D. O. Ayeni, S. K. Mandal, B. Zajc, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 6008.
- ²⁵⁷ M. Shimizu, T. Fujimoto, H. Minezaki, T. Hata, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6947.
- ²⁵⁸ Pour une revue récente concernant les trifluorométhylations d'oléfines catalysées par des métaux de transition, voir : T. Koike, M. Akita, *J. Fluorine Chem.*, **2014**, DOI : 10.1016/j.jfluchem.2014.06.25.
- ²⁵⁹ T. Liu, Q. Shen, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2342.
- ²⁶⁰ J. Xu, D.-F. Luo, B. Xiao, Z.-J. Liu, T.-J. Gong, Y. Fu, L. Liu, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 4300.
- ²⁶¹ A. T. Parsons, T. D. Senecal, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 2974.
- ²⁶² Y. Li, L. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2628.
- ²⁶³ L. Chu, F.-L. Qing, **2010**, *12*, 5060.
- ²⁶⁴ Z. He, T. Luo, M. Hu, Y. Cao, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 3944.
- ²⁶⁵ Z. Li, Z. Cui, Z.-Q. Liu, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 406.
- ²⁶⁶ T. Patra, A. Deb, S. Manna, U. Sharma, D. Maiti, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 5247.
- ²⁶⁷ N. Iqbal, S. Choi, E. Kim, E. J. Cho, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *77*, 11383.
- ²⁶⁸ Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2037.

- ²⁶⁹ H. Egami, R. Shimizu, M. Sodeoka, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 5503.
- ²⁷⁰ C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 3458.
- ²⁷¹ T. Besset, D. Cahard, X. Pannecoucke, **2014**, *79*, 413.
- ²⁷² Y. Kobayashi, K. Yamamoto, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *42*, 4071.
- ²⁷³ (a) V. C. R. McLoughlin, J. Thrower, Brevet U. S., 3408411, **1968**. (b) V. C. R. McLoughlin, J. Thrower, *Tetraheron*, **1969**, *10*, 4095.
- ²⁷⁴ T. Kitazume, N. Ishikawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5186.
- ²⁷⁵ Q.-Y. Chen, S.-W. Wu, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 705.
- ²⁷⁶ Q.-Y. Chen, J.-X. Duan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1993**, 1389.
- ²⁷⁷ (a) D.-B. Su, J.-X. Duan, Q.-Y. Chen, **1991**, *32*, 7689. (b) J.-X. Duan, D.-B. Su, Q.-Y. Chen, *J. Fluorine Chem.*, **1993**, *61*, 279.
- ²⁷⁸ (a) X. Zhang, F.-L. Qing, Y. Yu, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7075. (b) X. Zhang, F.-L. Qing, Y. Yang, J. Yu, X.-K. Fu, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2953. (c) F.-L. Qing, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5929. (d) X. Zhang, F.-L. Qing, Y. Peng, *J. Fluorine Chem.*, **2001**, *108*, 79.
- ²⁷⁹ P. Wipf, J. Xiao, S. Geib., *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1605.
- ²⁸⁰ N. V. Kondratenko, E. P. Verchirko, L. M. Yagupolskii, *Synthesis*, **1980**, 932.
- ²⁸¹ I. Nowak, M. J. Robins, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2678.
- ²⁸² H. Morimoto, T. Tsubogo, N. D. Litvinas, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3793.
- ²⁸³ H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 91.
- ²⁸⁴ A. Hafner, S. Bräse, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 3044.
- ²⁸⁵ Le TMSCF₃ génère les anions CF₃⁻ plus rapidement que le TESCOF₃ : (a) T. Furuya, A. S. Kamelt, T. Ritter, *Nature*, **2011**, *473*, 470. (b) S. Seo, J. B. Taylor, M. F. Greaney, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 6385.
- ²⁸⁶ Calculé selon le prix d'Aldrich, recherche effectuée le 16 juillet 2014.
- ²⁸⁷ E. J. Cho, L. Buchwald, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6552.
- ²⁸⁸ C. Tresse, C. Guissart, S. Schweizer, Y. Bouhoute, A.-C. Chany, M.-L. Goddard, N. Blanchard, G. Evano, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 2051.
- ²⁸⁹ (a) K. Jouvin, J. Heimbürger, G. Evano, *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 756. (b) A. Laouiti, K. Jouvin, M. M. Rammah, M. B. Rammah, G. Evano, *Synthesis*, **2012**, *44*, 1491. (c) F. Verna, C. Guissart, J. Pous, G. Evano, *Monatsh. Chem.*, **2013**, *144*, 523. (d) K. Jouvin, R. Veillard, C. Theunissen, C. Alayrac, A.-C. Gaumont, G. Evano, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4592.
- ²⁹⁰ Les ratios alcynes-CF₃/produit de Glaser n'ont pas été déterminés sur ces essais préliminaires.
- ²⁹¹ J. B. Johnson, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 840.
- ²⁹² O. D. Montagnat, G. Lessene, A. B. Hughes, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 390.
- ²⁹³ L. Commeiras, J.-L. Parrain, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 509.
- ²⁹⁴ D. C. Owsley, C. E. Castro, *Org. Synth.*, **1972**, *52*, 128.
- ²⁹⁵ E. J. Corey, D. Floyd, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3418.
- ²⁹⁶ S. S. Y. Chui, M. F. Y. Ng, C.-M. Che, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 1739.
- ²⁹⁷ D. T. Hung, J. B. Nerenberg, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11054.
- ²⁹⁸ G. K. S. Prakash, C. Panja, H. Vaghoo, V. Surampudi, R. Kultyshev, M. Mandal, G. Rasul, T. Mathew, G. A. Olah, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6806.
- ²⁹⁹ (a) D. M. Wiemers, D. J. Burton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 832. (b) M. A. Willert-Porada, D. J. Burton, N. C. Baenziger, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1633.
- ³⁰⁰ M. Hu, C. Ni, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 15257.
- ³⁰¹ D. Naumann, T. Roy, K.-F. Tebbe, W. Crump, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1993**, *32*, 1482.
- ³⁰² O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. Martinez Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7655.
- ³⁰³ T. Shono, M. Ishifune, T. Okada, S. J. Kashimura, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2.
- ³⁰⁴ (a) A. Lishchynskiy, M. A. Novikov, E. Martin, E. C. Escudero-adán, P. Novák, V. V. Grushin, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 11126. (b) A. Zanardi, M. A. Novikov, E. Martin, J. Benet-Buchholz, V. V. Grushin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 20901.
- ³⁰⁵ Pour des revues, voir : (a) R. P. Hughes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 4591. (b) H. Torrens, *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, *249*, 1957. (c) P. J. Brothers, W. R. Roper, *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 1293.
- ³⁰⁶ K. Shibatomi, A. Narayama, Y. Abe, S. Iwasa, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 7380.
- ³⁰⁷ (a) Y.-L. Ji, J.-J. Kong, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, Y.-C. Gu, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 2903. (b) Y. Miyake, S.-i. Ota, M. Shibata, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 7809. (c) T. Zhao, K. Szabó, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3966. (d) J.-P. Bouillon, C. Maliverney, R. Merényi, H. G. Viehe, *J. Chem. Soc., Perkin, Trans. 1*, **1991**, 2147. (d) D. J. Burton, G. A. Hartgraves, J. Hsu, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3699.

- ³⁰⁸ Pour une revue récente concernant la synthèse et la réactivité d'allénamides, voir : T. Lu, Z. Lu, Z. Ma., Y. Zhang, R. Hsung, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 4862.
- ³⁰⁹ J. Huang, H. Xiong, R. Hsung, C. Rameshkumar, J. Mulder, T. Grebe, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2417.
- ³¹⁰ H. Liu, D. Leow, K. Huang, C. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 7212.
- ³¹¹ T. Yamazaki, Y. Watanabe, N. Yoshida, T. Kawasaki-Takasuka, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 6665.
- ³¹² Pour des revues récentes concernant l'hydrosilylation d'alcynes catalysée par des métaux de transition, voir : (a) B. Marciniec, *Advances in Silicon Science*, ed. B. Marciniec, Springer, Dordrecht, Pays-Bas, **2009**, chap. 1-2. (b) B. Marciniec, *In hydrosilylation : A Comprehensive Review on Recent Advances*, ed. J. Matisons, Springer: New York, **2009**, 53. (c) B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis*, **2005**, 853.
- ³¹³ Pour des réactions d'hydrosilylation d'alcynes non-fluorés catalysées au cobalt, voir : (a) K. Kira, H. Tanda, A. Hamajima, T. Baba, S. Takai, M. Isobe, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 6485. (b) S. Hosokawa, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2609 (c) N. Chatani, T. Kodama, Y. Kajikawa, H. Murakami, F. Kakiuchi, S. Ikeda, S. Murai, *Chem. Lett.*, **2000**, *29*, 14. (d) M. Isobe, R. Nishizawa, T. Nishikawa, K. Yoza, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6927.
- ³¹⁴ C. A. Tsipis, *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *187*, 427.
- ³¹⁵ (a) D. A. Rooke, E. M. Ferreira, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 1. (b) D. A. Rooke, E. M. Ferreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11926.
- ³¹⁶ N. D. Smith, J. Mancuso, M. Lautens, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3257.
- ³¹⁷ W. R. Cullen, G. E. Styan, *J. Organomet. Chem.*, **1966**, *6*, 117.
- ³¹⁸ Y. Hanzawa, K. Kawagoe, N. Tanahashi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4749.
- ³¹⁹ (a) C. Nativi, M. Taddei, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 820. (b) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2547. (c) H. E. Ensley, R. R. Buescher, K. Lee, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 404. (d) M. F. Jung, L. A. Light, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3851. (e) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2265. Pour les travaux pionniers sur l'hydrostannylation radicalaire d'alcyne, voir : A. J. Leusink, H. A. Budding, W. Drenth, *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *11*, 541.
- ³²⁰ (a) Y. Ichinose, H. Oda, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3468. (b) K. Kikukawa, H. Umekawa, F. Wada, T. Matsuda, *Chem. Lett.*, **1988**, 881. (c) H. X. Zhang, J. C. Cochran, B. S. Bronk, K. M. Terrence, H. K. Phillips, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6621. (d) R. Rossi, A. Carpita, P. Cossi, *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 143. (e) B. M. Trost, C.-J. Li, *Synthesis* **1994**, 1267.
- ³²¹ H. X. Zhang, F. Guibé, G. Balavoine, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1857.
- ³²² B. M. Savall, N. A. Powell, W. R. Roush, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3057.
- ³²³ R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, *J. Organomet. Chem.*, **1972**, *40*.
- ³²⁴ Pour des exemples d'hydrogermylation d'alcynes radicalaires, voir : (a) F. David-Quillot, V. Thiery, M. Abarbri, J. Thibonnet, T. Besson, A. Duchêne, *Main Group Met. Chem.*, **2007**, *30*, 325. (b) H. Kinoshita, H. Kakiya, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2000**, *73*, 2159. (c) Y. Ichinose, K. Nozaki, K. Wakamatsu, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3709.
- ³²⁵ Y. Ichinose, H. Oda, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 3468.
- ³²⁶ H. Oda, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3221.
- ³²⁷ (a) A. C. Spivey, C. M. Diaper, A. J. Rudge, *Chem. Commun.*, **1999**, 835. (b) C. Eaborn, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *100*, 43.
- ³²⁸ A. C. Spivey, C. M. Diaper, H. Adams, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5253.
- ³²⁹ K. Ikenaga, S. Matsumoto, K. Kikukawa, T. Matsuda, *Chem Lett.*, **1990**, 185.
- ³³⁰ (a) Z. Wang, S. F. Wnuk, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3281. (b) Z. Wang, A. Gonzalez, S. F. Wnuk, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5313. (c) S. F. Wnuk, P. I. Garcia, Z. Wang, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2047.
- ³³¹ T. Enokido, K. Fugami, M. Endo, M. Kameyama, M. Kosugi, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1685.
- ³³² Préparé au laboratoire par le Dr. Lise Brethous.
- ³³³ L. R. Krepski, A. Hassner, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2879.
- ³³⁴ J.-P. Deprés, A. E. Greene, *Organic Syntheses, Coll.*, **1993**, *8*, 377; **1990**, *68*, 41.
- ³³⁵ Pour des revues complètes concernant la synthèse de système dihalogénés gem-vinyls, et leur utilisation dans des réactions métallo-catalysées, voir : (a) G. Chelucci, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 1344. (b) F. Legrand, K. Jouvin, G. Evano, *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, 588.
- ³³⁶ K. Kaneda, T. Uchiyama, Y. Fujiwara, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 55.
- ³³⁷ A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4317
- ³³⁸ A. B. Smith III, Y. Qiu, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 12011.
- ³³⁹ K. Takagi, N. Hayama, S. Inokawa, *Chem. Lett.*, **1978**, 1435.
- ³⁴⁰ R. Martín, M. R. Rivero, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7079.
- ³⁴¹ R. Jogireddy, P.-Y. Dakas, G. Valot, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 11498.
- ³⁴² K. W. C. Poon, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3923.

-
- ³⁴³ C.-G. Cho, W.-S. Kim, A. B. Smith III, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3569.
- ³⁴⁴ (a) H. Suzuki, A. Kondo, T. Ogawa, *Chem. Lett.*, **1985**, 411. (b) H. Suzuki, M. Aihara, H. Yamamoto, Y. Takamoto, T. Ogawa, *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 236. (c) M. Nakata, J. Ohashi, K. Ohsawa, T. Nishimura, M. Kinoshita, K. Tatsuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 3464.
- ³⁴⁵ M. G. Mormimo, P. S Fier, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1744.
- ³⁴⁶ (a) G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8600. (b) G. G. Dubinina, J. Ogikubo, D. A. Vicic, *Organometallics*, **2008**, *27*, 6233. (c) I. Kieltisch, G. G. Dubinina, C. Hamacher, A. Kaiser, I. Torres-Nieto, J. M. Hutchison, A. Klein, Y. Budnikova, D. A. Vicic, *Organometallics*, **2010**, *29*, 1451.
- ³⁴⁷ A. P. Krapcho, G. A. Glynn, B. J. Grenon, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 215.
- ³⁴⁸ S. Wattanasereekul, M. E. Maier, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 855.
- ³⁴⁹ Préparé au laboratoire par le Dr. Anne-Caroline Chany
- ³⁵⁰ R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 47.
- ³⁵¹ J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12376.
- ³⁵² M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2948.
- ³⁵³ Réaction réalisée au laboratoire par le Dr. Anne-Caroline Chany (post-doctorante 2011-2012).
- ³⁵⁴ G. T. Notte, T. Sammakia, P. J. Steel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13502.
- ³⁵⁵ G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2748.
- ³⁵⁶ S. C. Sinha, E. Keinan, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7067.
- ³⁵⁷ O. Robles, F. E. McDonald, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5498.
- ³⁵⁸ S. Rigaut, J. Perruchon, S. Guesmi, C. Fave, D. Touchard, P. H. Dixneuf, P. H. Eur. J. Inorg. Chem., **2005**, 447.
- ³⁵⁹ P. E. Maligres, S. W. Krska, P. G. Dormer, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7646.
- ³⁶⁰ J. E. Baldwin, R. M. Adlington, R. Singh, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3385.
- ³⁶¹ D. Leboeuf, A. Simonneau, C. Aubert, M. Malacria, V. Gandon, L. Fensterbank, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6868.
- ³⁶² M. Kawatsura, M. Yamamoto, J. Namioka, K. Kajita, T. Hirakawa, T. Itoh, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1001.
- ³⁶³ D. Naskar, S. Roy, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6896.
- ³⁶⁴ S. V. Damle, D. Seomoon, P. H. Lee, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7085.
- ³⁶⁵ G. Pelletier, S. Lie, J. J. Mousseau, A. B. Charrette, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5464.
- ³⁶⁶ S. Mehta, R. C., Larock, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1652.
- ³⁶⁷ K. Osowska, T. Lis, S. Szafert, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *27*, 4598.
- ³⁶⁸ Numéro CAS : 60705-20-6
- ³⁶⁹ A. Lei, M. Srivastava, X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1969.
- ³⁷⁰ Préparé au laboratoire par le Dr. Stéphane Schweizer (post-doctorant)
- ³⁷¹ Réaction réalisée au laboratoire par le Dr. Stéphane Schweizer (post-doctorant)
- ³⁷² Alcyne préparé au laboratoire par Aymeric Dolbois, M2, 2014.
- ³⁷³ Préparé au laboratoire par le Dr. Lise Brethous (post-doctorante)