HAL
open science

Synthèse de Produits Naturels à Activité Biologique Importante : Iridal, Acide Galbanique, Marneral et analogues.

Andrei Corbu

To cite this version:

Andrei Corbu. Synthèse de Produits Naturels à Activité Biologique Importante : Iridal, Acide Galbanique, Marneral et analogues.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2008. Français. NNT : . pastel-00004528

HAL Id: pastel-00004528

https://pastel.hal.science/pastel-00004528v1

Submitted on 21 Jul 2010

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.

THESE

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'ECOLE POLYTECHNIQUE

spécialité : Chimie Organique

par

Andrei CORBU

Synthèse de Produits Naturels à Activité Biologique Importante Iridal, Acide Galbanique, Marneral et analogues

Soutenue le 16 Octobre 2008 devant la Commission d'examen :

Prof. Janine COSSY	**Rapporteur**
Prof. Cristobal LOPEZ	**Rapporteur**
Prof. Jean-Marie BEAU	**Examinateur**
Prof. Max MALACRIA	**Examinateur**
Dr. Serge MIGNANI	**Examinateur**
Prof. Jean-Yves LALLEMAND	**Examinateur**
Dr. Siméon ARSENIYADIS	**Directeur de thèse**

REMERCIEMETS

Je tiens tout d'abord à remercier le Professeur Jean-Yves Lallemand de m'avoir accueilli à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles et de m'avoir guidé vers l'équipe du Docteur Siméon Arseniyadis. Mes remerciements les plus sincères à Siméon Arseniyadis pour sa disponibilité et son travail énorme qui ont fait pour moi de ces quatre ans une expérience enrichissante et inoubliable.

J'adresse mes remerciements aux Professeurs Janine Cossy, Cristobal Lopez, Jean-Marie Beau, Max Malacria, Jean-Yves Lallemand et Docteur Serge Mignani pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie toute les membres de l'équipe avec qui j'ai passé de bon moments. Plus particulièrement je remercie les membres de l'équipe avec qui j'ai collaboré pour ce travail de thèse : Shridar, Juan, Mohamed, Jesus, Pratap, Maurizio et Manuel.
Aussi je remercie les anciens, Sylvain, Laure, Isabel, Talbi, Cédric, Imad, Zobida, et plus particulièrement Angéline et Guillaume pour leur aide dans le laboratoire et pour la rédaction de la thèse.

Un grand merci à tout le personnel technique des services d'analyse de l'institut et surtout à Pascal Retailleau pour les rayons X et à Jean-François Gaillard pour la RMN.

Il y a deux personnes à qui je dois beaucoup, mes professeurs de chimie : à Madame Ivanov qui m'a fait découvrir ce monde merveilleux qui est la chimie, et à Professeur Marc Ilies pour m'avoir enseigné les bases de la chimie organique. Sans eux je ne serais pas arrivé içi.

Merci à ma mère et mon père qui m'ont toujours soutenu même de loin, et qui m'ont inoculé le virus scientifique.

Enfin, je remercie à Madalina pour être mon soutien, avec qui je partage chaque moment de bonheur.

ABRÉVIATIONS

Ac	acétyle
AIBN	azobisisobutyronitrile
Bn	benzyle
*n*Bu	butyle
c	concentration
cat.	catalytique
DMAP	4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine
DMP	periodinane de Dess-Martin
DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomérique
eq.	équivalent
Farn	farnésyle
IBD	iodobenzène diacétate
Im	imidazole
HMPA	héxaméthylphosphoramide
LDA	di*iso*propylamide de lithium
NaHMDS	hexaméthyledisilazide de sodium
MO	micro-ondes
MOM	méthoxyméthyle
PCC	pyridinium chlorochromate
*p*TsOH	/APTS acide *para*toluène sulfonique
Py	pyridine
RMN	résonance magnétique nucléaire
r.t.	room temperature

SM	starting material
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
*t*Bu	*tert*-butyle
TBS	*tert*-butyl-diméthyl-silyle
TMS	triméthyl-silyle
TMEDA	*N*,*N*,*N'*,*N'*-tetraméthyl-éthylenediamine
Ts	tosyle (CH_3-C_6H_4-SO_2)
Δ	chauffage
μW	micro-ondes

SOMMAIRE

-INTRODUCTION GÉNÉRALE *15*

-CHAPITRE 1 : Réactions « domino » initiées par le $Pb(OAc)_4$ *25*

1. Introduction 27
2. La réaction « domino » initiée par le $Pb(OAc)_4$ 28
3. Remplacement de tétraacétate de plomb – efforts vers une chimie plus « verte » 34
4. Conclusion 37
5. Partie expérimentale – Méthodes générales 38

-CHAPITRE 2 : Synthèse totale de l'acide Galbanique et ses analogues *39*

1. Introduction 43
2. Détermination structurale 43
3. Biosynthèse 45
4. Activité biologique 46
5. Objectifs 47
6. Une première approche de synthèse 48
   - 6.1. Synthèse des acétonides **7a**,**b**,**c** 48
   - 6.2. Raccourcissement de la chaîne C11-C16 et essai de couplage de l'éther de coumarine 51
   - 6.3. Synthèse de la partie sud de la molécule 53
     - 6.3.1. Alternative à la réaction de Wittig – la réaction de Dauben 53
     - 6.3.2. Rationalisation des résultats stéréochimiques de l'addition sur les cétones **10** et **12** 56
   - 6.4. Synthèse des analogues **31** et **33** 57
   - 6.5. Comparaison structurale – éléments sur la structure 59
7. Deuxième approche synthétique : synthèse totale de l'*ent* (+)-acide Galbanique 61
   - 7.1. Fonctionnalisation de la pulégone 61
   - 7.2. Installation de la chaîne latérale C1-C3 62
     - 7.2.1. Structure du diol 40α 63
     - 7.2.2. Réaction de Claisen de l'alcool **46** 64

7.3. Synthèse de l'intermédiaire clé **53** 66
7.4. Dernières étapes : installation de l'éther aromatique 67
7.5. Comparaison avec l'acide Galbanique naturel 68
8. Synthèse des homologues de l'acide Galbanique et du Sécodrial 69
8.1. Synthèse de l'alcool **62**-intermédiaire commun 69
8.2. Composés analogues du Sécodrial 71
8.3. Configuration absolue : Analyse de l'évolution de la rotation optique dans les séries analogues 73
8.4. Activité biologique des analogues 74
9. Conclusion 75

-CHAPITRE 2 :Partie expérimentale 77

-CHAPITRE 3 : Synthèse totale de l'Iridal et du Marneral 145

1. Découverte des Iridals - Les Iridals précurseurs des irones 147
2. Isolement 149
3. Biosynthèse des iridals 149
4. Activité biologique 152
5. Approches synthétiques 154
5.1. Marner -1995 154
6. Approche du laboratoire 155
6.1. Travaux antérieurs 155
6.2. Synthèse de l'Iridal 158
6.2.1. Construction du motif formyle-oléfine sur les séries 6-épi 158
6.2.2. Elaboration de la chaîne latérale farnésyle 161
6.2.3. Essais de désoxygénation de la position C13 162
6.2.4. Couplage sp^3-sp^2 catalysé par le palladium(0) 165
6.2.5. Épimérisation du centre C6 ; dernier centre stéréogénique fixé du cycle-B de la famille iridal 167
6.2.6. Addition conjuguée sur l'énone **61** 169
6.2.7. Finalisation de la partie Sud de l'Iridal 170
6.2.8. Avancement vers les précurseurs de la réaction de Suzuki 172

6.2.9. Finition de la synthése : le couplage sp^2-sp^3 de la chaîne polyprénoïde C13-C23 173

6.3. Marneral - Synthèse totale d'une molécule naturelle hypothétique : le Marneral 175

7. Tests biologiques 177

8. Conclusion 177

-CHAPITRE 3 : Partie expérimentale 183

-CONCLUSION 239

-ANEXES : Données cristallographiques 247

-Bibliographie 321

Introduction générale

Introduction générale

1 La synthèse totale des produits naturels – vue historique

Aux débuts de la chimie organique, pendant la première partie du XXième siècle, la synthèse totale des produits naturels a été perçue comme un outil complémentaire pour la détermination structurale. En fait la synthèse était le processus qui couronnait le travail titanesque à accomplir pour dégrader une molécule en plusieurs morceaux connus. La plupart des efforts étaient investis dans la décomposition de quantités importantes de produit naturel soit par une dégradation énergique, soit par une dégradation douce qui permettait de découvrir des parties plus « sensibles » de la molécule.

Les succès synthétiques des années 40 restent comme des points de référence dans l'histoire de la chimie de synthèse organique : la quinine[1] et l'hème synthétisés avant la deuxième guerre mondiale, et la strychnine et la chlorophylle après, sont considérés comme des réalisations extraordinaires, qui ont contribué à l'évolution de la chimie organique telle qu'on la connaît aujourd'hui.

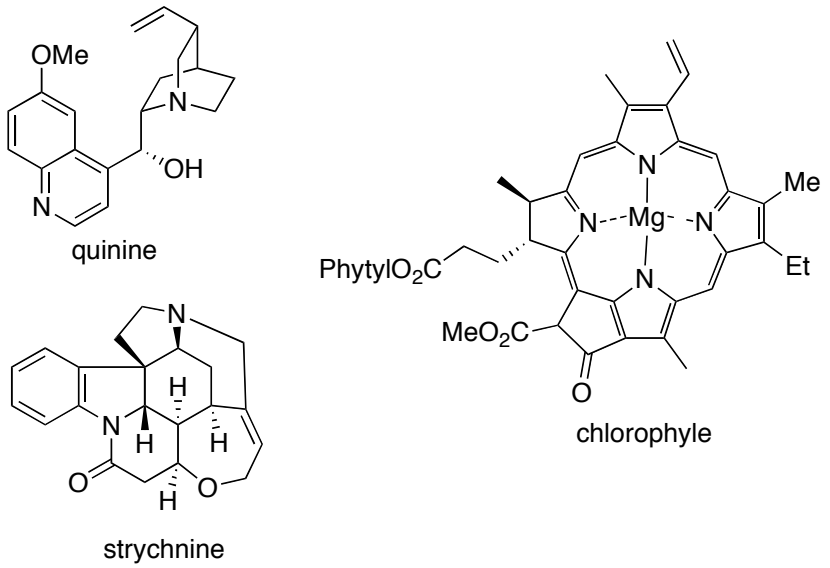


Figure 1 : Produits naturels synthétisés aux débuts de la synthèse totale

[1] a) Rabe, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 62; b) Rabe, P.; Ackerman, E.; Schneider, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3655; for the first total synthesis of quinine, see: c) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849-849; d) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860-874.

Tout au long de la deuxième moitié du XXième siècle, l'explosion des techniques spectroscopiques a révolutionné la chimie en général, et plus particulièrement la chimie organique. Au fil des ans, le rôle de la synthèse organique devient plus important et porteur d'innovation. En fait, la dégradation est même progressivement abandonnée car la détermination structurale sur des quantités infimes devient rapidement possible et aujourd'hui courante. Une conséquence de cette révolution scientifique est que la collection de substances naturelles a augmenté énormément ces dernières années. Mais les nouvelles techniques, aussi avancées soient elles, ne sont pas infaillibles: même de nos jours, des assignations erronées de la structure des substances isolées dans la nature ont démontré que la synthèse totale restait le meilleur outil à cet égard.[2]

Pendant les années 70-80, la synthèse totale entre dans une période d'apogée et l'introduction du concept de « rétrosynthèse » par Corey est devenue alors un outil nécessaire pour la construction multi-étape.

En entrant dans la période contemporaine de la synthèse organique, les années '90 et le début du XXIième siècle, ont été le théâtre de changements importants. Le choix des cibles avant était gouverné par sa complexité et par l'éventuelle originalité de l'approche synthétique. Cette recherche de solutions à des défis posés par la nature a généré implicitement de la connaissance à un niveau élevé alors que certains déclaraient cette science en déclin.

Aujourd'hui, avec l'avancement de la biologie et de la chimie biologique et la généralisation de l'utilisation des substances naturelles comme agents thérapeutiques, la cible se doit nécessairement de posséder une activité potentielle ou être en rapport avec des processus biologiques. On observe que chaque isolation de produit naturel est accompagnée de tests biologiques, mais la recherche de cibles biologiques reste un défi encore plus grand, des techniques de criblage de classes entières de structures moléculaires étant nécessaires.

Ceci a donné naissance à un nouveau concept, « Diverted Total Synthesis » (DTS)[3] qui, en principe, vise la synthèse des produits « analogues » dans le but de baisser la toxicité et d'améliorer l'activité biologique. Les cibles « analogues » qui diffèrent de la cible naturelle en oxygénation, nature de substituants, détails stéréochimiques, ou encore par toute une partie de la molécule (Compactine, Lipitor, Baycol) ne gardant seulement que le pharmacophore (en pointillé sur le schéma suivant), sont censées être inabordables par le processus

[2] Nicolaou, K.C.; Snyder, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044.
[3] Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329-8351.

biosynthétique directe (sans modifications imposées) (Figure 2).

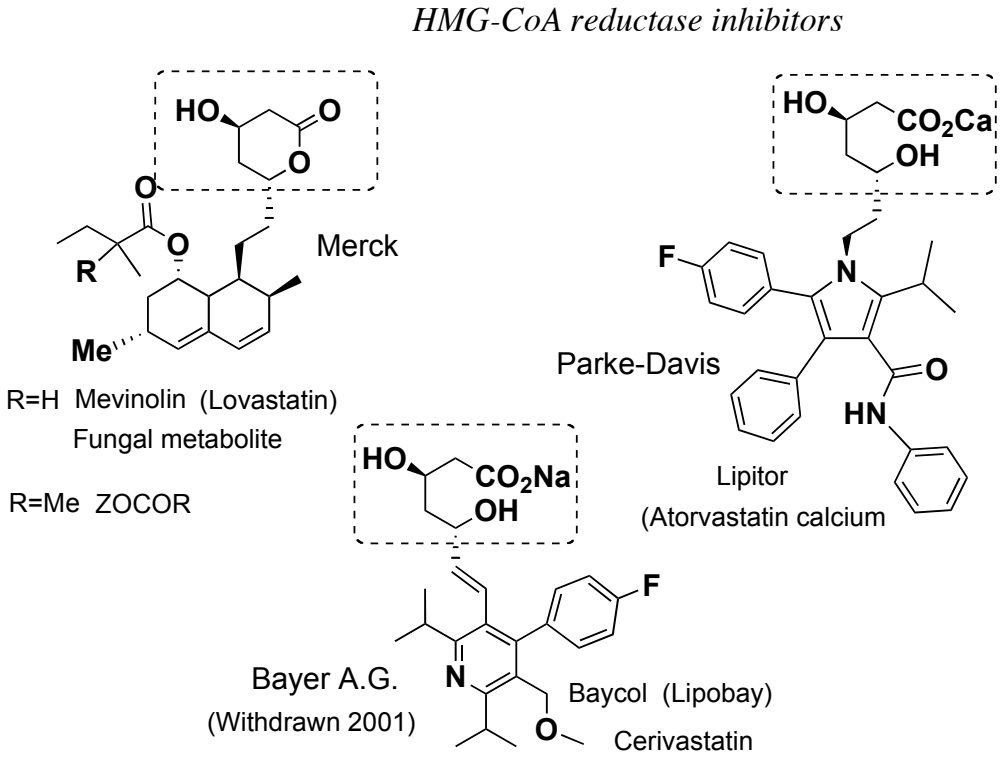


Figure 2 : Simplification chimique des inhibiteurs de réductase HMG-CoA

La DTS est aussi utilisée dans un autre but, moins élégant: camoufler l'échec d'une synthèse totale en mettant l'accent sur la synthèse d'analogues plus « actifs » et moins « toxiques », parfois vraiment nécessaires, inaccessibles par la voie biologique.

Enfin, la synthèse totale reste un outil pédagogique très formateur pour les jeunes chimistes. Elle arme le jeune chercheur avec un bagage de connaissances nécessaires pour pouvoir proposer une stratégie viable pour la synthèse d'une molécule cible. L'apprentissage à travers la synthèse multi-stade élargit les horizons du jeune chercheur lui permettant de déceler ce qui est important et de savoir comment anticiper les problèmes.

2 Objectifs de notre groupe de recherche

Notre groupe développe des stratégies pour la synthèse de cibles choisies, en utilisant de façon efficace des éléments de contrôle pour la construction de centres stéréogènes. Les cibles synthétiques sont des produits naturels polycycliques, possédant tous des cycles à six atomes

(arboranes, taxanes, acides méviniques, homostéroïdes, alcaloïdes). Elles sont choisies suivant l'importance de leur activité biologique et la possibilité de développer de nouvelles stratégies et méthodes. Le but de la synthèse est non seulement d'obtenir la cible mais aussi des analogues pour réaliser des tests pharmacologiques, tout en utilisant des stratégies nouvelles et en essayant d'expliquer les résultats inattendus. Le lien entre les cibles choisies est structural puisque les synthèses reposent sur des stratégies similaires : dans tous les cas, il est nécessaire de construire des cycles à six, qui sont ensuite fonctionnalisés pour aboutir à la cible.

2.1 La réaction « domino »

Le traitement de diols insaturés sélectionnés avec 2 équivalents de $Pb(OAc)_4$ a amorcé une séquence d'évènements, sans précédent, fournissant une expansion de cycle et une grande diversité moléculaire. Cette découverte fortuite a eu des conséquences très importantes sur nos études en cours dans le sens où elle suggère d'améliorer l'utilité synthétique du procédé en le rendant catalytique, de rendre le réactif multi-tâches, chiral, et de l'utiliser dans d'autres réactions, domaines que nous avons l'intention de poursuivre. Il s'agit d'une chimie très simple et que l'on peut adapter facilement à grande échelle. Le procédé est modulable, avec des rendements élevés. Les conditions expérimentales sont simples, les composés de départ ainsi que les réactifs aisément disponibles. Des études sont en cours sur les effets engendrés par le changement de facteurs impliqués dans le procédé, notamment le recyclage électrochimique du plomb, l'utilisation de co-oxydant, le greffage sur support solide, *etc*.

Nous allons appeler la réaction des diols insaturés dérivés de la cétone de Hajos-Parrish ou celle de Wieland-Miescher avec le tétra-acétate de plomb, la réaction « domino » et ses produits tricycliques, des produits « domino ».

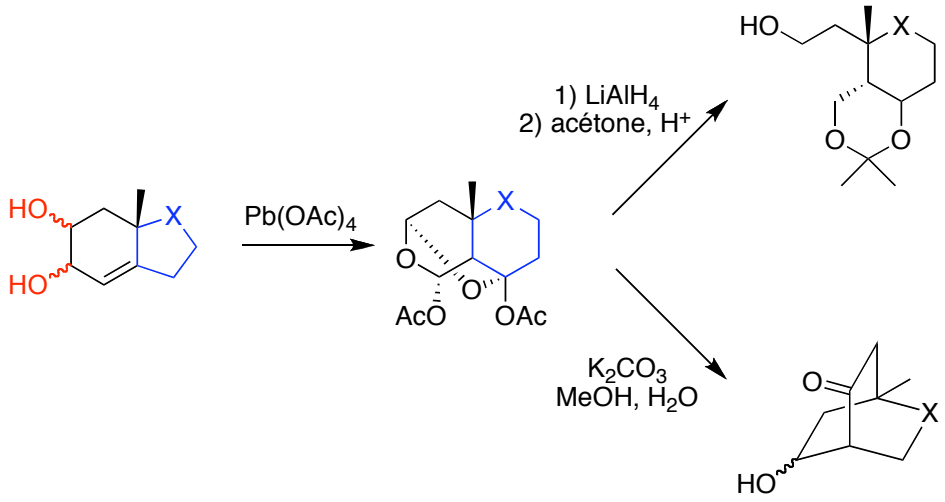


Figure 3 : Possibilités d'obtention des cyclohexanes fonctionnalisés *via* une réaction de « domino »

2.2 Synthèse de cyclohexanes hautement fonctionnalisés

En appliquant la réaction "domino" initiée par le tétra-acétate de plomb ou l'iodobenzène diacétate, ou encore les deux combinés, nous obtenons des cyclohexanes hautement fonctionnalisés. La pureté optique des substrats (diols insaturés) est introduite par la proline (organocatalyseur) utilisée dans la synthèse de précurseurs (la cétone de Hajos-Parrish ou de Wieland-Miescher).

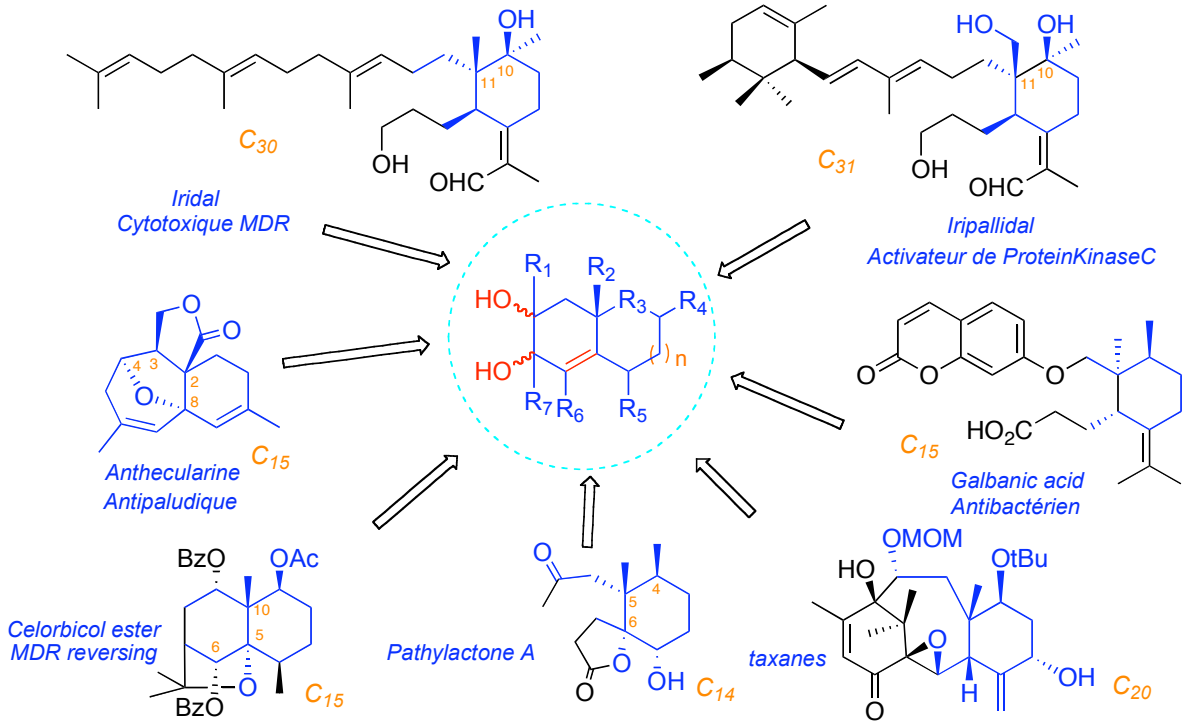


Figure 4 : Produits naturels obtenus ou ciblés à partir des produits « domino »

Très utile, cette stratégie nous permet d'obtenir d'une manière stéréosélective, des cyclohexanes ayant deux centres quaternaires adjacents. Ainsi, les Iridals s'inscrivent comme des cibles synthétiques potentielles (Figure 4). La sélectivité dans la formation du carbinol en C10 apparaît au niveau du précurseur du produit "domino", l'hydrindènone **I-29**, qui est attaqué par des nucléophiles exclusivement par la face α- de la cyclopentanone (sélectivité faciale totale, inhérente aux cycles à cinq chaînons).

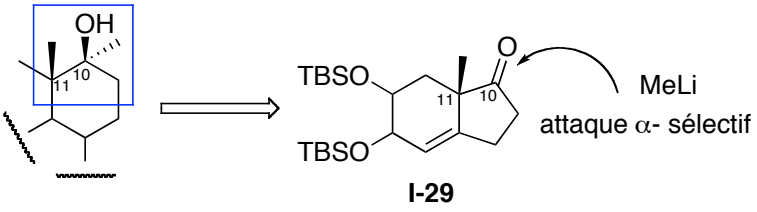
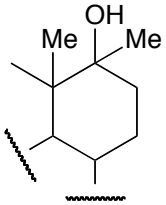


Figure 5 : Formation sélective du centre C10

2.3 Formation de cyclohexanes ayant le motif carbinol des Iridal – revue de la littérature



Pour la synthèse des motifs cyclohexane poly-substitués, plusieurs méthodes existent, les plus notables, la réaction de Diels-Alder ou la réduction de Birch de composés aromatiques poly-fonctionnalisés. La difficulté principale dans les deux cas se situe au niveau de la stéréosélection sur le cycle à six chaînons, surtout quand les atomes fonctionnalisés sont quaternaires. On observe que le motif commun des Iridals est un cyclohexane qui présente deux centres quaternaires adjacents, avec une configuration des deux méthyles *trans*. Pour obtenir le motif carbinol avec un centre quaternaire adjacent, plusieurs méthodes existent. Pour ce qu'il est du contrôle stéréochimique du nouveau carbinol, les méthodes existantes se basent sur des préférences structurelles particulières. Ainsi une meilleure diastéréosélectivité

est observée quant les molécules sont construites autour d'une décalène octalénone, et les réactions employées sont l'addition nucléophile des composés organométalliques (magnésiens ou lithiens) sur des cétones et l'époxydation des doubles liaisons intra- ou exo-cycliques. Dans l'exemple choisi, l'époxyde **2** est obtenu dans un rapport diastéréoisomérique de 95:5 (en faveur de l'attaque par la face α, Schéma 1).[4]

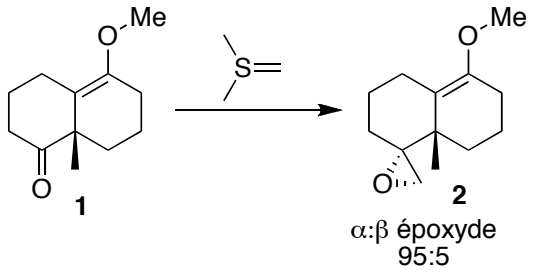


Schéma 1

Une sélectivité forte pour les attaques nucléophiles peut être créée si la conformation de la décalone contient une cavité, dans ce cas nous avons une stéréosélectivité totale (Schéma 2).[5] Dans cet exemple, le centre quaternaire adjacent a été créé en même temps que le carbinol, par un réarrangement de type Wagner-Meerwein.

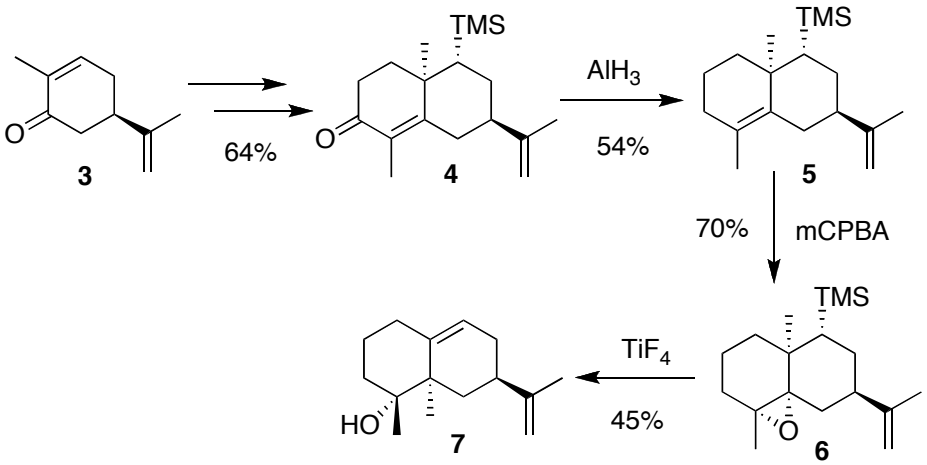


Schéma 2

Dans le cas plus général des cyclohexanes multi-fonctionnalisées, la stéréosélectivité des additions nucléophiles est rarement acceptable. Dans la majorité des cas, une séparation

[4] Ireland, R. E.; Dawson, M. I.; Kowalski, C. J.; Lipinski, C. A.; Marshall, D. R.; Tilley, J. W.; Bordner, J.; Trus, B. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 973-990.
[5] Blay, G.; Cardona, L.; Collado, A. M.; Garcia, B.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4929-4936.

ultérieure des diastéréoisomères est nécessaire (Schéma 3).[6]

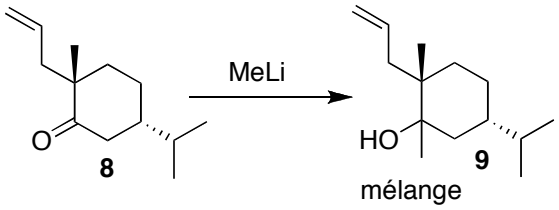


Schéma 3

D'autres approches, plus particulières, impliquent l'obtention d'intermédiaires bicycliques pour créer des préférences stériques fortes. Plus précisément, en partant d'un cycle aromatique tétra-substitué, après une réduction de Birch et une cyclo-addition Diels-Alder, Holmes *et coll.* obtiennent un bicycle ponté **13**, qui est ouvert *via* une oxydation de Bayer-Villiger, pour donner une cyclohexanone tétra-substituée **14**, avec le motif recherché comprenant la configuration relative des méthyles en *cis* (Schéma 4).[7]

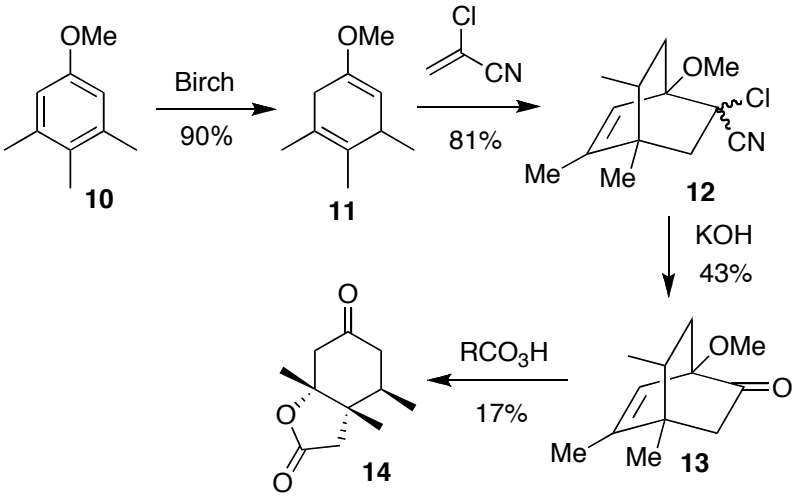


Schéma 4

Avec le même générateur de la stéréosélectivité, un bicycle ponté qui est cette fois-ci un bicyclo[3.3.1]nonane, Snider *et coll.* utilisent une cyclisation radicalaire promue par le triacétate de manganèse. La cyclohexanedione nécessaire pour cette réaction a été obtenue après une alkylation de la cyclohexenone **15** et une séparation de diastéréoisomères. Un mélange d'isomères a été obtenu, mais l'aménagement de la double liaison latérale et l'énolisation de la cyclooctanone a permis l'addition du méthylelithium de façon

[6] Marshall, J. A.; Bundy, G. L.; Fanta, W. I. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3913-3922.
[7] Holmes, A. B.; Madge, N. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 789-802.

diastéréosélective (Schéma 5).[8] Le produit bicyclique final **21** présente le motif recherché, mais la molécule nécessite encore des transformations pour dénuer et rendre utilisable le motif central.

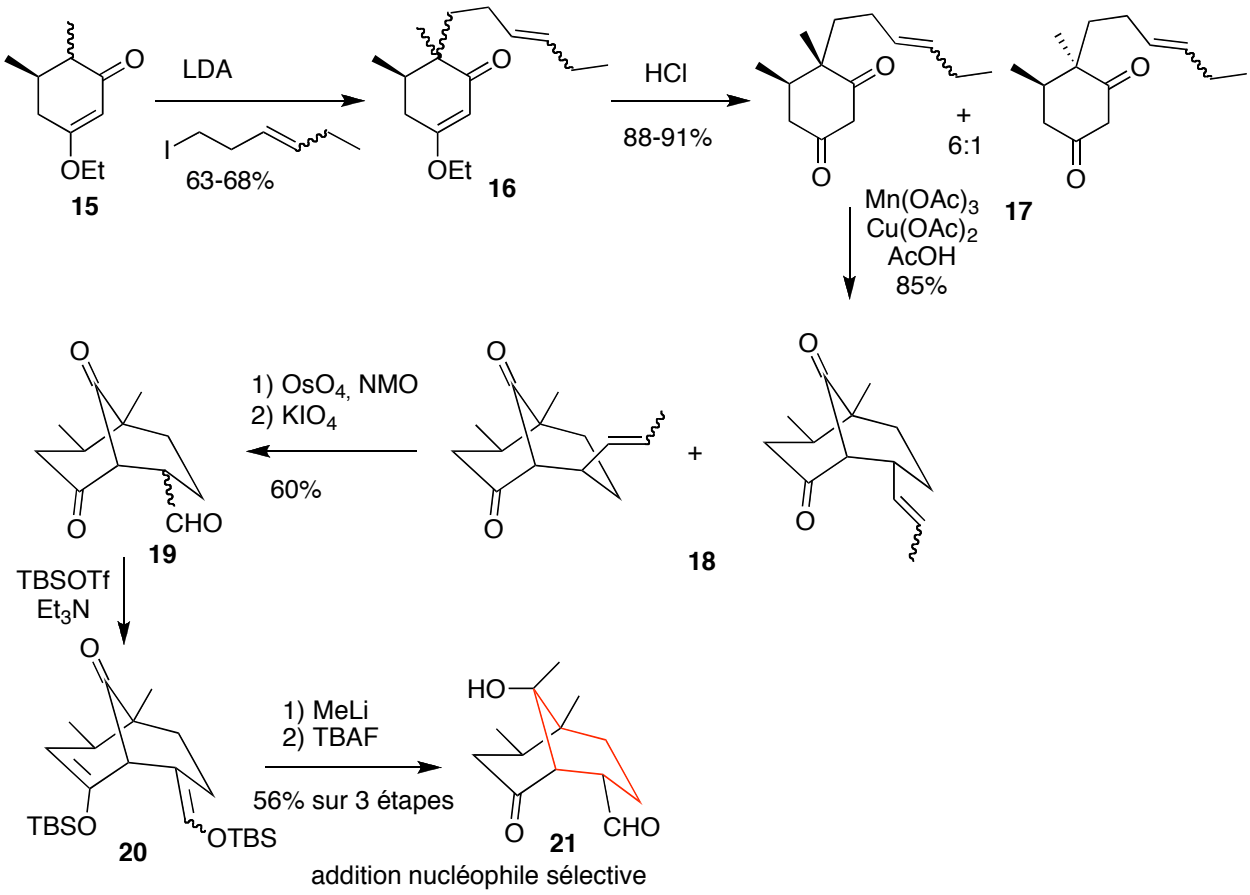


Schéma 5

3 Objectifs de cette thèse – organisation

Le but initial de ma thèse était d'optimiser et trouver des alternatives « vertes » aux réactions domino et d'employer la stratégie qui donne accès à des cyclohexanes fonctionnalisés pour poursuivre la synthèse totale des produits naturels avec une activité biologique importante. Evidemment, un objectif parallèle était de synthétiser des analogues de ces produits suivant la logique "DTS". Les cibles principales sont l'acide Galbanique et l'Iridal (Figure 4). Les

[8] Snider, B. B.; O'Neil, S. V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12983-12994.

Iridals, tout comme l'acide Galbanique, peuvent être considérés comme des A-seco terpènes. Nos cibles sont choisies à la fois pour le profil d'activité biologique et pour le défi synthétique qu'elles représentent.

Parmi les propriétés biologiques de la famille des iridals, on retrouve la cytotoxicité contre les cellules exprimant le mécanisme de chimiorésistance MDR. Ils agissent comme ligands des récepteurs d'ester de phorbole et ont une activité anti-paludéenne. L'acide galbanique a une activité anti-microbienne et hépatoprotectrice, et agit en synergie en réduisant la dose des antibiotiques classiques.

Organisation de la thèse

La thèse est divisée en trois chapitres. Le mode de présentation choisi est basé sur les articles publiés qui font partie intégrante de chaque chapitre. Ainsi le premier chapitre présente le travail d'optimisation de la réaction domino en utilisant les micro-ondes. Le deuxième chapitre a comme sujet l'acide Galbanique, la synthèse de ses analogues et finalement la synthèse totale de son énantiomère. Le troisième chapitre présente lui la continuation et l'aboutissement de la campagne synthétique vers les iridals, avec les synthèses totales de l'Iridal, la molécule centrale de cette famille de triterpènes, et celle du Marneral, le précurseur biogénétique de cette famille.

La numérotation des composés est propre à chaque chapitre, seuls les produits communs des trois chapitres vont apparaître avec comme préfixe le numéro du chapitre d'origine. Les schémas et les figures ont également une numérotation indépendante dans chaque chapitre.

Chapitre 1. Réactions « domino » initiées par le $Pb(OAc)_4$

1 Introduction

Les premières applications des micro-ondes sont apparues à la suite de l'observation de l'échauffement des antennes de radar. Cette manifestation des ondes électromagnétiques dans la région spectrale des micro-ondes a trouvé une application dans la vie quotidienne des ménages, avec l'apparition des fours à micro-ondes. En parallèle, des utilisations industrielles de cette technique se sont développées, surtout dans l'industrie alimentaire.
L'utilité de ce procédé réside dans l'interaction des micro-ondes avec la matière. En présence d'un champ électrique, les molécules polaires (avec un moment dipolaire non nul) ont tendance à s'orienter dans le sens du champ. Si le champ électrique est alternatif, l'orientation de chaque dipôle change à chaque alternance du champ électrique et l'on dit que les molécules font une rotation dipolaire. Comme la fréquence des micro-ondes publique est de 2.45 GHz, les frictions entre les molécules chargées vont se traduire en énergie thermique. Le photon des micro-ondes a une énergie très basse (0.00001 eV) donc plus petite que celle du mouvement Brownien, des liaisons d'hydrogène ou a fortiori des liaisons covalentes. C'est pour cette raison que des effets autres que le chauffage existent seulement dans des cas particuliers d'application des micro-ondes en chimie organique. Pourtant les vingt dernières années ont vu un développement rapide de l'utilisation des micro-ondes dans la synthèse organique. Le principal avantage des micro-ondes est le chauffage efficace réalisé dans toute la masse de la réaction. Cette efficacité dépend beaucoup du type des molécules utilisées et aussi du solvant, car les solvants non polaires n'absorbent pas les micro-ondes. La capacité d'un matériau à absorber les rayons micro-ondes et les convertir en chaleur est quantifiée par le facteur de pertes diélectriques (tan δ) qui est égal au rapport de la perte électrique sur la constante diélectrique.

La différence entre ce type de chauffage radiant et le chauffage inductif conventionnel réside dans la rapidité d'échauffement (10 °C/s), dans l'absence de « nucléation » et dans l'homogénéité de la chaleur. Dans quelques rares cas, des effets non thermiques ont été évoqués, mais ce sont des mécanismes particuliers qui impliquent toujours des espèces chargées. Aussi la possibilité d'effectuer des réactions sans solvant rend cette méthode attractive dans la perspective de la « chimie verte ».

2 La réaction « domino » initiée par le Pb(OAc)4

La réaction de type domino, initiée par le tétra-acétate de plomb, a été découverte à l'occasion de la campagne vers la synthèse du Taxol. Le but initial était de fissionner un 1,2 diol insaturé de type **I** (Figure 1), issu soit de la cétone de Hajos-Parrish (n=1), soit de celle de Wieland-Miescher (n=2). La réaction ne s'est pas arrêtée au stade **i** mais a continué, le dialdéhyde effectuant une réaction intramoléculaire de type hétérocycloaddition [4+2] et ensuite avec l'addition d'un nouveau équivalent de tétra-acétate de plomb sur la double liaison de l'énolacétal provoquant une migration oxydante d'une liaison σ-antipériplanaire. Si on part de la cétone de Hajos-Parrish, le produit final est le résultat d'un agrandissement de cycle et il cache en fait un cyclohexane hautement fonctionnalisé. Cette nouvelle réaction a été exploitée dans la synthèse des taxanes et aussi pour des composés stéroïdiens à 7 chaînons.

Dans ce contexte, nous avons voulu optimiser la réaction « domino » découverte au laboratoire.[9] Comme le mécanisme de la « cascade » implique une deuxième étape de hétéro-cycloaddition intramoléculaire [4π + 2π], l'accélération de celle-ci, avec l'expansion consécutive du cycle à cinq chaînons promue par le tétraacétate de plomb qui est l'étape étape cinétiquement limitante, pourrait s'effectuer en chauffant le milieu réactionnel.[10]

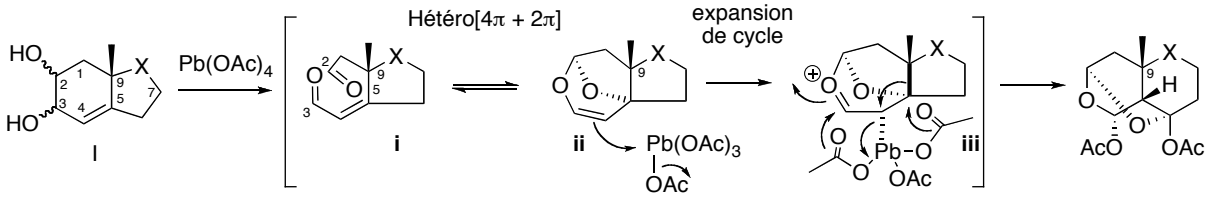


Figure 1

L'effet des micro-ondes pourrait se manifester sur les deux étapes principales du mécanisme (Figure 1):

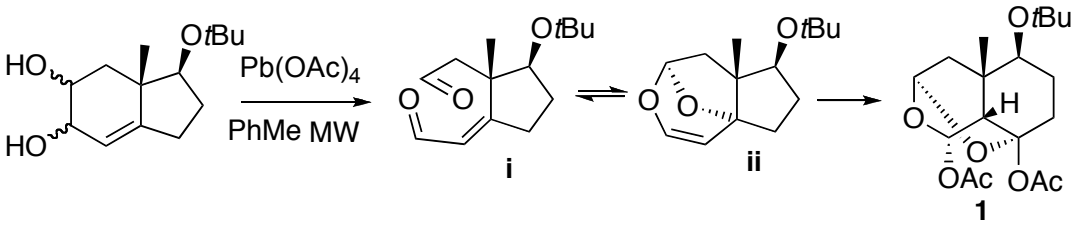
- la réaction hétéro-[4π + 2π] est un type de cycloaddition Diels-Alder asynchrone, qui implique un état de transition polaire, qui peut être favorisé par l'effet micro-ondes

[9] Arseniyadis, S.; Toupet, L.; Yashunsky, D. V.; Wang, Q.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8783-8786.
[10] Sesenoglu, Ö.; Candela Lena, J. I.; Altinel, E.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 995-1015.

- l'oxydation de l'éther d'énol intermédiaire **ii** génère un agrandissement de cycle par un réarrangement cationique est aussi une étape qui implique des états de transition polaires surtout que la liaison Pb-C est très polarisée.

Avec cette idée d'optimisation, nous avons essayé cette réaction « domino » dans des conditions de chauffage par micro-ondes, et les conditions idéales ont été trouvées : un temps court de réaction (5 min.) à 90 °, en appliquant une puissance de 100W (Tableau 1).

Tableau 1 : optimisation de la réaction « domino »



	Temps (min)	Température (°C)	Rendement % (**i**/**1**)
1	5	60	74 (50/50)
2	5	80	83 (0/100)
3	5	90	94 (0/100)
4	15	50	90 (95/5)
5	15	70	91 (2/98)
6	15	90	90 (0/100)
7	30	60	95 (0/100)
8	30	70	90 (0/100)
9	30	90	88 (0/100)

En choisissant un panel divers des substrats, déjà utilisés dans le laboratoire en conditions classiques de la réaction « domino » (température ambiante, 12-14h, thèses de Ozge Sesenoglu, Ertan Altinel et Guillaume Gauron), nous avons vérifié la compatibilité de ces conditions optimisées avec les diols présentés dans le Tableau 2.

Cet ensemble de diols précurseurs a été synthétisé au laboratoire à partir de la cétone de Hajos-Parrish ou bien de l'allyl-hydrindène-dione (Schéma 1). Le procédé général est décrit dans le Schéma 1, et il implique :

- la protection de la fonction cyclopentanone
- l'acétoxylation de la partie cyclohexenone avec le tétraacétate de plomb
- la réduction aux diols (mélange de diastéréomères)
- la protection de ces 1,2 diols sous forme d'éthers de *tert*butyldiméthylsilyle
- la synthèse de plusieurs diols différemment substitués pour la diversification moléculaire.

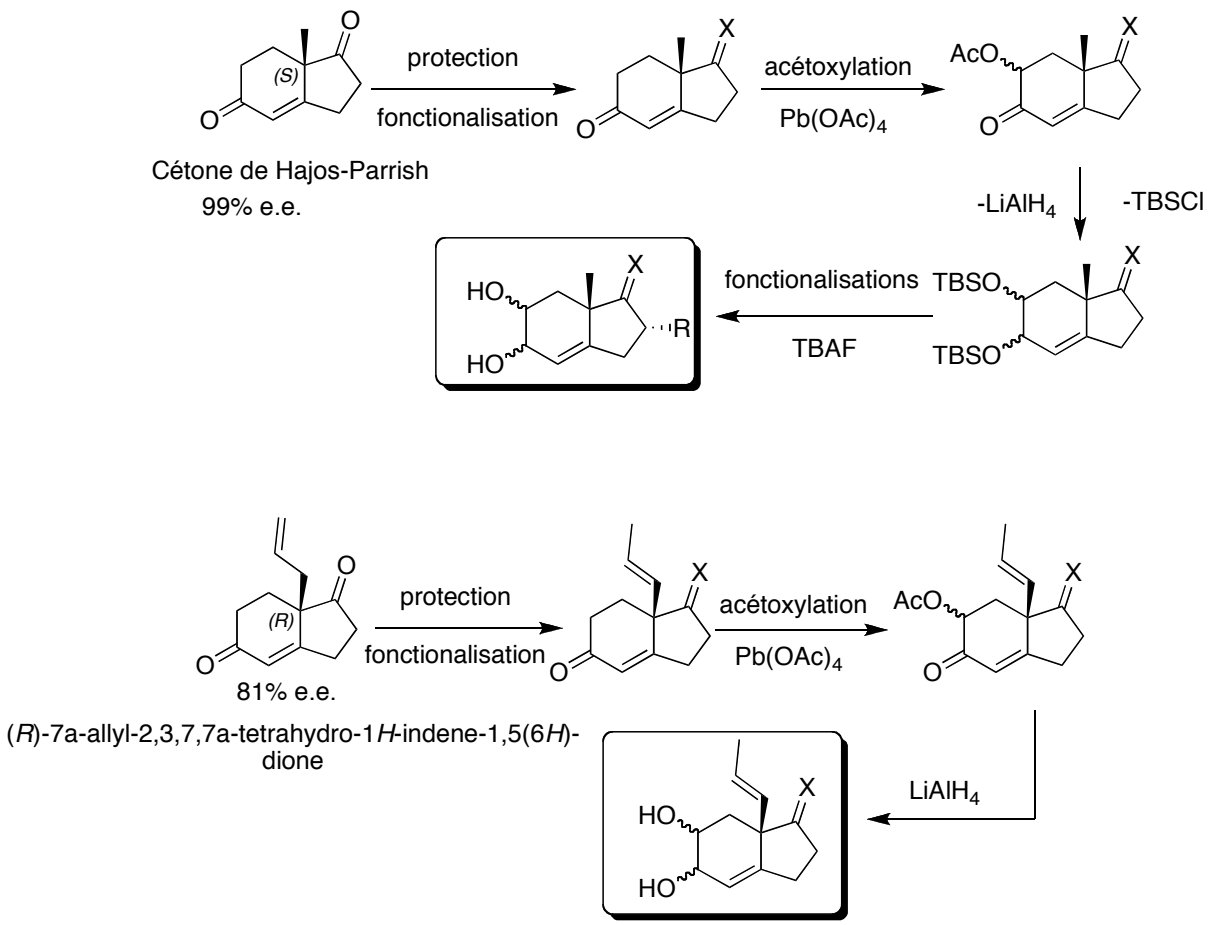
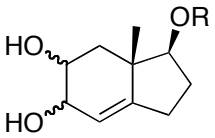
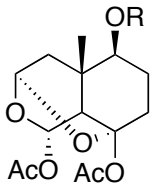
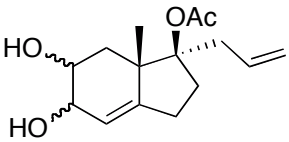
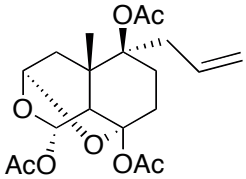
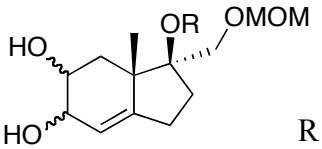
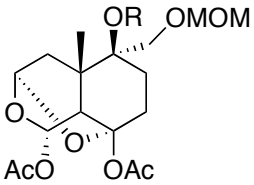
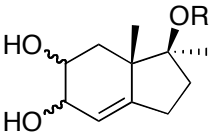
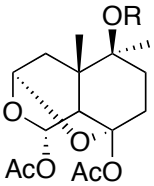
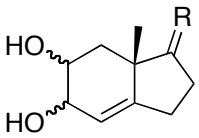
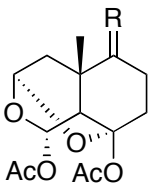


Schéma 1 : Synthèse des diols précurseurs pour la réaction « domino »

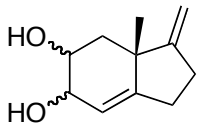
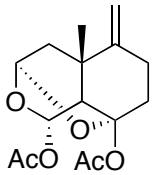
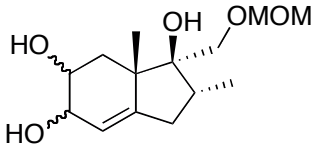
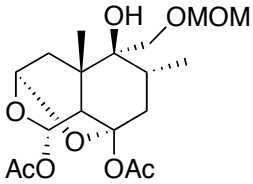
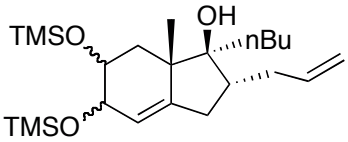
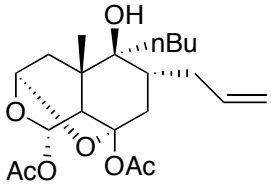
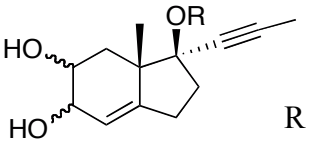
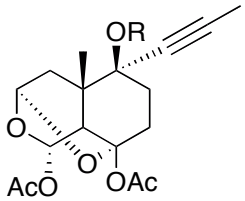
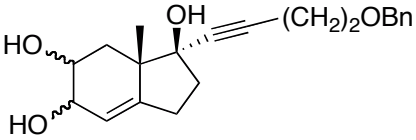
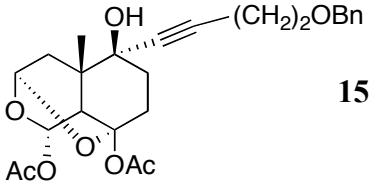
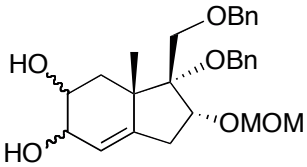
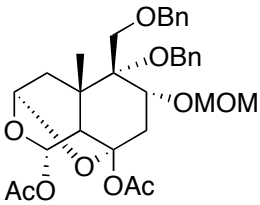
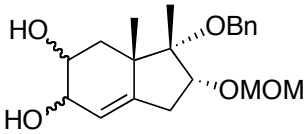
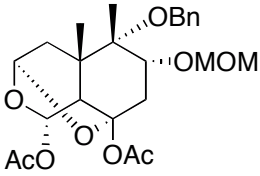
Le fait que le tétraacétate de plomb, un oxydant puissant, attaque les doubles liaisons[11] à des températures élevées, pourrait limiter la généralité de cette réaction. Pourtant dans les conditions de la réaction optimisée (5 min., 90 °C, 100W), nous avons observé dans tous les cas seulement les produits finaux, sans avoir oxydé les liaisons doubles ou triples (entrées 2, 6, 8, 9,10 , 15, 18 et 19).

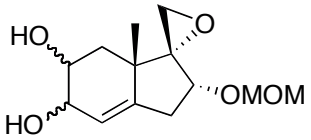
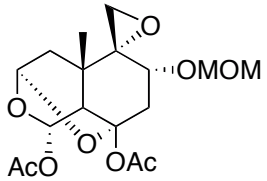
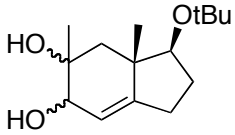
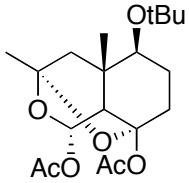
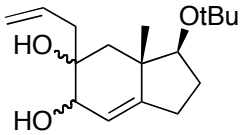
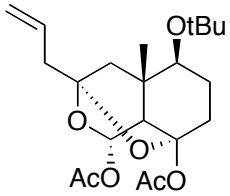
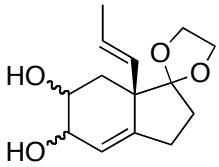
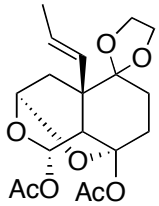
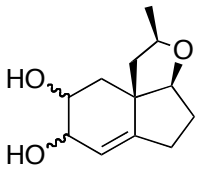
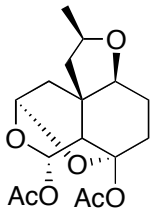
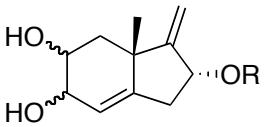
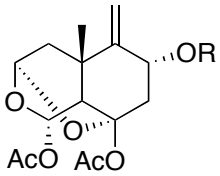
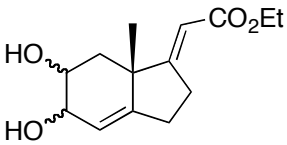
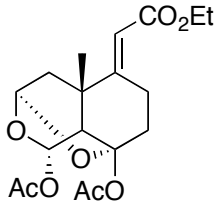
Dans la majorité des cas, nous observons des rendements comparables à la réaction en conditions « classiques ».

Tableau 2 : Réactions « domino » accélérées par les micro-ondes

	Diols	**Produit domino**	**Rendement A (B)**
1	 R = O*t*Bu R = OTBS	 **1** **2**	85 (94) 85 (90)
2		 **3**	77 (79)
3	 R = H R = TMS	 **4** **5**	80 (72) 72 (76)
4	 R = H R = MOM	 **6** **7**	85 (82) 84 (88)
5	 R = O R = $O(CH_2)_2O$	 **8** **9**	80 (84) 82 (84)

[11] Criegee, R. In *Oxidation in Organic Chemistry*; Wiberg, K. B., Ed.; Academic Press: New York, 1965; Part A, p 277.

	Diols	**Produit domino**	**Rendement A (B)**
6		 **10**	80 (84)
7		 **11**	51 (61)
8		 **12**	52 (56)
9	 R = H R = MOM	 **13** **14**	57 (65) 72 (76)
10		 **15**	80 (69)
11		 **16**	60 (61)
12		 **17**	70 (81)

	Diols	**Produit domino**	**Rendement A (B)**
13		 **18**	59 (80)
14		 **19**	52 (50)
15		 **20**	59 (45)
16		 **21**	60 (75)
17		 **22**	44 (71)
18	 R = Ac R = MOM	 **23** **24**	60 (77) 86 (82)
19		 **25**	60(59)

Conditions: 5 min., 90 ºC, 100W, toluène.

Les produits « domino » **7** et **10** (Schéma 2) ont été obtenus sur des échelles de plusieurs grammes en vue de leur utilisation dans les synthèses totales de l'iridal (Chapitre 3) et des analogues d'acide galbanique (Chapitre 2).

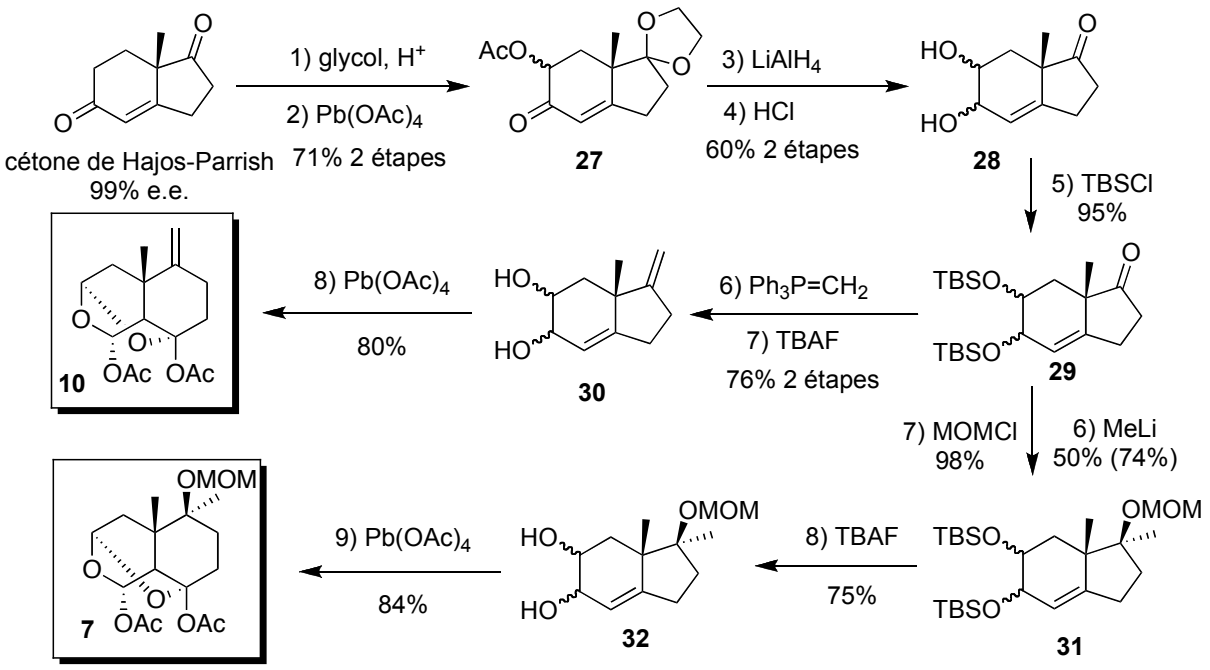


Schéma 2 : Obtention des produits « domino » 7 et 10

3 Remplacement de tétraacétate de plomb – efforts vers une chimie plus « verte »

En essayant de diminuer la toxicité de la réaction de domino, nous avons essayé d'autres oxydants capables d'effectuer des coupures oxydatives des 1,2 diols. En vue de l'obtention du produit final « domino » de type **1**, les autres oxydants utilisés comme ($PhI(OAc)_2$, périodinane de Dess-Martin, triacétate de manganèse, triphénylebismuth carbonate, sodium bismuthate, sodium métaperiodate, ont failli donner le produit domino avec expansion de cycle, obtenu avec le tétraacétate de plomb à la température ambiante. En chauffant pendant

longtemps, seul le (diacétoxyiodo)benzene a généré un produit « domino » final **33** (Schéma 3).[12]

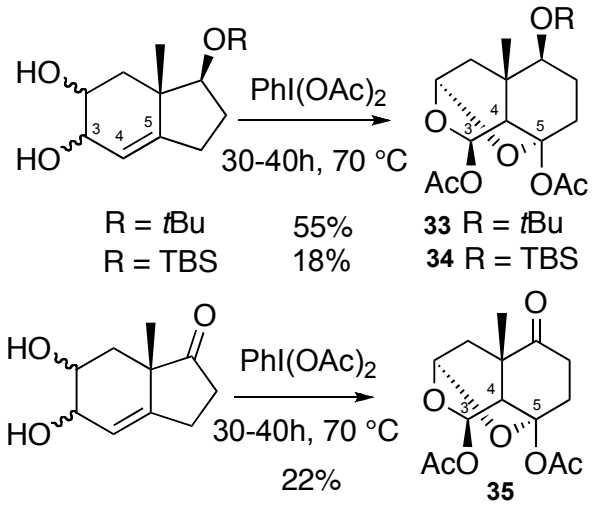


Schéma 3 : Remplacement du Pb(OAc)$_4$

La seule différence par rapport aux produits « domino » issus de la réaction promue par le tétraacétate de plomb, réside dans la configuration du centre C3 qui est inversée. Le désavantage majeur de ce changement de réactif est le rendement faible de la réaction (Schéma 3). Après la purification des produits, le rendement chute considérablement dans tous les cas étudiés, ce qui nous a révélé l'instabilité à la purification de ces produits « domino » C3β-OAc. Durant sa purification par chromatographie soit sur alumine neutre, soit sur silice, une grande partie de ce produit se décompose.

Pour que ce changement structural ait lieu, un mécanisme réactionnel différent de celui du tétraacétate de plomb a été proposé. Dans les deux cas, les oxydants approchent la double liaison énolique C3-C4 de la face α du produit intermédiaire **i**, mais le tétraacétate de plomb fournit le groupement acétate de façon intramoléculaire, et le (diacétoxyiodo)benzene, en libérant un acétate après la formation de l'ion iodonium, permet l'attaque de cet acétate *via* un mécanisme SN2, sur le centre C3. Ce comportement différent des deux réactifs est dû probablement à la plus grande stabilité de la liaison C-I (Schéma 4).[13]

[12] Corbu, A.; Gauron, G.; Castro, J. M.; Dakir, M.; Arseniyadis, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1730-1743.

[13] L'énergie de la liaison C-I (2 Å) est d'environ 50 Kcal/mol, cependant la liaison C-Pb (2.29 Å) a été estimé à 31 Kcal/mol. (a) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179–1255. (b) Ladziata, U.; Zhdankin, V. *ARKIVOC* **2006**, ix, 26–58.

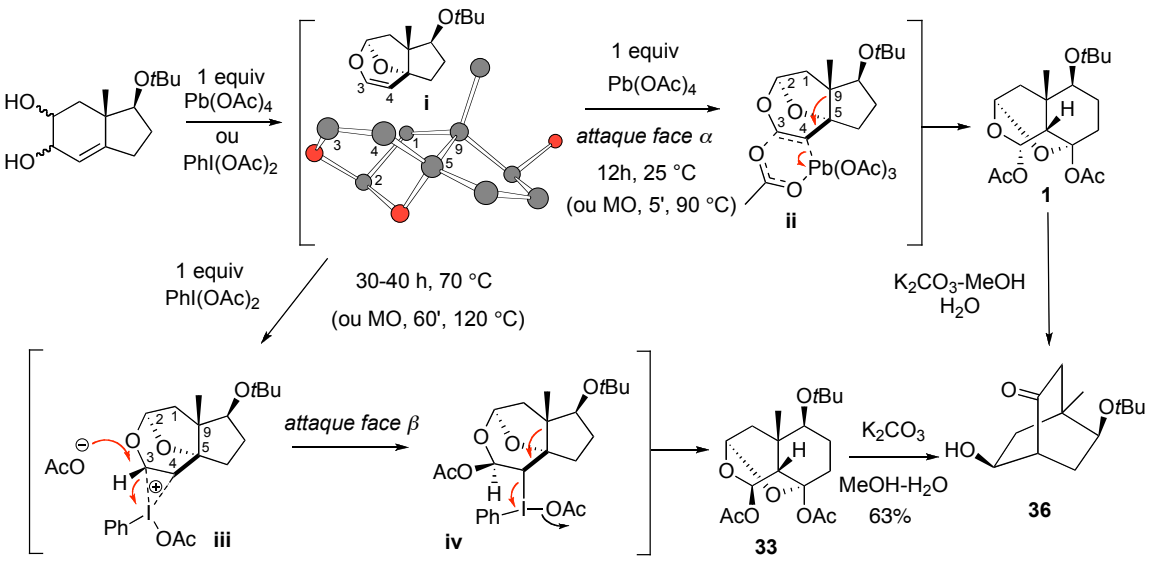
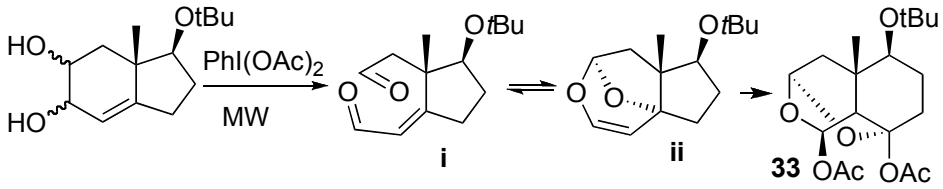


Schéma 4 : Mécanismes différents vers le composé 36

Pour contourner l'instabilité des produits "domino" **33-35** (Schéma 3), le brut réactionnel a été traité directement avec K_2CO_3 dans le méthanol, ce qui a fourni le même composé bicyclique ponté **36** (Schéma 4) que le produit "domino" **1** généré par le tétraacétate de plomb.[14]

Cette réaction lente du (diacétoxyiodo)benzene a été optimisée dans les conditions utilisant des micro-ondes employées au préalable. Les essais effectués nous ont confirmé la difficulté de réalisation de cette réaction car le temps a été prolongé jusqu'à une heure avec la température atteignant 120 °C (Tableau 3).

Tableau 3 : Optimisation de la réaction « domino » du PhI(OAc)$_2$



	Temps (min)	Température (°C)	Solvant	Ratio (**i**/**33**)
1	15	120	MeCN	83/17
2	60	100	MeCN	58/42
3	60	120	MeCN	0/100
4	120	90	MeCN	50/50
5	120	92	PhMe	70/30

[14] Finet, L.; Candela Lena, J. I.; Kaoudi, T.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S. *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 3813–3820.

La même instabilité du produit final a été observée. Seulement, l'analyse du brut réactionnel nous montrait un rendement de 89% qui chutait de la même façon après passage sur silice.

4 Conclusion

Nous avons rendu la réaction de "domino" des diols insaturés de type **1**, encore plus pratique en utilisant l'effet d'accélération des micro-ondes. Toutes les réactions ont été accélérées avec des rendements légèrement améliorés dans la plupart de cas.[15a,b] A la base de cette accélération se situe probablement l'efficacité de chauffage des micro-onde et non un effet spécifique "micro-ondes". Enfin, le remplacement du tétraacétate de plomb réputé toxique par le (diacétoxyiodo)benzene supposé non-toxique, pour donner un composé de type « domino », manque d'efficacité.

[15] Corbu, A.; Gauron, G.; Castro, J. M.; Dakir, M.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4745-4748.

General procedures for "domino" reactions employed in this chapter

Method A (using PhMe, CH_2Cl_2, EtOAc as solvent): A dry flask was charged with unsaturated diols (1.0 mmol, diastereomeric mixture) and $Pb(OAc)_4$ (2.4 mmol) vacuumed, flushed with argon and cooled to 0 °C. Solvent (PhMe or MeCN or EtOAc, 5 mL) was added, the cooling bath removed soon after and the reaction mixture was stirred for *ca*. 15 h at room temperature (TLC monitoring). Upon completion, the reaction mixture was diluted with Et_2O, filtered through a path of Celite and silica gel and flash chromatographed using heptane as eluent, to remove most of the solvent, then heptane-Et_2O, 1:1 as eluent to afford pure domino products.

Method B (microwave accelerated domino transformations): A microwave tube was charged with a solution of a bicyclic unsaturated diol (0.5 mmol) in 2 mL of dry PhMe and $Pb(OAc)_4$ (2.4 mmol) and inserted inside a microwave cavity. The reaction mixture was magnetically stirred for 15 minutes (80 °C, at 100 W) or only 5 minutes at 90 °C. The tube was cooled to room temperature, diluted with Et_2O, the suspension filtered over a $MgSO_4$/celite/SiO_2 path, the filtrate concentrated and purified by flash-chromatography.

Typical procedure for two-reagent (oxidant+base) domino reactions: A dry flask was charged with unsaturated diol (1.0 mmol) and $Pb(OAc)_4$ (1.22 g, 2.76 mmol), vacuumed, flushed with argon and then again vacuumed for 1 h. Dry PhMe (14 mL) was then added at –20°C and stirring continued for 30 min at this temperature then for an additional 15 h at 25 °C. Following TLC control indicating formation of the desired domino product, K_2CO_3 (1 g) in MeOH-H_2O (22.5 mL, 8:1) was added and after a 7h 25 °C stirring, methanol was removed under reduced pressure. The reaction mixture was diluted with methylene chloride, washed with brine, the organic layer was dried over $MgSO_4$ and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel.

Chapitre 2. Synthèse totale de l'acide Galbanique et ses analogues

Les deux Schémas récapitulatifs illustrent l'idée directrice qui sera suivie au cours de ce chapitre.

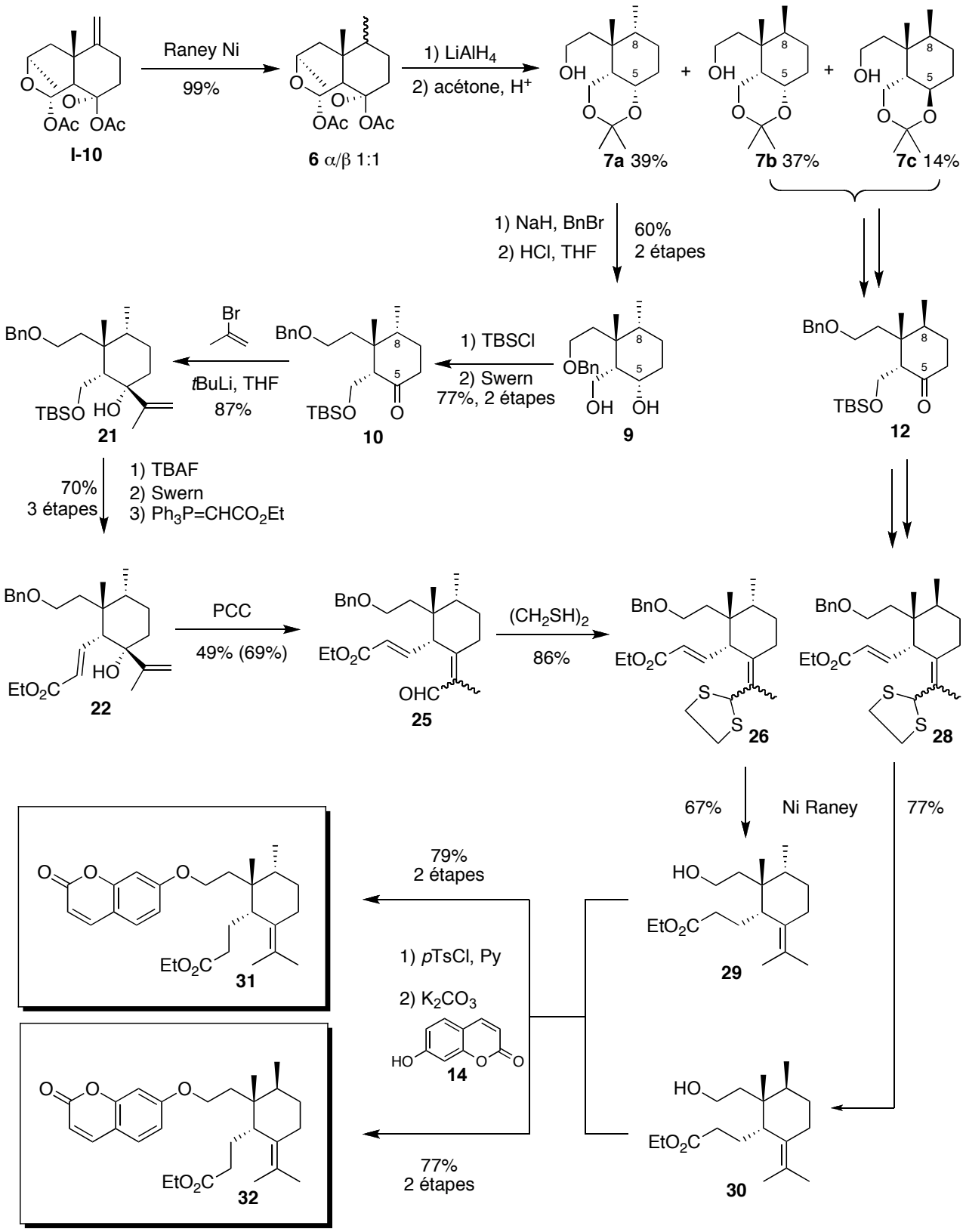


Schéma 1. "Diverted Total Synthesis": Synthèse des composés analogues 31 et 32

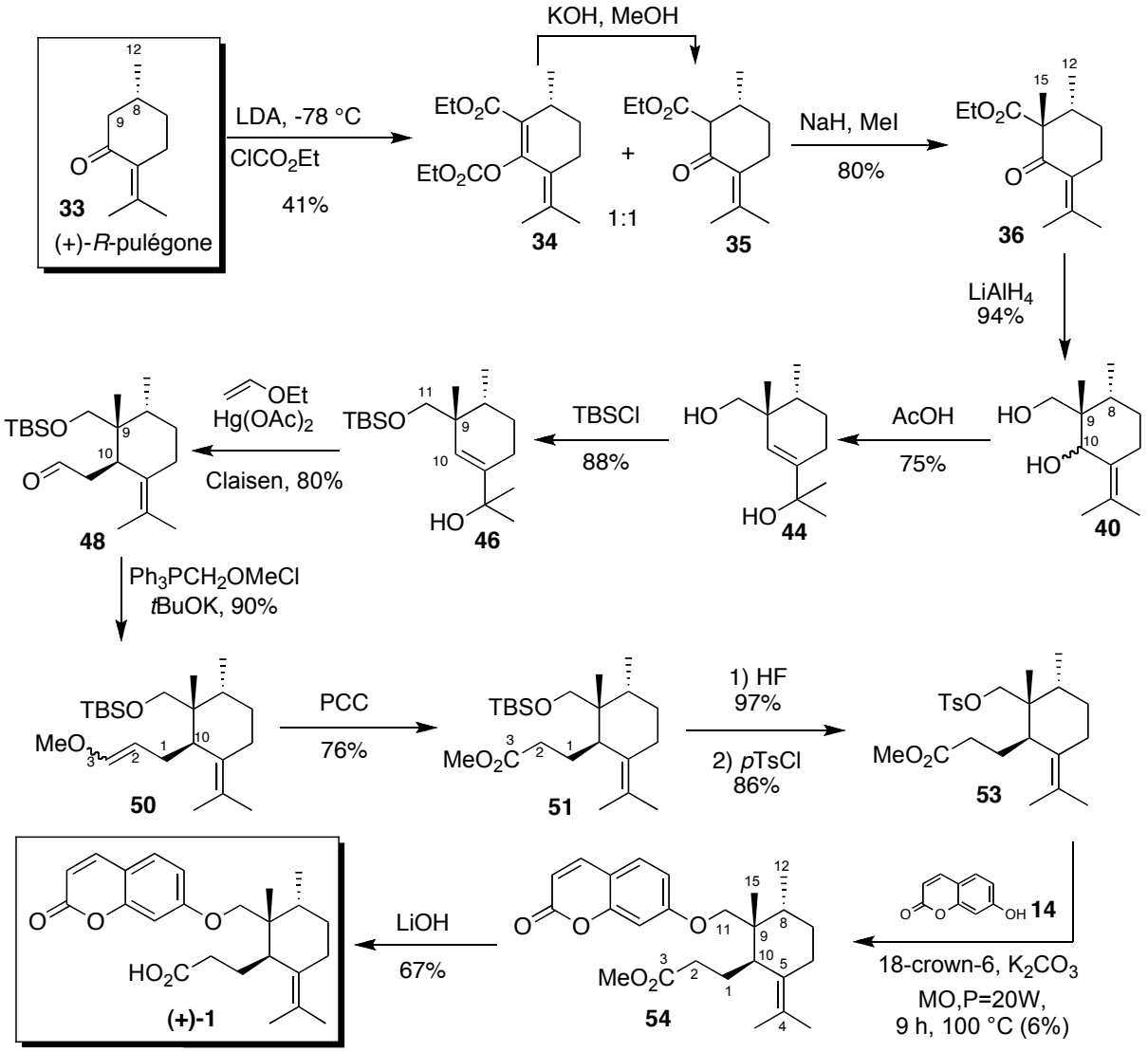


Schéma 2. Synthèse totale de l'acide *ent*-Galbanique

1 Introduction

Au cours de ce chapitre nous verrons tout d'abord les travaux bibliographiques concernant l'acide Galbanique, sesquiterpène naturel dont la structure n'était pas clairement résolue. L'élucidation structurale de cette petite molécule a nécessité un travail synthétique à deux volets: une synthèse basée sur nos réactions domino conduisant aux analogues (DTS: Diverted Total Synthesis)[3] et une deuxième basée sur le pool chiral. Ceci dans le but de synthétiser plusieurs combinaisons de centres stéréogéniques en C8, C9, C10 et de comparer avec le produit naturel lequel nous avait été fourni par le Professeur Appendino. Tout au long de cette étude nous verrons que l'attribution des configurations relatives sur les cycles à six chaînons par les techniques de la RMN présente des pièges. L'approche « DTS » servirait non seulement à l'élucidation structurale mais aussi à l'évaluation biologique des analogues synthétisés, que les voient biogénétiques ne fournissent pas.

L'acide Galbanique **1** a été isolé pour la première fois de la résine *galbanum*[16,17] et plus tard de la résine *asafoetida*[18]. Ces résines proviennent des férules, plantes de la famille des apiacées, plus précisément de la *Ferula gummosa* et de *Ferula assa-foetida*. Ces plantes se retrouvent dans l'Asie occidentale et centrale et leurs résines sont connues depuis l'antiquité comme principes curatifs. Elles sont aussi utilisées comme épices ou dans la composition des encens. Même de nos jours, les deux sont prescrites en Inde pour des bronchites ou d'autres affections.

2 Détermination structurale

Des études sur sa structure[19] ont été entreprises dans les années 50, revues et corrigées en 1980 par Bagirov et al.[16] Ces chercheurs ont analysé la structure de l'acide Galbanique par une série d'expériences de RMN et ils ont proposé la structure de A-seco sesquiterpène décrite dans la Figure 1.

---

[16] Bagirov, V. Y.; Scheichenko, V. I.; Veselovskaya, N. V.; Sklyar, Y. E.; Savina, A. A.; Kiryanova, I. A. *Khim. Prir. Soedin.* **1980**, *16*, 620-623.
[17] Kunz, K.; Wöldicke, E. *Chem. Ber.* **1937**, 359.
[18] Appendino, G.; Tagliapietra, S.; Nano, G.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 183-186.
[19] Pigulevskii, G. V.; Naugol'naya, T. N. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1956**, *108*, 853.

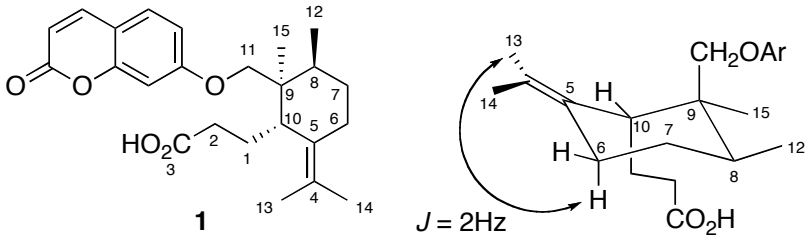


Figure 1:Structure de Bagirov

Ils ont observé que les deux protons H6- axial (J = 2 Hz) et H6- équatorial (J < 1 Hz) couplaient, dans le spectre de proton, avec un seul des deux méthyles du groupe isopropylidène (Me-13 ou Me-14). Ils ont conclut qu'il s'agissait du méthyle voisin (Me-13) à la chaîne C1-C3 car son signal était plus deblindé. De plus, le couplage d'environ 2 Hz est du à une hyperconjugaison entre H6-axial et Me-13. Comme H10 ne présente pas ce type de couplage, ils ont établi la configuration de ce proton comme équatoriale. La chaîne C1-C3 se trouve donc en axial. Une autre supposition a permis d'établir la configuration du méthyle Me-12 : pour minimiser l'interaction 1,3 de la chaîne C1-C3 avec Me-12, celui-ci devrait se trouver en position équatoriale à son tour. Pour la configuration du centre C9, les auteurs ont fait appel à une époxydation de l'acide Galbanique : un des deux époxydes obtenu a présenté un déplacement du signal d'un des protons H11 vers champ haut. Cela signifiait que ce groupement méthylène était en axial, car proche de l'oxygène de l'époxyde. De plus, il faut préciser que la configuration absolue de l'acide Galbanique n'est nulle part mentionnée.

Quatorze ans plus tard, quand Appendino a isolé l'acide Galbanique à son tour, de l'*asafoetida* (initialement attribué à une structure appelée asacoumarin B), il a gardé la même structure que celle de Bagirov. L'histoire de la structure de l'acide Galbanique s'est compliquée quand, en 1998, Lee[20] a réanalysé sa structure en employant une série d'analyses RMN-2D. Il a confirmé la connectivité de la structure déjà proposée par Bagirov, mais en analysant le spectre 2D-NOESY (ce qui Bagirov n'avait pas à sa disposition) Lee *et coll.* ont changé la configuration relative de la chaîne C1-C3 par rapport à la paire de méthyles Me-12 et Me-15. Ces derniers se sont quand à eux révélés être *trans* l'un par rapport à l'autre. Une supposition essentielle à ce repositionnement spatial esr que le cyclohexane central ne se trouve pas en forme de « chaise » mais en forme de bateau tordu. Une difficulté provenait du fait que les protons H1, H6β–axial et H8 se retrouvent dans le même massif dans le spectre proton. Cela empêchait toute corrélation 1,3 diaxiale entre les systèmes C8-C9 et C10-C5-C6.

[20] Lee, S. G.; Ryu, S. Y.; Ahn, J. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 384-386.

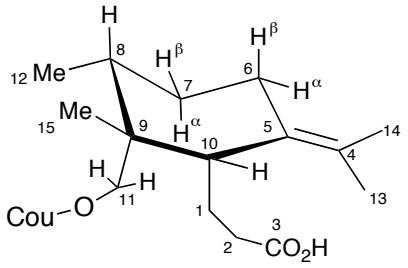


Figure 2 : Conformation proposée par Lee

3 Biosynthèse

Une très bonne méthode pour confirmer la proposition structurale d'un composé naturel consiste à étudier sa biosynthèse.

En effet, Appendino a proposé la mogoltadone **2** - une cétone *trans*-bicyclique[21] - comme précurseur biogénétique de l'acide Galbanique (Schéma 3).[22] Cette cétone n'a pas été isolée ensemble avec l'acide Galbanique, mais d'une plante appartenant à la même famille de *Ferula* (*Ferula mogoltavica*).

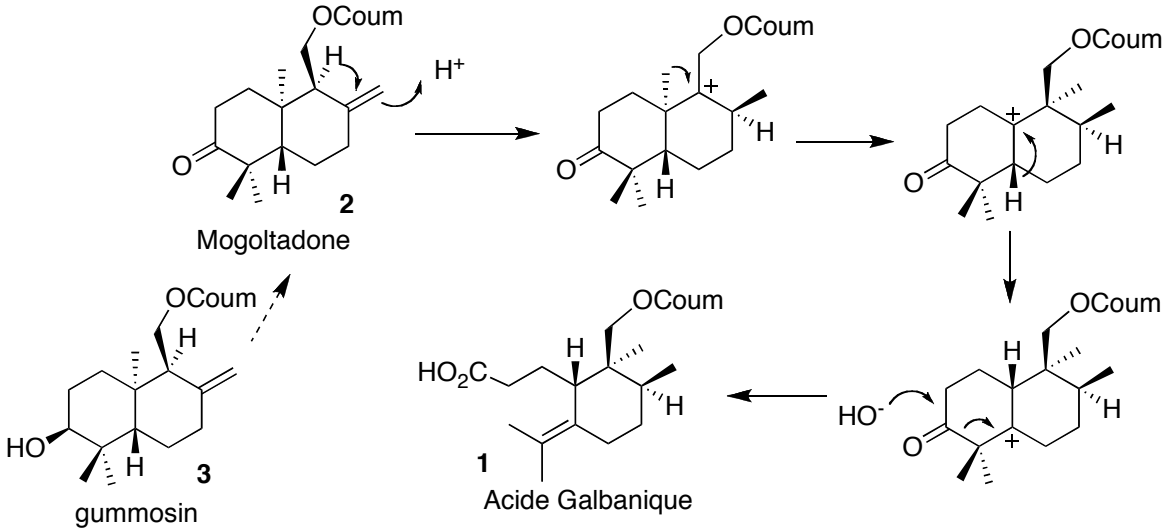


Schéma 3 : Biosynthèse proposée par Appendino

Cependant, la structure de la mogoltadone **2** restait aussi à démontrer. C'est en 2001 que la gummosine **3**, l'alcool précurseur de la mogoltadone, a été isolée de l'*asafetida* en présence de l'acide Galbanique et d'autres molécules bicycliques plus oxygénées.[23] La structure de la gummosine **3** a alors été confirmée par une analyse de rayons X, appuyant l'hypothèse de la

[21] Khasanov, T. K.; Saidkhodzhaev, A. I.; Nikonov, G. K. *Chemistry of Natural Compounds* **1975**, *10*, 20-23.
[22] Appendino, G.; Tagliapietra, S.; Nano, G.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 183-186.
[23] Abd El-Razek, M. H.; Ohta, S.; Ahmed, A. A.; Hirata, T. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 1289-1295.

biogenèse Galbanique. Cette structure de type A-seco terpènique a été rencontrée dans quelques rares cas, où la partie aromatique est remplacée par d'autres hétérocycles comme le secodrial **4**[24], la seco-chiliotrin **5**[25], le suaveolindole **6**[26](Figure 3) et la famille des iridals (Chapitre 3).

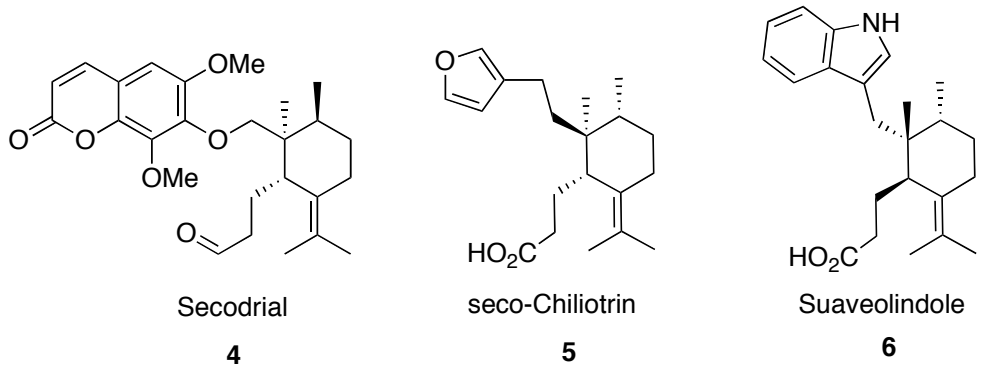


Figure 3 : A-séco sesquiterpènes

4 Activité biologique

Après des tests *in vivo* effectués sur des rats, des propriétés hépatoprotectrices ont été attribuées à l'acide Galbanique[27]. Plus récemment, une étude très intéressante a utilisé l'acide Galbanique en synergie avec d'autres antibiotiques, pour palier la résistance des souches bactériennes comme le *Staphylococcus aureus*[28]. Avec l'acide Galbanique en concentration sous-inhibitrice (100 μg/mL), les doses de pénicilline G et cephalexine diminuent de 64 et 128 fois.

[24] Greger, H.; Hofer, O.; Robien, W. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1997-2003.
[25] Jakupovic, J.; Banerjee, S.; Bohlmann, F.; King, R. M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1305-1313.
[26] a) Yoo, H. D.; Cremin, P. A.; Zeng, L.; Garo, E.; Williams, C. T.; Lee, C. M.; Goering, M. G.; O'Neil-Johnson, M.; Eldrige, G. R.; Hu, J. F. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 122-124; b) Velthuisen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10640-10641.
[27] Syrov, V. N.; Khushbactova, Z. A.; Nabiev, A. N. *Farmakol. Toksikol.* **1990**, *53*, 41.
[28] Shahverdi, A. R.; Fakhimi, A.; Zarrini, G.; Dehghan, G.; Iranshahi, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 1805-1807.

5 Objectifs

Notre attention s'est portée vers l'activité biologique potentielle de l'acide Galbanique. De plus, d'un point de vue chimique, sa structure s'encadre parfaitement avec les cibles du laboratoire.

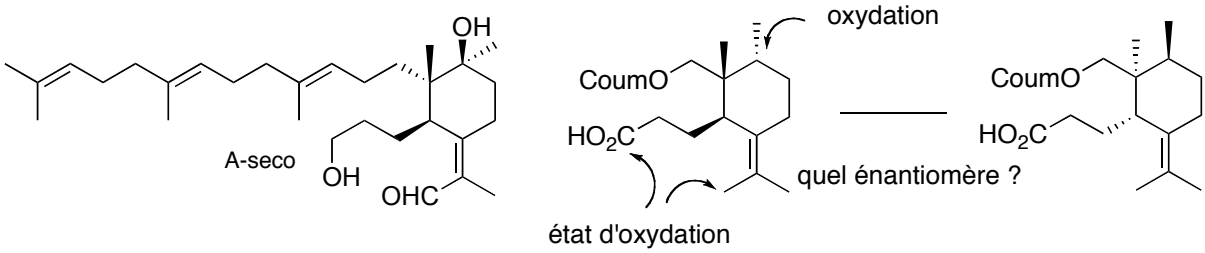


Figure 4 : Iridal et acide Galbanique – comparaison structurale

Une grande différence entre les iridals et l'acide Galbanique réside dans le fait que les iridals sont des triterpènes provenant du squalène alors que l'acide Galbanique est issu du farnésol. Cependant, leurs structures indiquent un mécanisme biogénétique commun. En effet, les iridals sont produits par des oxydations stéréo et régio-spécifiques des composés ayant la même structure du cycle central de l'acide Galbanique (Figure 4). Le mécanisme biogénétique commun ne permettait pas de savoir si la stéréochimie absolue du cycle A-seco terpénique était la même.

Nous avons alors fixé deux objectifs principaux :

- envisager la première approche synthétique de l'acide Galbanique pour une clarification structurale,
- mettre au point des stratégies synthétiques flexibles permettant d'approcher une famille entière des composés analogues, en vue de tests biologiques.

Il existe quatre diastéréoisomères (et ses paires énantiomères) possibles pour l'acide Galbanique. Comme il est difficile d'établir les configurations des centres adjacents C8, C9 et C10 par résonance magnétique, une approche de synthése systématique est nécessaire.

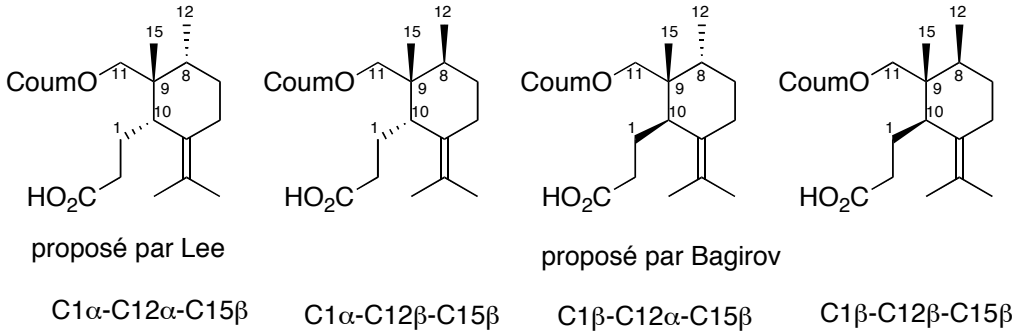


Figure 5 : Structures possibles de l'acide Galbanique

Dans la continuation de ce chapitre deux approches synthétiques vont être présentées, permettant de clarifier la controverse structurale de l'acide Galbanique. L'accès vers les trois premières configurations sera décrit.

6 Une première approche de synthèse

La stratégie de cette première approche se base sur l'obtention d'un cyclohexane hautement fonctionnalisé *via* la réaction domino du laboratoire (Chapitre 1). Comme l'analyse structurale de Lee était la plus récente et la plus complète, nous avons ciblé sa structure dans un premier temps. Dans la suite du chapitre, nous avons utilisé la numérotation d'Appendino pour la partie cyclohexane de l'acide Galbanique.

6.1 Synthèse des acétonides 7a,b,c

Le produit domino **I-10,** ayant été obtenu sur des échelles de 10-20g (voir chapitre 1), nous avions un point de départ pour mettre en pratique le Schéma rétrosynthétique 4.

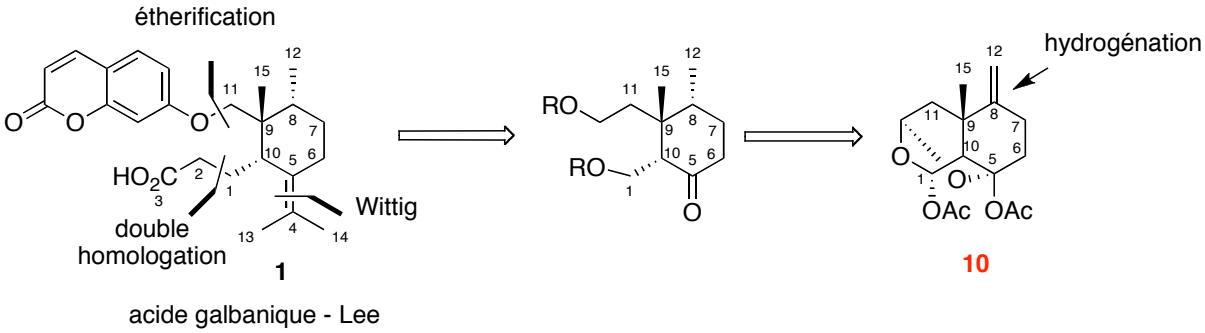


Schéma 4 : Rétrosynthèse de l'acide Galbanique

Pour générer sélectivement le méthyle Me-12, nous avons essayé de tirer profit de la structure encombrée du produit domino **I-10** (Figure 6). Nous avons ainsi supposé que les hydrogénations hétérogènes nous amèneraient l'hydrogène sur la face α (pro *R*) de la double liaison C8-C12.

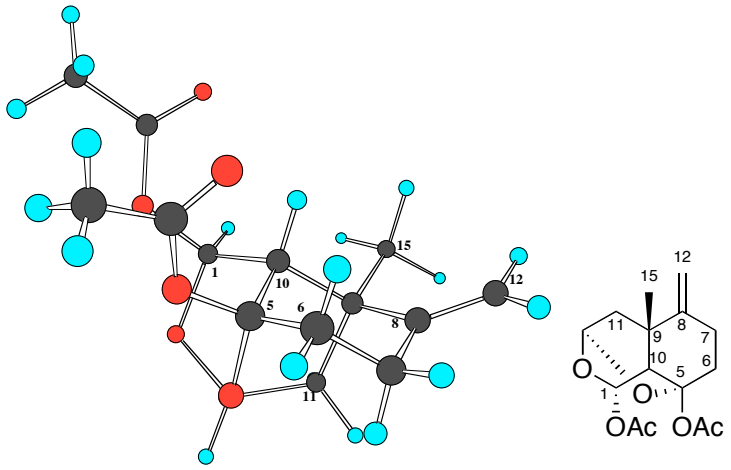


Figure 6 : Le conformère de plus basse énergie (MonteCarlo, MM3)

Les premiers essais effectués avec le palladium sur charbon ont donné un excès de l'épimère **6β** (proportion 4:1). L'utilisation du Nickel de Raney a, quand à lui, entraîné l'obtention d'un mélange équimolaire des deux épimères **6**. Il faut noter qu'avec ce catalyseur, des rapports variables entre les deux épimères ont été obtenus en fonction du fournisseur et de l'ancienneté du réactif (Schéma 5).

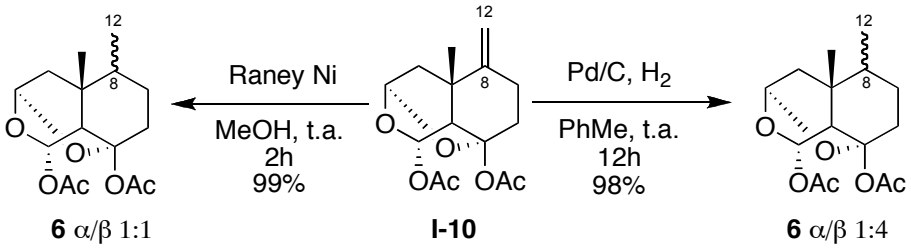


Schéma 5 : Hydrogénation de l'alcène exocyclique

Les deux épimères **6** n'étant pas séparables, nous avons continué la synthèse avec le mélange. La molécule **6** est alors réduite avec $LiAlH_4$ et les triols obtenus sont protégés sous forme d'acétonide. Ceci permet ensuite de séparer les trois alcools **7a**,**b**,**c** (Schéma 6).

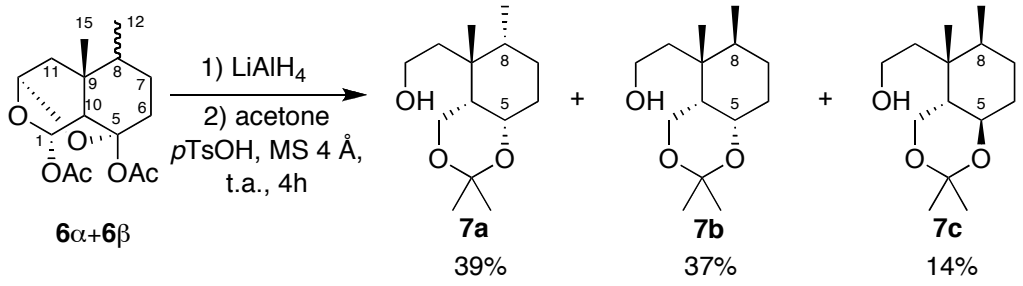


Schéma 6 : Réduction et protection des produits « domino » 6α et 6β

Pour l'attribution stéréochimique des trois composés, nous nous sommes basés sur deux faits :

-En essayant de cristalliser l'acétal **7b**, nous avons obtenu un cristal du triol **8** correspondant. Celui-ci a été résolu par diffraction des rayons X. Ainsi, on observe dans la Figure 7 que le conformère de plus basse énergie, prévu par une optimisation mécanique MM3, ressemble à la structure trouvée par diffraction de rayons X (Figure 7).

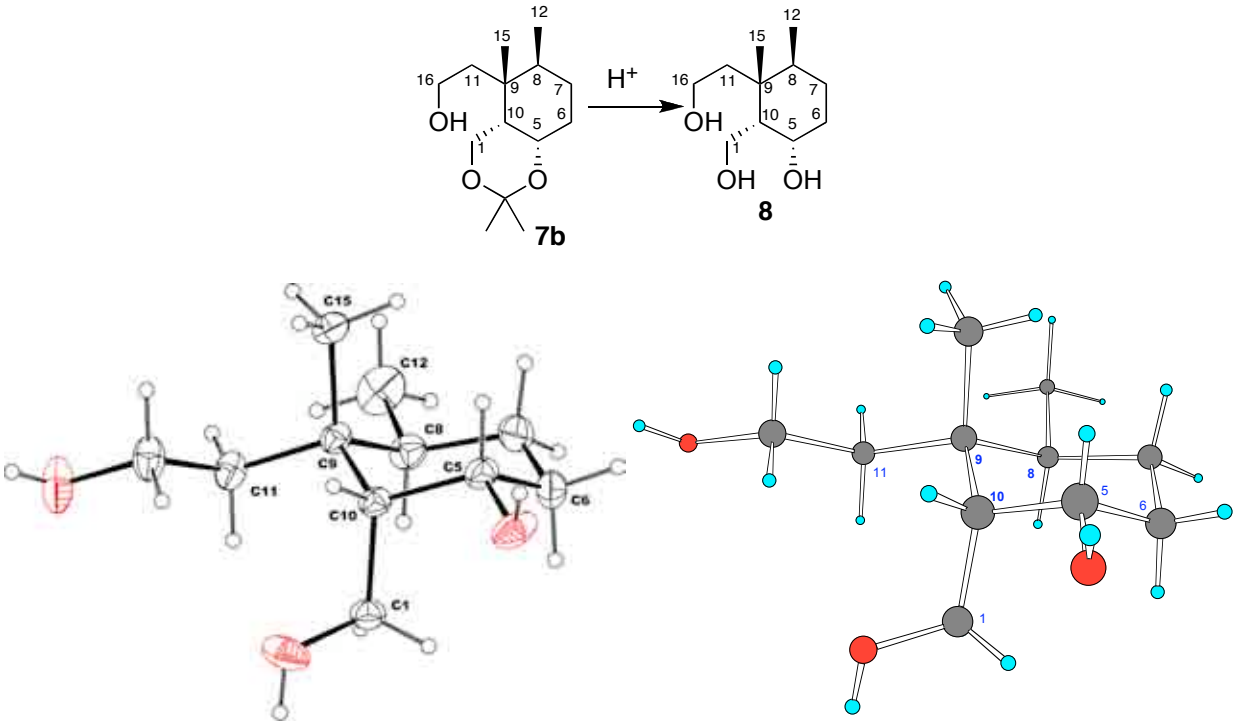


Figure 7 : ORTEP et conformère MM3 de plus basse énergie (composé 8)

-Pour l'épimère C8α (**7a**) nous avons poursuivi la synthèse jusqu'à la cétone **12** (Schéma 7). Ceci a permis d'effacer la configuration du centre C5. Ainsi, en analysant les cétones **10** et **12**, la seule différence peut provenir du centre C8. La stéréochimie a donc pu être clarifiée et confirmée par synthèse et par analyse des spectres de NOESY.

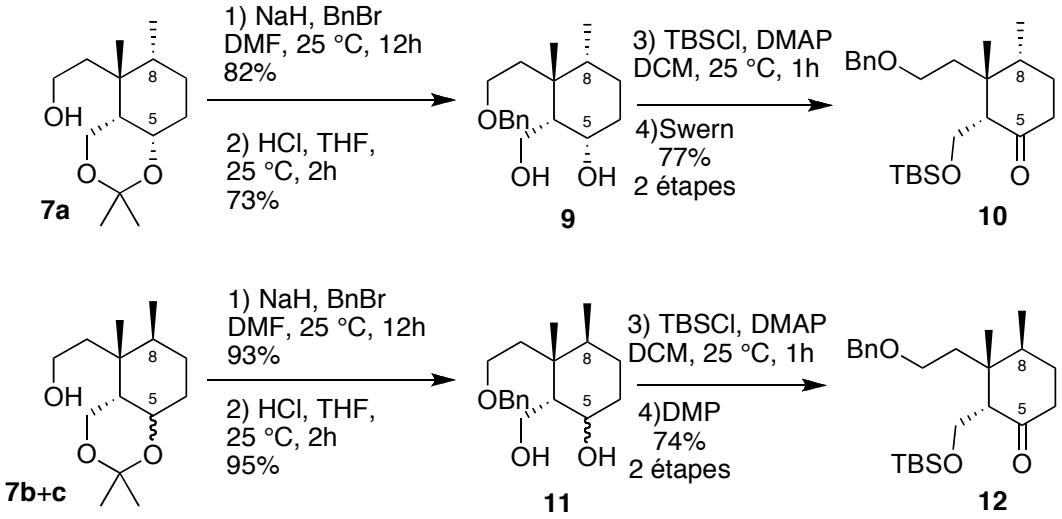


Schéma 7 : Obtention des cétones 10 et 12

6.2 Raccourcissement de la chaîne C11-C16 et essai de couplage de l'éther de coumarine

Nous nous sommes ensuite penchés sur le raccourcissement de la chaîne C11-C16. Le but était d'obtenir des molécules modèles pouvant nous servir dans l'introduction de l'éther aromatique de type coumarine. Vu l'encombrement stérique du carbone néopentylique C11, nous avions de bonnes raisons de prévoir un couplage difficile de l'umbelliferone (7-hydroxycoumarine, **14)**. La réaction choisie pour l'obtention de l'éther aromatique a consisté en la transformation de l'alcool en groupe nucléofuge, le tosylate. Celui-ci a ensuite été substitué par le phénolate de la coumarine (Schéma 8).[29]

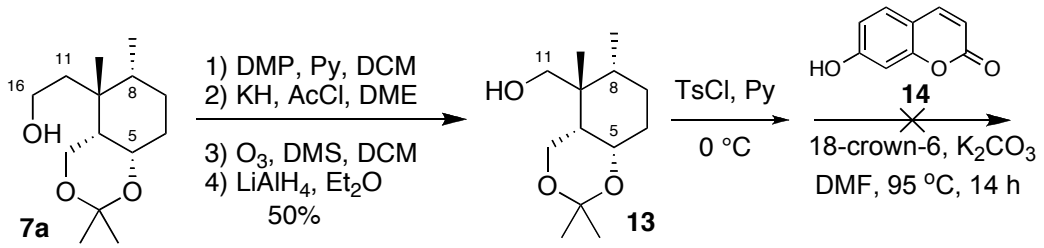


Schéma 8 : Essai de fonctionnalisation de la position C11

[29] Gonzales-Garcia, E. M.; Grognux, J.; Wahler, D.; Reymond, J.-L. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2458-2470.

La liaison C11-C16 a été coupée en utilisant un protocole déjà développé au laboratoire lors de la synthèse taxoïde.[30]

L'alcool **7a** a été oxydé en aldéhyde, qui est ensuite transformé en acétate d'énol. Puis la double liaison est coupée par ozonolyse. L'aldéhyde brut résultant a ensuite été réduit par $LiAlH_4$ pour donner un alcool primaire en C11 (**13**). L'éthérification a été tentée sur ce substrat, malheureusement, le tosylate correspondant étant très instable, la réaction avec le phénolate de la coumarine **14** n'a pas produit l'éther espéré (Schéma 8).

L'alcool néopentylique **16** étant disponible au laboratoire, nous l'avons utilisé pour tester l'efficacité de cette réaction sur des alcools plus encombrés que **7a**. Nous avons donc synthétisé les tosylates **17** et **18**. Malheureusement, même sur des molécules si dénudées que **17** et **18,** le phénolate dérivé de l'umbelliferone **14** n'est pas suffisamment nucléophile et le centre néopentylique possède un encombrement stérique important pour effectuer la substitution SN2 du tosylate. La difficulté prévue a donc été confirmée (Schéma 9).

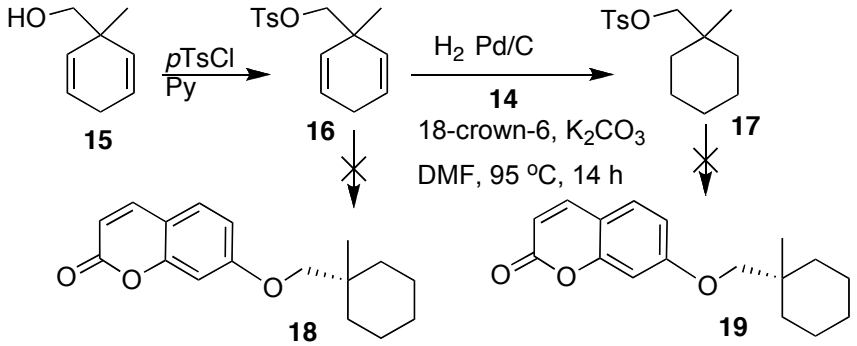


Schéma 9 : Molécules modèle pour la SN des tosylates néopentyliques

En utilisant le couplage de Williamson avec le tosylate dérivé directement de **7a** nous avons obtenu, avec un bon rendement, l'éther coumarinique homologue **15** (Schéma 10).

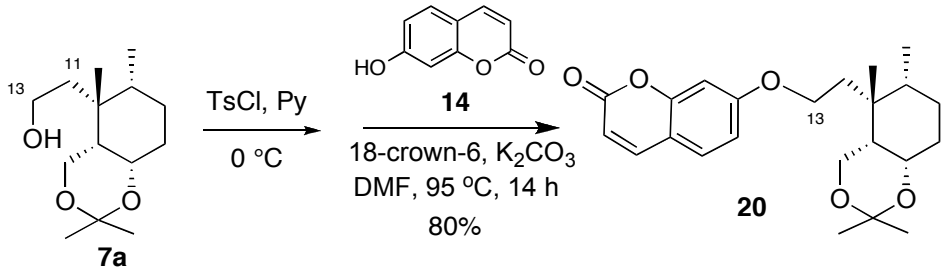


Schéma 10 : Obtention de l'éther 15

[30] Arseniyadis, S.; Yashunsky, D. V.; de Freitas, R. P.; Dorado, M. M.; Potier, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12443-12458.

Nous avons donc décidé de continuer à valider la route synthétique vers des homologues en C11 de l'acide Galbanique, pour les raisons évoquées auparavant (la diversité moléculaire et la variation des trois centres stéréogéniques). Ceci devrait nous permettre de comparer les données spectrales avec celle de l'acide Galbanique, dans l'espoir de valider la configuration relative du noyau cyclohexane. D'un autre côté, l'accès à plusieurs structures analogues de l'acide Galbanique nous donnerait la possibilité de fabriquer une librairie de produits synthétiques pouvant être testés pour leur activité antibiotique.

6.3 Synthèse de la partie sud de la molécule

Les cétones **10** et **12** ayant été produites en quantité, l'étape clé a ensuite été d'installer la partie sud de la molécule : le groupement isopropylidène. L'idée initiale était d'employer une réaction de Wittig. Cependant, la formation de doubles liaisons tétra substituées sur des cyclohexanones, même peu substituées, est connue pour être très difficile.[31,32]
Effectivement, en utilisant les conditions classiques de Wittig, on récupère seulement la cétone de départ. Si on chauffe la réaction, le produit commence à se décomposer, principalement par déformylation de l'aldol protégé par un groupement TBS (Schéma 11).

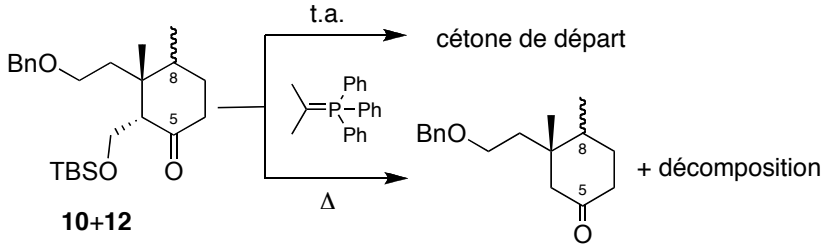


Schéma 11 : Essai de la réaction de Wittig sur la cétone en C5

6.3.1 Alternative à la réaction de Wittig – la réaction de Dauben

Une solution alternative a alors été envisagée : la réaction de Dauben.[33] Cette réaction transforme un alcool allylique tertiaire en un composé carbonylé α,β-insaturé (Schéma 12). Le réactif utilisé est le chlorochromate de pyridinium (PCC). Le mécanisme proposé se base

[31] Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc* **2005**, *127*, 14204-14205.
[32] Alonso, D.; Fuensanta, M.; Najera, C. *Euro. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4747-4754.
[33] Dauben, W. G.; Michno, D. M. *J. Org. Chem* **1977**, *42*, 643-685 ; Babler, J. H.; Olsen, D. O.; Arnold, W. H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1656-1658.

sur une transposition sigmatropique [3,3] de l'ester chromique formé par la coordination du Cr(VI) avec l'alcool allylique. L'équilibre est poussé vers le produit désiré par la réaction finale d'oxydation qui n'est pas réversible. Un précurseur possible serait un alcool allylique en C5 (Schéma 12).

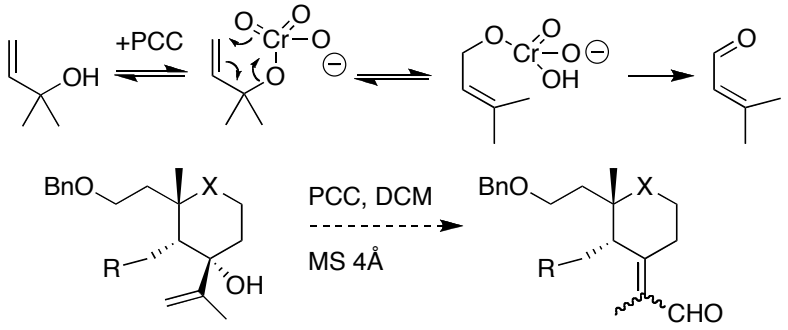


Schéma 12 : Application de la réaction de Dauben

Les premières étapes ont consistées en la synthèse des précurseurs de Dauben par addition de (2-propenyl)lithium sur les cétones **10** et **12**. La chaîne latérale C1-C3 a ensuite été installée par la séquence suivante : déprotéction, oxydation de l'alcool primaire en C1 et réaction de Wittig sur l'aldéhyde généré (Schéma 13).

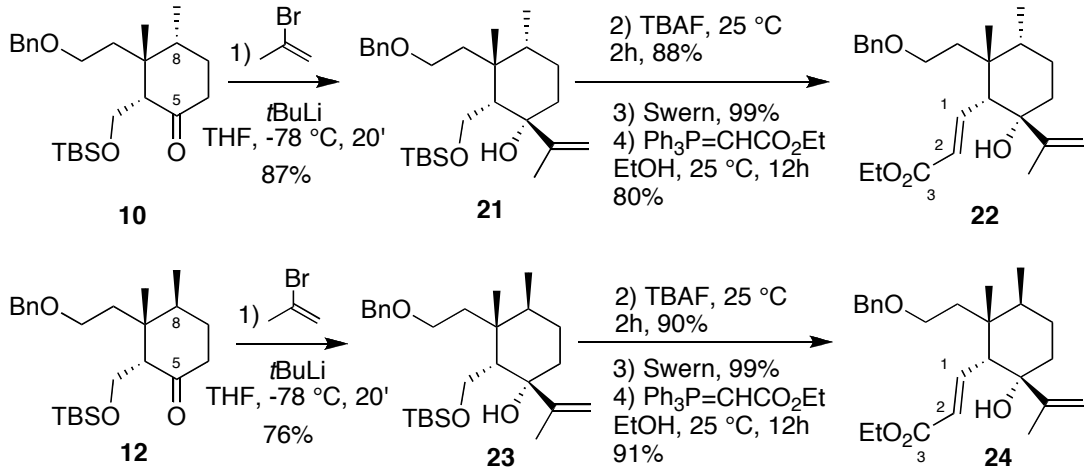


Schéma 13 : Synthèse des précurseurs 22 et 24

A ce stade, une nouvelle preuve stéréochimique sur la structure de la série C8-α a été obtenue : un monocristal de l'alcool allylique **22** a permis de résoudre sa structure par diffraction de rayons X (Figure 8). Dans la perspective de la synthèse des quatre diastéréoisomères possibles de l'acide Galbanique, nous avons fixé deux d'entre eux : avec la chaîne C1-C3 en α, et les méthyles 12 et 15 en *trans* et *cis* respectivement.

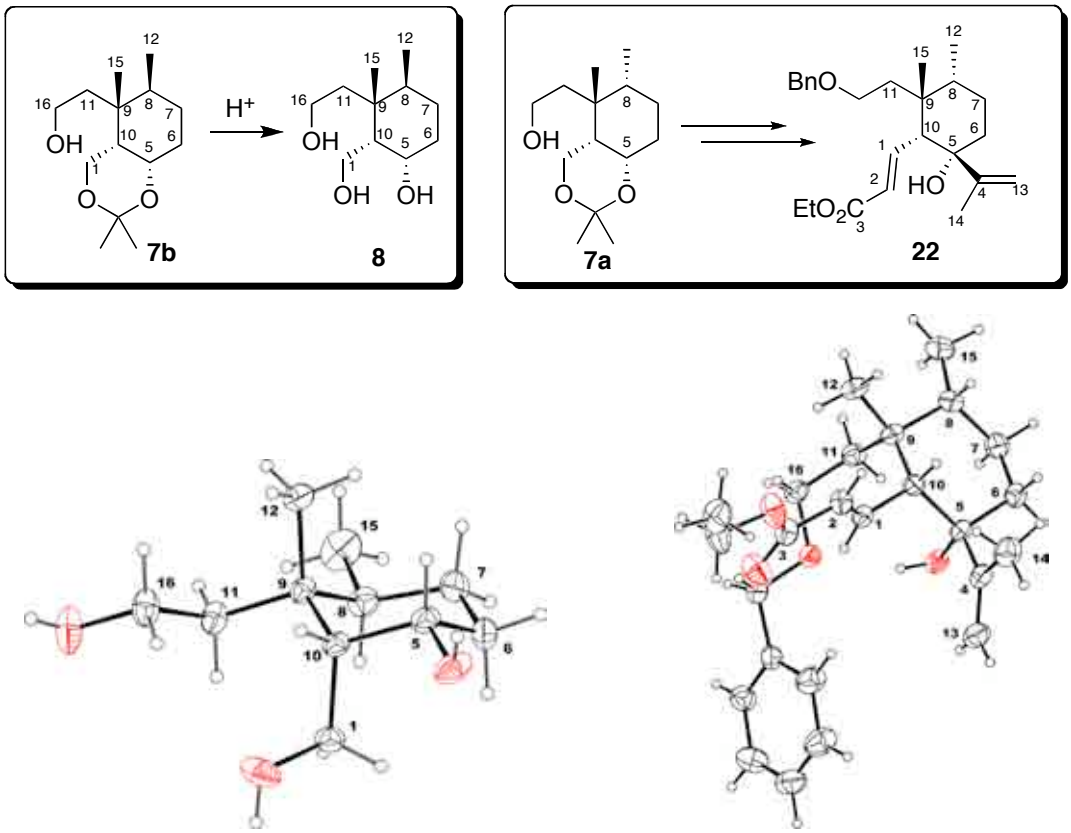


Figure 8 :ORTEP des composés 8 et 22

Avec ces deux structures obtenues par diffractions aux rayons-X, la configuration relative des trois centres stéréogéniques en C8, C9 et C10 a pu être prouvée. Ceci nous a donc permis de poursuivre la synthèse en levant toute ambiguïté.

Les alcools allyliques **22** et **24** ont ensuite été mis en réaction avec le PCC pour donner un mélange d'aldéhydes. Les bruts réactionnels ont été dissous dans l'acide acétique et protégés avec l'éthane-1,2-dithiol pour donner un mélange de thiocétals (Schéma 14).

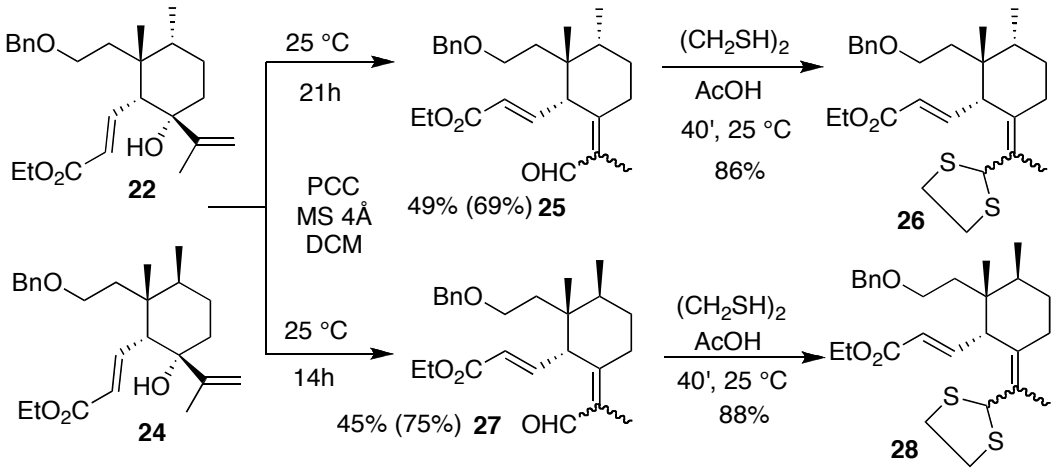


Schéma 14 : Synthèse des alcènes tétrasubstitués 26 et 28

6.3.2 Rationalisation des résultats stéréochimiques de l'addition sur les cétones 10 et 12

D'après l'ORTEP (Figure 8), les méthyles Me-12 et Me-15 sont en position équatoriale, tout comme la chaîne C1-C3. Au niveau de l'alcool allylique tertiaire, le groupe volumineux 2-propènyle se trouve en équatorial aussi. Comme l'addition de l'organolithien est sélective (un seul isomère observé) dans les deux séries α et β, nous avons essayé de rationaliser ce résultat.

La première étape a été de trouver les configurations adoptées par les cétones **10** et **12** Nous avons profité du fait que le méthyle Me-12 était lié au carbone tertiaire C8. En saturant le signal de ce méthyle dans le spectre de proton (500 MHz), nous avons simplifié le signal du proton H8. Nous avons ainsi pu déterminer les constantes de couplage du proton H8 avec les deux protons voisins H7α et H7β. Dans le cas des cétones **10** et **12**, les protons H8 se trouvent en position axiale car le signal est sous forme de double doublet (J = 3.9, 11.8 Hz H8α, J = 4.5, 10.3 Hz H8β). Les configurations absolues des deux centres C8 sont opposées, les deux cyclohexanones se trouvent donc dans des conformations « chaise » différentes (Figure 9).

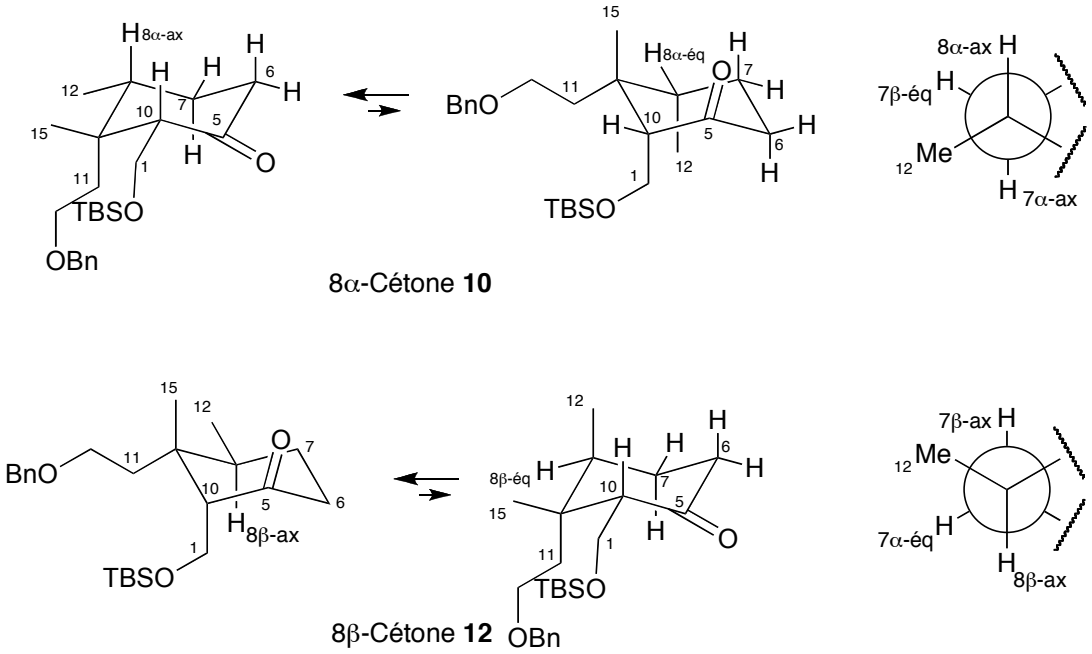


Figure 9: **Conformations des cyclohexanones 10 et 12**

Cette différence de conformation a un effet direct sur la sélectivité de l'addition du (2-propényl)lithium sur les deux cétones isomères. La cétone **10** est attaquée par la face β-équatoriale, car l'approche α-axiale, plus favorable du point de vue orbitalaire, est empêchée

par des interactions 1,2 et 1,3. De plus, l'alcool allylique produit est le plus stable thermodynamiquement, car il possède le maximum de substituants équatoriaux (Figure 10). La sélectivité change totalement dans le cas de la cétone **12**, car l'approche équatoriale est défavorisée par une interaction 1,2 avec le groupe volumineux C1-OTBS. L'approche axiale a donc lieu, mais l'alcool allylique généré ne reste pas dans la conformation « chaise » avec le substituant 2-propényle – axial. Il s'inverse en poussant le méthyle Me-12 en axial. La conformation de l'alcool allylique **23** est soutenue par l'étude du signal du proton H8, qui après irradiation du méthyle voisin Me-12, prend la forme d'un triplet (J = 3.6 Hz) ce qui démontre que le méthyle Me-12 a été repoussé en position axiale. La configuration du centre C5 a été fixée par l'analyse du spectre NOESY qui présente des corrélations H10-Me-13 et H14*Z*-H6β-axiale.

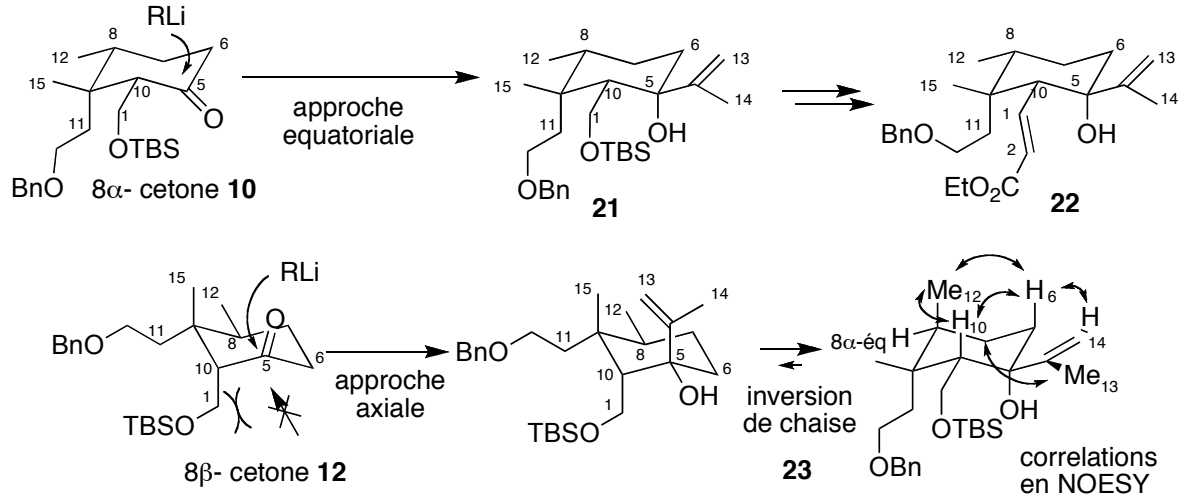


Figure 10 : Addition nucléophile sur les cétones 10 et 12

6.4 Synthèse des analogues 31 et 33

Le mélange de thiocétals *Z*/*E* **26** ou **28**, dans chaque série de diastéréoisomères, a été ensuite traité avec le Ni de Raney dans le but de former le système isopropylidène tant recherché.

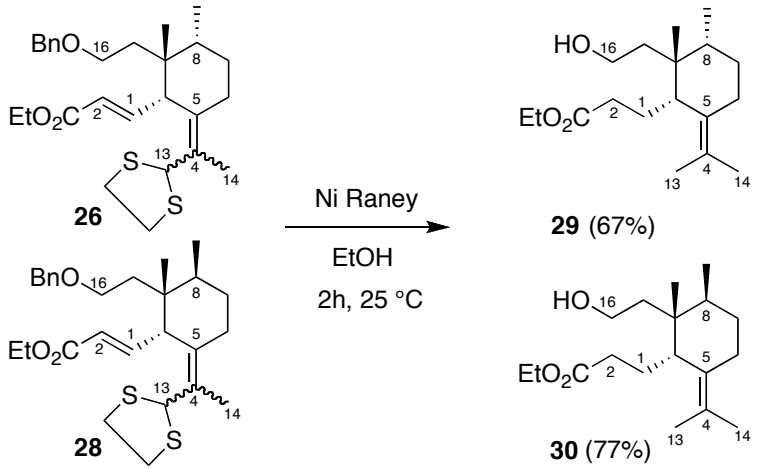


Schéma 15 : Réduction des composés 26 et 28

Étonnamment, le Ni de Raney a réduit les liaisons carbone-soufre du thiocétal, mais aussi la double liaison C1-C2 et le groupe protecteur benzyle en C16. Ainsi en une seule étape, nous avons obtenu directement le précurseur du couplage de Williamson.

Avec ces deux alcool épimères **29** et **30** en main, nous avons effectué les deux dernières étapes de la synthèse des analogues de l'acide Galbanique. Plus précisément, l'alcool en C16 a été transformé en tosylate, puis les mêmes conditions décrites pour les modèles (Schémas **7** et **8**) ont permis l'obtention des éthers de coumarine **31** et **32**.

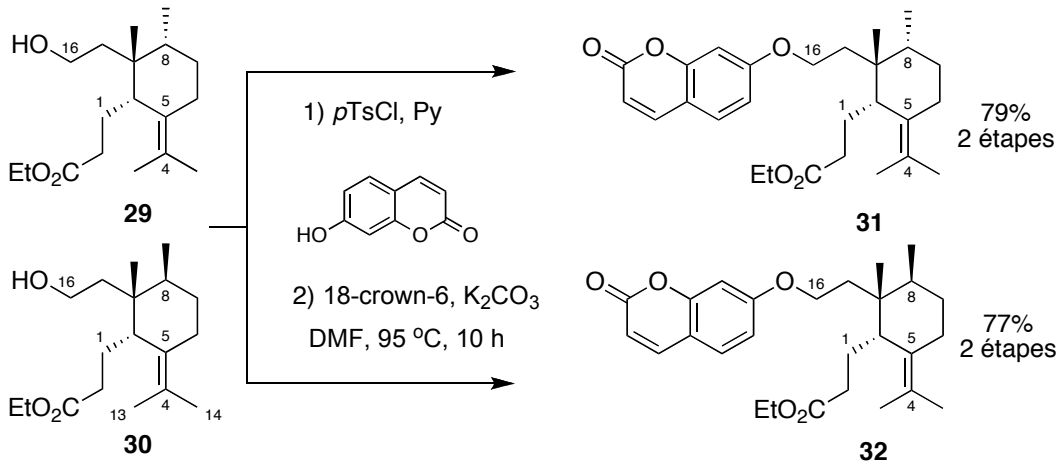


Schéma 16 : Synthèse des analogues de l'acide Galbanique 31 et 32

6.5 Comparaison spectrale – éléments sur la structure

A ce point de la synthèse, nous avons évalué notre principal objectif : la détermination exacte de la structure de l'acide Galbanique.

La première comparaison des spectres de RMN entre les deux analogues (**31** et **32**) et le Galbanate de méthyle naturel (dérivé de l'acide Galbanique offert par le Prof. Appendino) nous a montré des différences considérables à tous les niveaux de la molécule dans les spectres de proton et de carbone.

Nous nous attendions à ce que les plus grandes différences soient autour du centre quaternaire C9 et de la double liaison tétra substituées C4-C5 : nous avons en effet eu des différences en déplacement chimique de ^{13}C.

Pour expliquer cela, il faudrait d'abord fixer la conformation de nos deux molécules. En effet, seul un changement majeur de type inversion de la conformation « chaise » peut affecter l'environnement spatial du groupe isopropylidène. Avec les techniques usuelles, NOESY et irradiation du Me-12, nous avons constaté que :

-les conformations « chaise » des précurseurs de la réaction de Dauben étaient inversées

-la chaîne latérale C1-C3 se retrouvait en position axiale, repoussée par la tension de type allylique $A^{(1,3)}$ avec le méthyle Me-13.

Nous avons observé ce comportement dans toutes les molécules de ce type. L'interaction axiale $A^{(1,3)}$ des méthyles Me-12 ou Me-15 ne pèse donc plus dans l'équilibre conformationnel.

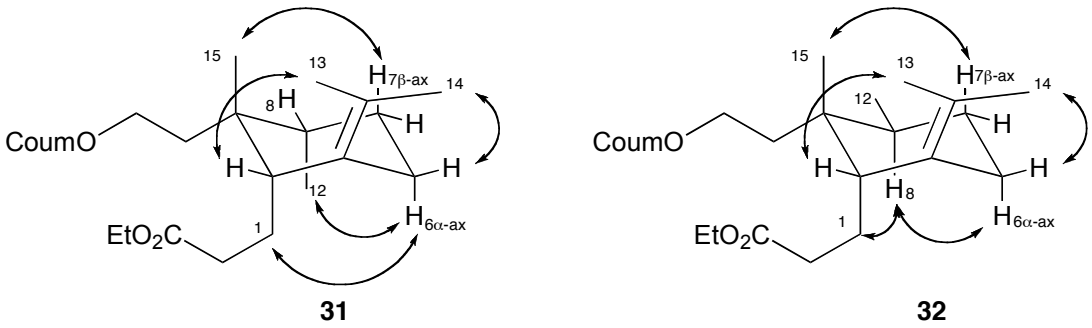


Figure 11 : conformations des composés 31 et 32

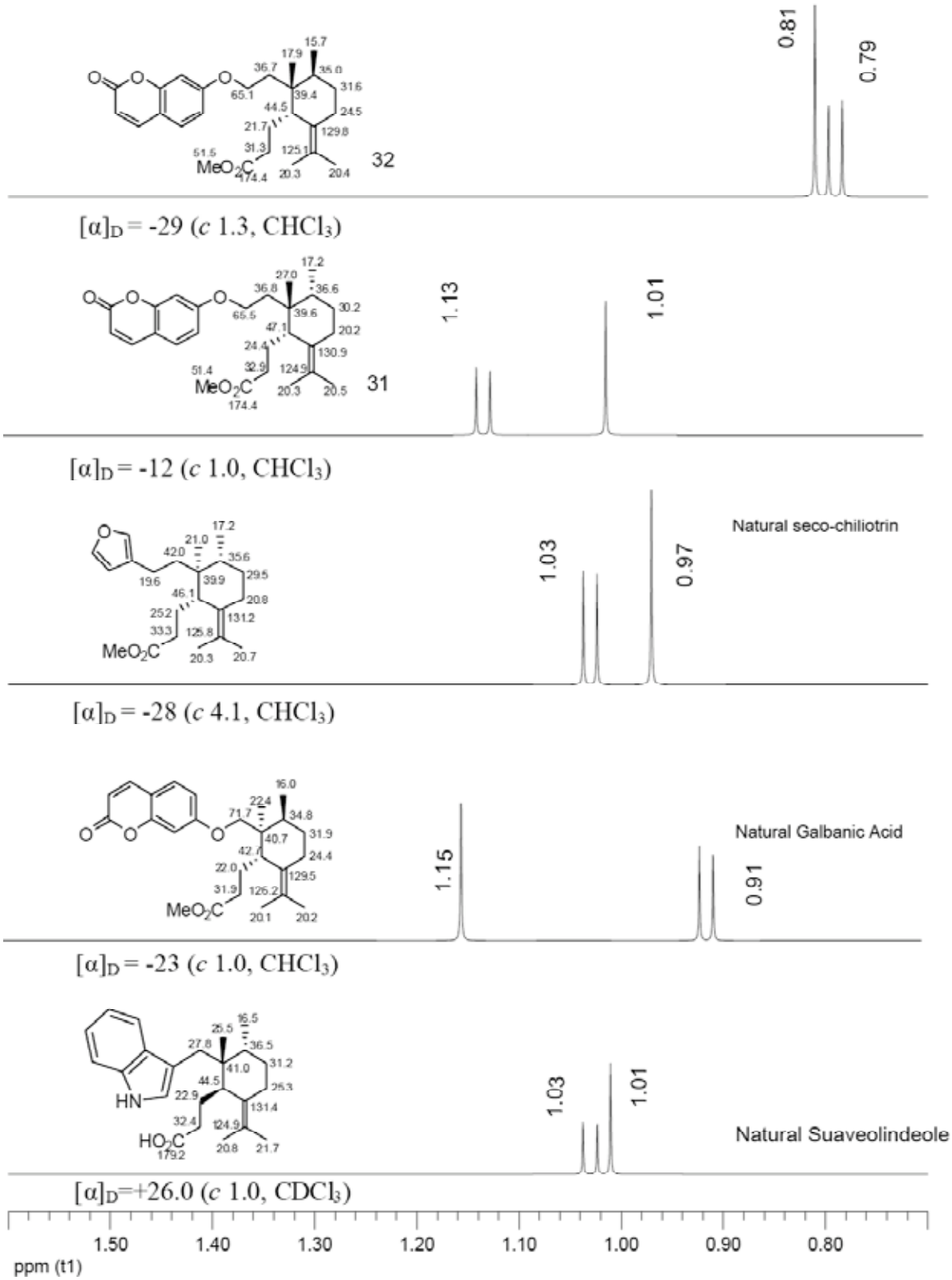


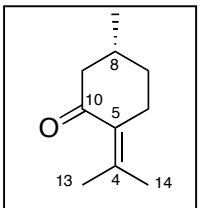
Tableau 1: Comparaisons de la zone de déplacement chimique contenant les méthyles 12 et 15 – sommaire de déplacements chimiques en ^{13}C

Dans ce cas, si l'acide Galbanique a la configuration du centre C10 inversée, la conformation va changer, d'où des différences dans les déplacements chimiques des carbones C4, C5 et C13 et C14.

Comme cette comparaison n'offrait pas de conclusions claires, la synthèse chimique des quatre structures isomères restait le seul outil pour nous donner une réponse sur la véritable structure de l'acide Galbanique. A ce point de l'étude nous avions donc les deux premières configurations relatives des quatre isomères possibles sous forme des homologues **31** et **32**.
Les doutes sur la vraie structure de l'acide Galbanique étaient vives, mais sans avoir une preuve synthétique forte pour l'établir. Notre approche systématique a continué, en essayant de synthétiser les deux autres structures, surtout celle proposée par Bagirov.

7 Deuxième approche synthétique : synthèse totale de l'*ent* (+)-acide Galbanique

7.1 Fonctionnalisation de la pulégone



(+)-*R*-pulégone
33

Pour une approche plus directe, nous avons décidé d'utiliser le «pool chiral», plus précisément la (+)-*R*-pulégone. Dans la structure de ce monoterpène naturel, isolé a partir de la menthe, le système isopropylidène est déjà installé et le centre C8 est de configuration (*R*). La (-)-*S*-pulégone étant aussi commerciale (considérablement plus chère), il est aussi possible d'avoir accès à la série énantiomère.

Nous avons tout d'abord essayé de construire le centre C9 quaternaire.[34]
En déprotonant la (*R*)-pulégone commerciale avec le LDA et en traitant l'énolate obtenu avec le chloroformiate d'éthyle, nous avons obtenu un mélange du céto-ester **35** avec un produit sécondaire, le carbonate de la forme énol de **34**. Comme ce mélange n'était pas séparable,

[34] Brown, D. S.; Marples, B. A.; Smith, P.; Walton, L. *Tetrahedron* **1995,** 51, (12), 3587-3606 ; Paquette, L. A.; Belmont, D. T.; Asu, Y. L. *J. Org. Chem.* **1985,** 50, (24), 4667-4672.

nous l'avons utilisé directement dans l'étape suivante, à savoir l'introduction du méthyle Me-15 (Schéma 17).

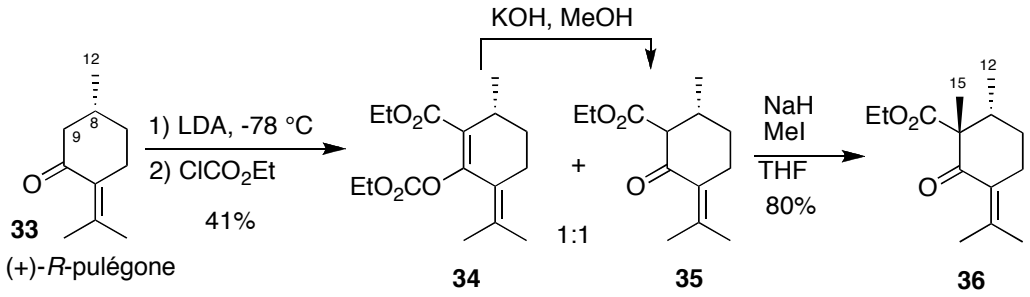


Schéma 17 : Transformation de la pulégone 33

En traitant le mélange de **34** et **35** avec l'hydrure de sodium puis l'iodure de méthyle, un seul diastéréoisomère du céto-ester **36** - avec les méthyles 12 et 15 *trans* - est obtenus. Même si le rendement global sur les deux étapes est modeste, nous avons rapidement obtenu jusqu'à 30 g de ce produit.

7.2 Installation de la chaîne latérale C1-C3

Le objectif suivant a été de fonctionnaliser la molécule au niveau de la cétone C10, dans le but de former la chaîne C1-C3. Dans la littérature, il existe une méthode permettant la transformation du pulégol **37** en ester, par un réarrangement allylique suivi d'une réaction sigmatropique de Johnson Claisen en une seul étape.[35] En effet, Dams *et coll.* ont réduit la pulégone en pulégol en milieux acide. Ils ont ainsi provoqué la transposition de l'alcool allylique secondaire en l'alcool allylique tertiaire plus stable. Ce dernier est ensuite transformé en acétal de cétène **38,** précurseur de la réaction de Johnson-Claisen.[36] Au niveau de la sélectivité de la formation du centre tertiaire C10, un excès d'épimère **39**β (4:1) a été obtenu (Schéma 18).

[35] Dams, I.; Bialonska, A.; Ciunik, Z.; Wawrzenczyk, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2087-2097.
[36] Martin Castro, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.

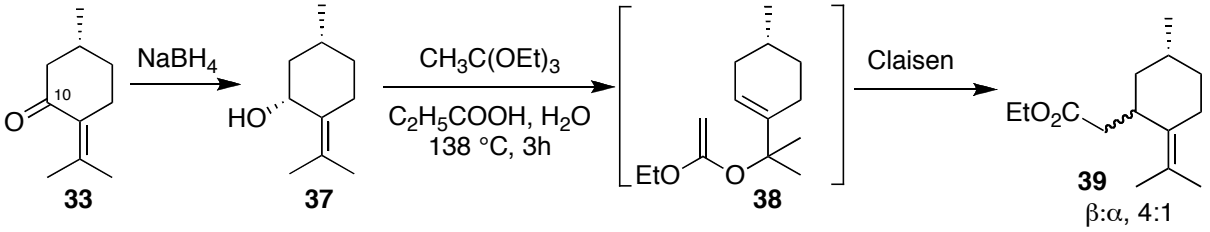


Schéma 18 : Fonctionnalisation du pulégol

Pour adapter cette double transformation à notre système, il a fallu réduire le céto-ester **36**, réduction qui a produit deux diols épimères **40**α et β. En séparant les deux diols, nous avons pu obtenir un monocristal du diol majoritaire **40**α et effectuer l'analyse de diffraction de rayons X (Schéma 19).

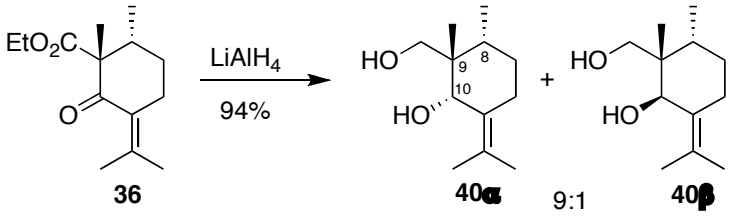


Schéma 19 : Réduction du céto-ester 36

7.2.1 Structure du diol 40α

On voit ainsi que la conformation β-axiale d'un substituant en position C10 est toujours respectée. Notre conclusion, après analyse des spectres NOESY des composés homologues **31** et **32** est donc confirmée. De plus, le cycle adopte une conformation « chaise » presque parfaite (Figure 12). On voit seulement une déviation dans l'angle dièdre O10-C10-C9-C11 (de 56° *versus* 49° dans le cyclohexane) probablement due au pont hydrogène entre les deux hydroxyles. Il faut aussi noter que les angles autour des carbones sp^2 sont dictés par la conformation même, car l'angle C10-C5-C6 est de 113° (111° dans le cyclohexane) et l'angle C4-C5-C10 est de 122°.

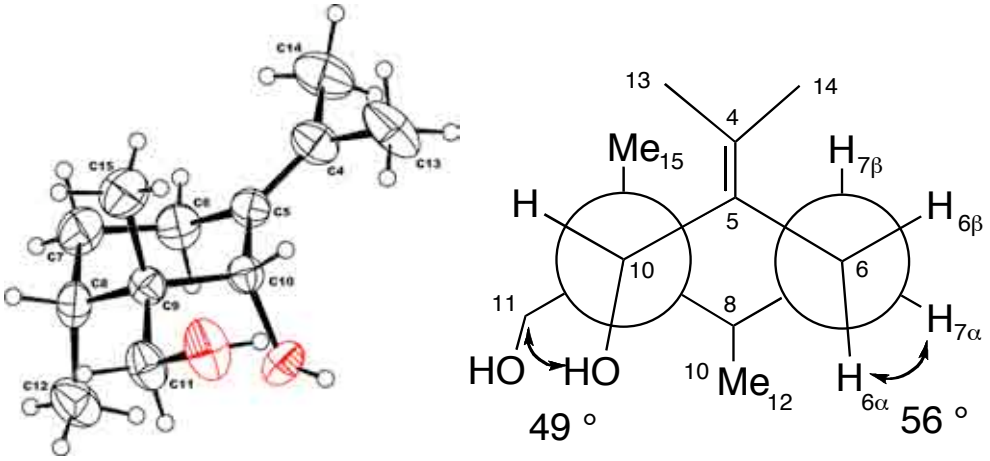


Figure 12 : ORTEP et projection de Newman du diol 40α

Nous avons vu jusqu'à maintenant que dans le cas des isopropylidène-cyclohexanes, la conformation est dépendante de l'interaction spatiale $A^{(1,3)}$ entre le méthyle Me-13, et le substituant allylique en C10. Ce substituant se trouve toujours en position axiale, entraînant éventuellement l'inversion de la conformation « chaise ». Dans le dernier exemple du diol **40α**, l'énergie de cette interaction est suffisante pour compenser les interactions $A^{(1,3)}$ des deux méthyles Me-12 et Me-15 qui se trouvent en position axiale.

7.2.2 Réaction de Claisen de l'alcool 46

Nous avons continué l'approche de l'acide galbanique avec les diols **40**. Nous avons protégé sélectivement l'alcool primaire en position C11 par un groupement TBS pour tester la double réaction du système allylique, utilisée par Dams dans le cas du pulégol **37** (Schéma 20)**.**

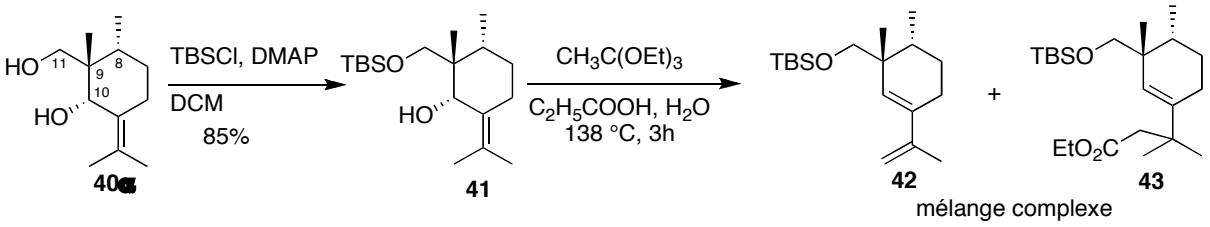


Schéma 20 : Essai de fonctionnalisation de la position C10

Malheureusement la réaction n'a pas donné les résultats attendus. Un mélange complexe a été obtenu, contenant le diène **42**, produit de l'élimination de l'alcool allylique transposé, et des traces de l'ester **43**, produit par la réaction de Claisen directe sur l'alcool de départ **41**. Deux caractéristiques de notre système ont été tirée de cet échec: l'alcool allylique transposé **46** est

instable dans des conditions acides et la réaction de Claisen directe est plus rapide que le réarrangement allylique. Nous avons contourné ce problème en faisant la transformation pas à pas.

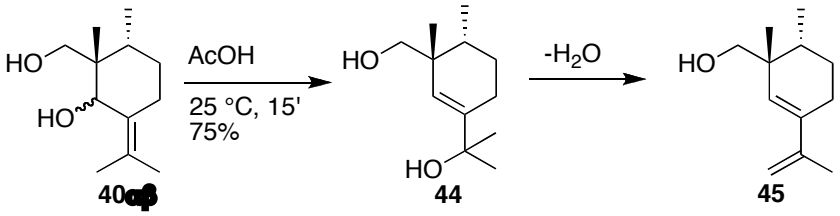


Schéma 21 : Réarrangement des alcools 40

Les diols **40,** en présence d'acide acétique, se réarrangent rapidement en leur isomère **44**.[37] Cet alcool allylique est instable au stockage, car il élimine une molécule d'eau pour donner le diène **45** (Schéma 21). Le groupement hydroxyle en C11 est ensuite protégé sélectivement sous forme de TBS-éther et mis en conditions de Claisen.[38]

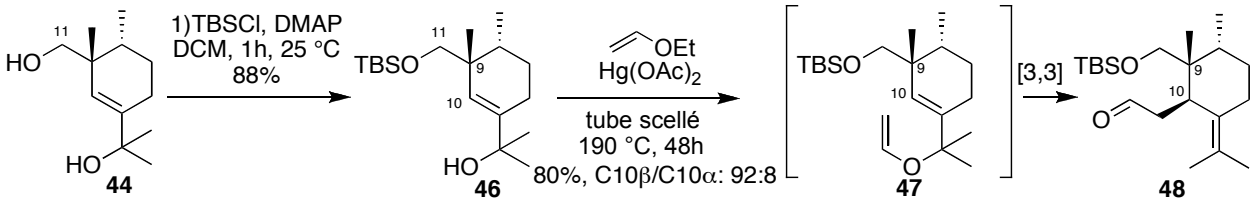


Schéma 22 : La réaction de Claisen de l'alcool 46

Avec $Hg(OAc)_2$ comme catalyseur, l'alcool allylique est transformé en éther vinylique **47.** Le réarrangement a ensuite lieu à 190 °C dans un tube scellé, ce qui donne l'aldéhyde **48** en mélange diastéréomérique (α:β 92:8) (Schéma 22).

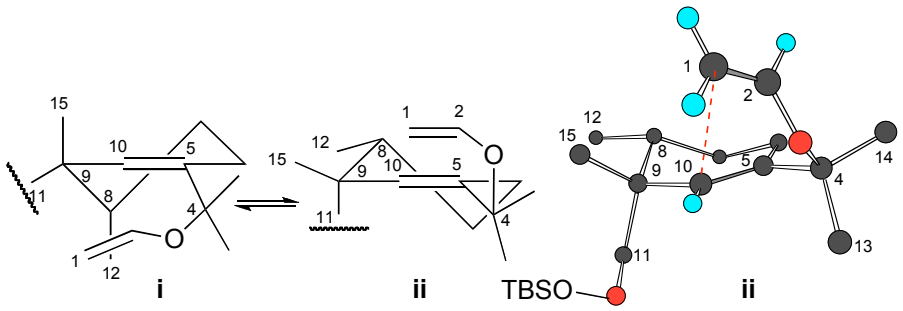


Figure 13 : Equilibre conformationnel de l'intermédiaire 47

La chaîne C1-C2 approche par la face β, car l'allyl-vinyle éther **47** se trouve sous forme de deux conformères en équilibre, de type « chaise » tordue. Le conformère **ii** est le plus stable car le méthyle Me-15 est en position pseudo-équatoriale et le méthyle Me-12 est en position

[37] Eschinasi, E. H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2010-2012.
[38] Ireland, R. E.; Varney, M. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1829–1833.

équatoriale. L'approche se fait sur la face β, la moins encombrée, donnant l'aldéhyde **48**-β majoritaire (Figure 13).

L'aldéhyde α-épimère a pu être observé dans le brut réactionnel mais n'a pu être isolé. Pour clarifier la stéréochimie de cet intermédiaire avancé **48**, nous l'avons alors et l'alcool **49** résultant a été recristallisé dans l'hexane. Ainsi, nous avons obtenu un monocristal pour analyse de diffraction de rayons X (Figure 14). Cette disposition des centres C8, C9 et C10 se retrouve parmi nos quatre isomères possible en troisième position, après avoir synthétisé les deux homologues correspondant aux deux premiers diastéréoisomères.

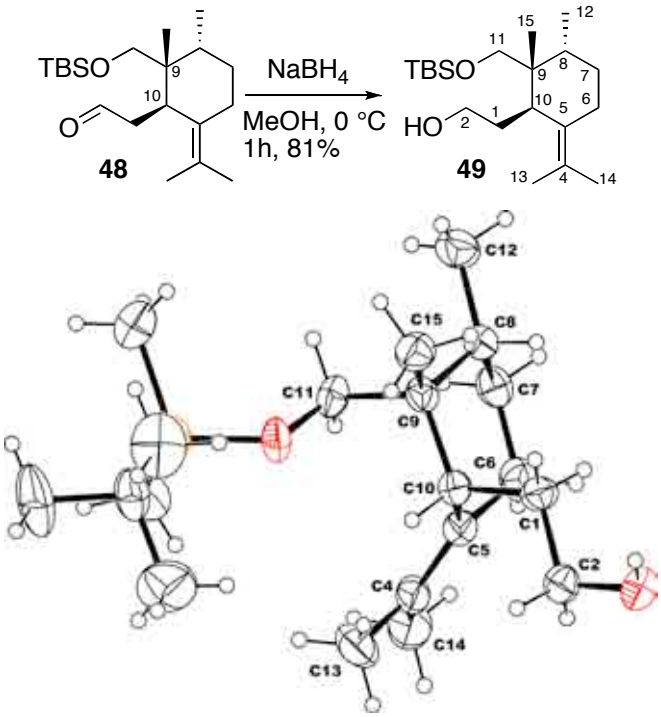


Figure 14 : ORTEP de l'alcool 49

7.3 Synthèse de l'intermédiaire clé 53

Une fois l'aldéhyde **48** obtenu en quantités suffisantes (la réaction de Claisen a été effectuée sur des échelles allant jusqu'à 7g), nous avons continué la synthèse avec l'homologation en position C2 par une réaction de Wittig. Les méthyl-vinyle éthers isomères **50** ont ensuite été oxydés avec le PCC pour donner l'ester **51** (Schéma 23).[39]

[39] Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3483–3484.

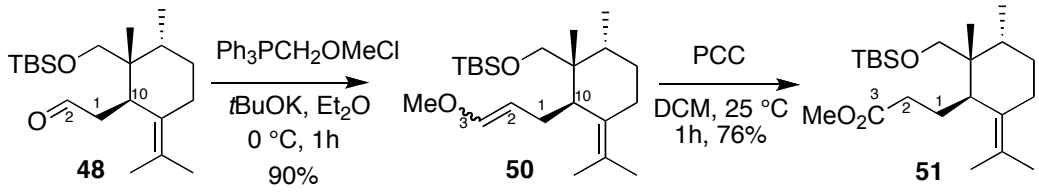


Schéma 23 : Synthèse de l'ester 51

Deux étapes supplémentaires ont été nécessaires pour préparer le tosylate, précurseur de la synthèse de l'éther de coumarine **53**. Le groupement *tert*-butyldimtéthylsilyle à été déprotégé pour conduire à l'alcool primaire en C11 **52**, puis ce dernier est estérifié avec *p*TsCl dans la pyridine (Schéma 24).

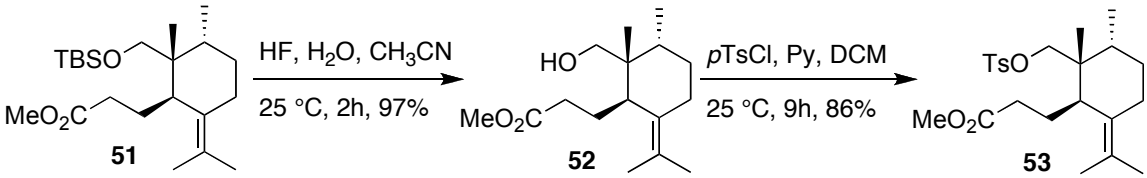


Schéma 24 : Synthèse du tosylate 53

7.4 Dernières étapes : installation de l'éther aromatique

La préparation des éthers homologues **31** et **32** a été facile, car le centre électrophile C16 était éloigné du centre quaternaire C9. Sur le tosylate modèle **18**, en conditions thermiques normale, la formation de l'éther aromatique n'a pas été observée (Schéma **6**). Cette difficulté avait déjà été rencontrée dans la littérature, car l'obtention d'éthers néopentyliques aromatiques se fait seulement à des températures élevées avec des rendements modestes.[40] Nous avons alors pensé que l'utilisation du chauffage par micro-ondes, comme dans le premier chapitre, pourrait accélérer l'attaque du phénolate d'umbelliferone sur le tosylate néopentylique **18**. En reprenant le même tosylate dénué comme modèle, nous avons obtenu un rendement de 4% d'éther néopentylique **20** après une heure de réaction. Le produit de départ **18** a été récupéré en grande partie (81%) (Schéma 25). Une exposition prolongée de la réaction aux micro-ondes a détruit le tosylate de départ.

[40] Masada, H.; Tajima, K.; Taniguchi, K.; Yamamoto, T. *Chemistry Letters* **1991**, *20*, 753-756.

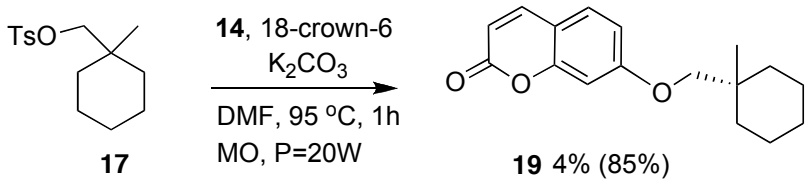


Schéma 25 : Formation de l'éther modèle 20

Même si ce résultat n'était pas encourageant, nous avons essayé d'obtenir au moins des quantités suffisantes d'acide Galbanique synthétique pour sa caractérisation. Comme on s'y attendait, le tosylate **53** était encore moins réactif que le modèle, mais en prolongeant la réaction (9h), 6% d'éther de coumarine **54** ont pu être obtenus accompagnés de 70% de tosylate de départ (Schéma 26).

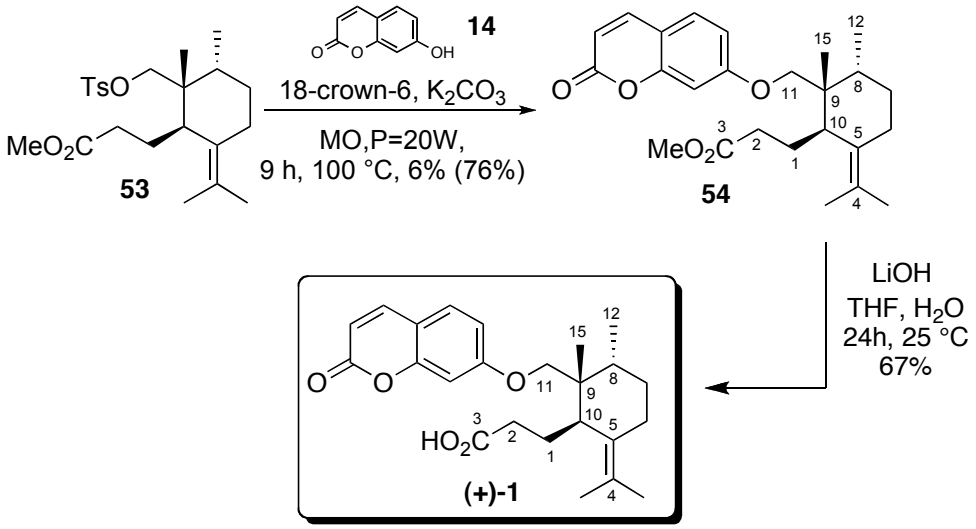


Schéma 26 : Obtention de l'acide Galbanique

7.5 Comparaison avec l'acide Galbanique naturel

Nous avons alors comparé les données spectrales du produit synthétique **54** avec celles du galbanate de méthyle dérivé de l'échantillon d'acide Galbanique, offert par le Professeur Appendino. Les informations étaient toutes identiques (^{1}H, ^{13}C-RMN, IR, point de fusion, voir dans la partie expérimentale) mais la rotation optique était de signe opposé ($[\alpha]_D$= +24 (*c* 1.00, $CHCl_3$), galbanate de méthyle naturel : $[\alpha]_D$= –25.8 (*c* 1.16, $CHCl_3$)). La même conclusion a été tirée après l'obtention d'un échantillon d'acide Galbanique énantiomère **(+)-1** par saponification du galbanate de méthyle **54** (acide Galbanique : $[\alpha]_D$= + 26 (*c* 1.00, $CHCl_3$), littérature: $[\alpha]_D$= –23 (*c* 1.00, $CHCl_3$)).

Parmi les quatre diastéréoisomères possibles, nous avons prouvé que le troisième étudié était le produit naturel possédant la configuration absolue (8*S*), (9*S*), (10*S*). Le doute sur la structure de l'acide Galbanique a donc été levé par un ciblage synthétique

8 Synthèse des homologues de l'acide Galbanique et du Sécodrial

Nous disposions donc de deux méthodes de synthèse pour des composés analogues de l'acide Galbanique. Pour compléter cette classe d'analogues de l'acide Galbanique, nous avons synthétisé l'homologue supérieur de l'acide Galbanique énantiomère en partant de l'intermédiaire commun, l'aldéhyde **48**.

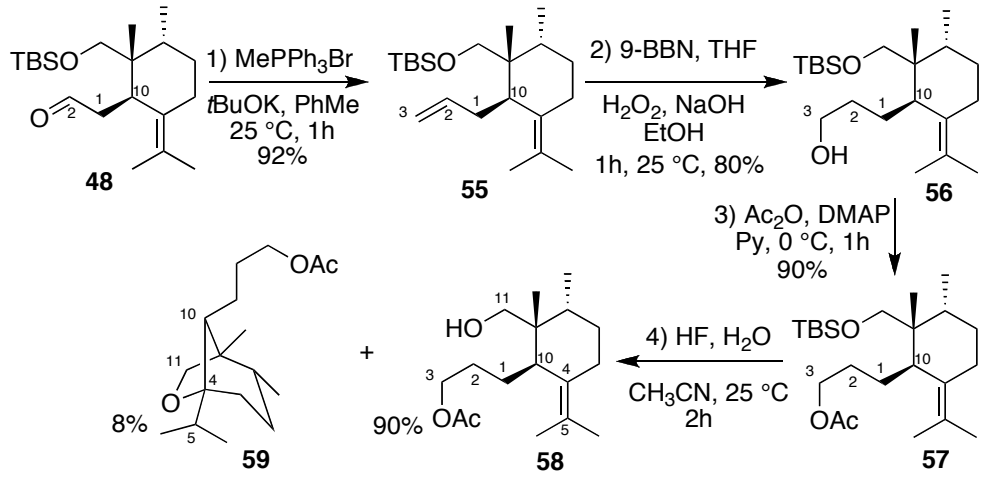


Schéma 27 : Synthèse de l'alcool 58

Cet aldéhyde a été transformé en alcène **55** par une réaction de Wittig, puis en alcool primaire en C3, grâce à une hydroboration et une oxydation du borane intermédiaire. Cet alcool **56** a ensuite été protégé sous forme d'acétate (position C3) et déprotégé en C11. Cette réaction, qui emploie l'acide fluorhydrique comme agent désilylant, génère aussi le sous-produit **59**. En effet, l'hydroxyle libre en C11 (axial), s'additionne sur la double liaison électrophile C4-C5 par catalyse acide (Schéma 27).

8.1 Synthèse de l'alcool 62 - intermédiaire commun

L'homologation en position C11 a ensuite été réalisée par la suite de réactions suivante :

-oxydation de l'alcool **58** via une réaction de Swern

-méthylénation de Wittig

-transformation du groupe acétate en groupe TBS

-hydroboration oxydante

Cette suite de réaction conduit ainsi à l'alcool homologue **62** (Schéma 28).

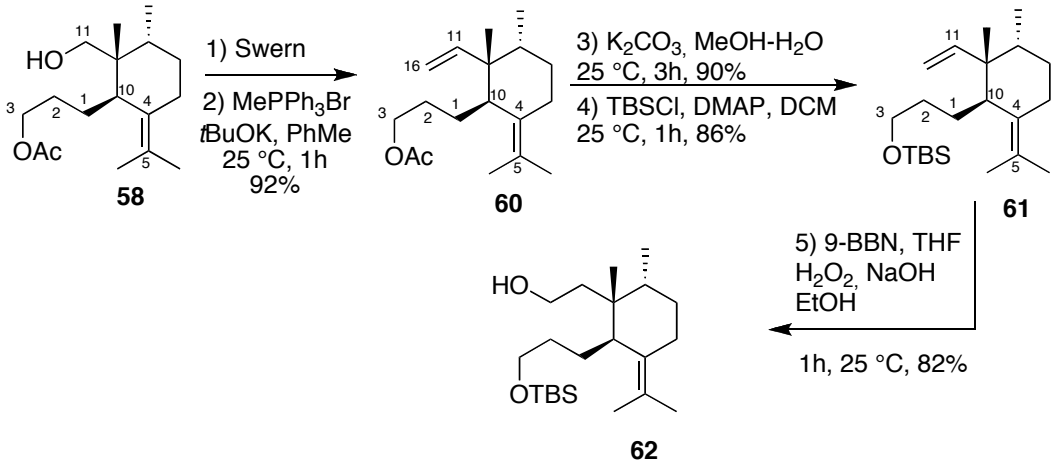


Schéma 28 : Synthèse de l'alcool 62

Une fois l'alcool **62** préparé, nous avons appliqué le même protocole pour la synthèse de l'éther de coumarine que dans le cas des deux homologues épimères **31** et **32**. L'alcool **62** a été transformé en tosylate, puis chauffé avec le phénolate de l'umbelliferone. Un fait surprenant a été l'obtention uniquement de traces de l'éther aromatique **63** alors que le produit majoritaire s'est avéré être un nouveau produit bicyclique **64** (Schéma 29). Ce produit se forme rapidement et sa structure est proche de celle du sous-produit **59**. Cependant, ici, la double liaison se comporte comme nucléophile et attaque le groupe nucléofuge tosylate en C16. Cette attaque est assistée par le carbonate de potassium, base présente dans le milieu réactionnel.

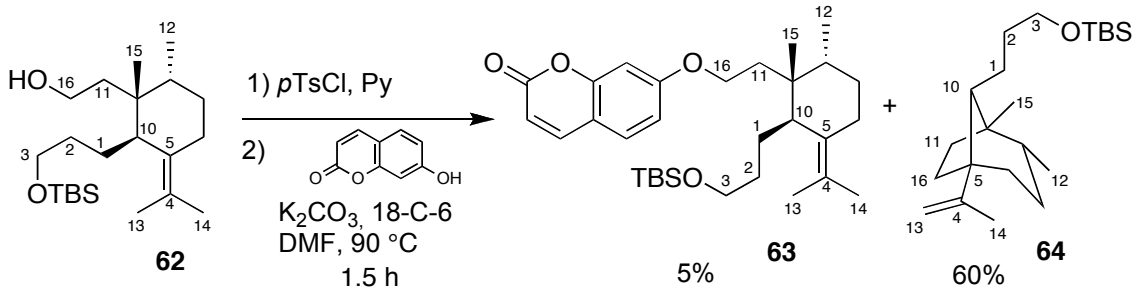


Schéma 29 : « DTS » - Obtention de l'éther aromatique 63 et un produit secondaire 64

En observant le déclenchement de la réaction intramoléculaire précédente avec la température, nous avons cherché une solution alternative plus douce, pour l'introduction de la coumarine. Nous avons donc employé une réaction de Mitsunobu, plus lente, mais qui a

produit l'éther désiré **63** avec un rendement de 60% accompagné de 28% de l'alcool de départ **62** récupéré après réaction.[41]

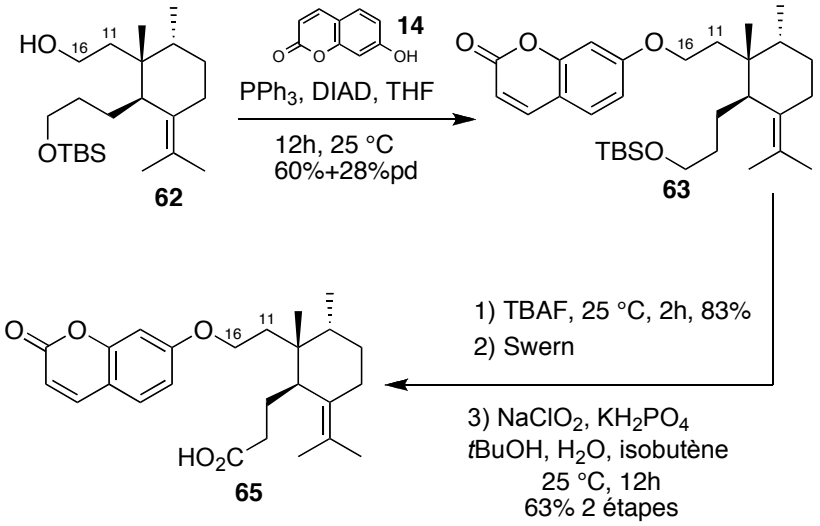
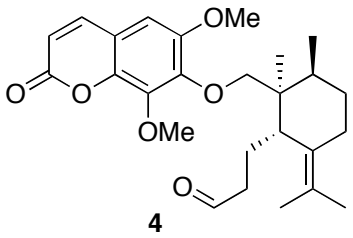


Schéma 30. « DTS » - Synthèse de l'homologue de l'acide Galbanique 65

Trois étapes supplémentaires, la déprotection de l'alcool en C3 et son oxydation en aldéhyde puis en acide, nous ont conduit à l'homologue en C11 de l'acide Galbanique **65** (Schéma 30).

8.2 Composés analogues du Sécodrial



Sécodrial

Nous avons vu que le squelette terpénique pouvait être varié, tout comme la partie coumarine facilement variable elle aussi. En effet, la nature fait elle aussi des variations puisqu'elle synthétise des produit ressemblant à l'acide Galbanique. On trouve par exemple le sécodrial.[24]

[41] Jackson, R. F. W.; Raphael, R. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 535–539.

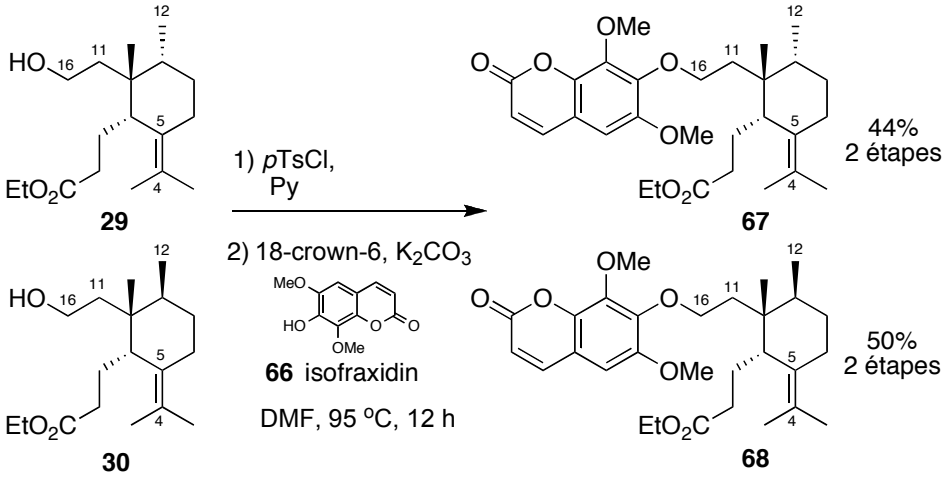


Schéma 31. « DTS » - Synthèse des analogues 67 et 68

Ayant les les précurseurs **28**, **30** et **61** disponibles, nous avons appliqué les mêmes réactions d'étherification en utilisant la coumarine commerciale **66** (isofraxidine). Nous avons ainsi obtenu quatre composés analogues du sécodrial et sécodriol (**67**, **68**, **70** et **71,** Schéma 32).

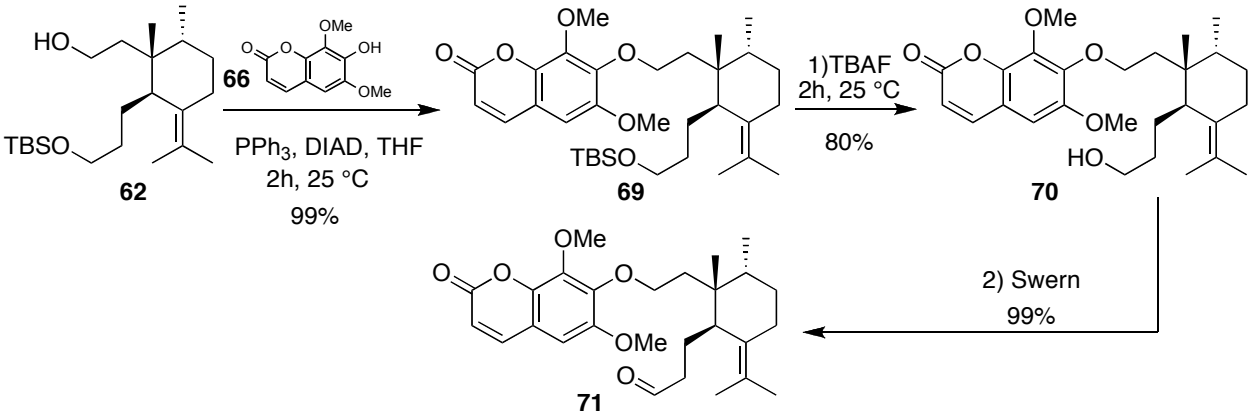


Schéma 32. « DTS » - Synthèse de l'analogue de Sécodrial 71

8.3 Configuration absolue : Analyse de l'évolution de la rotation optique dans les séries analogues

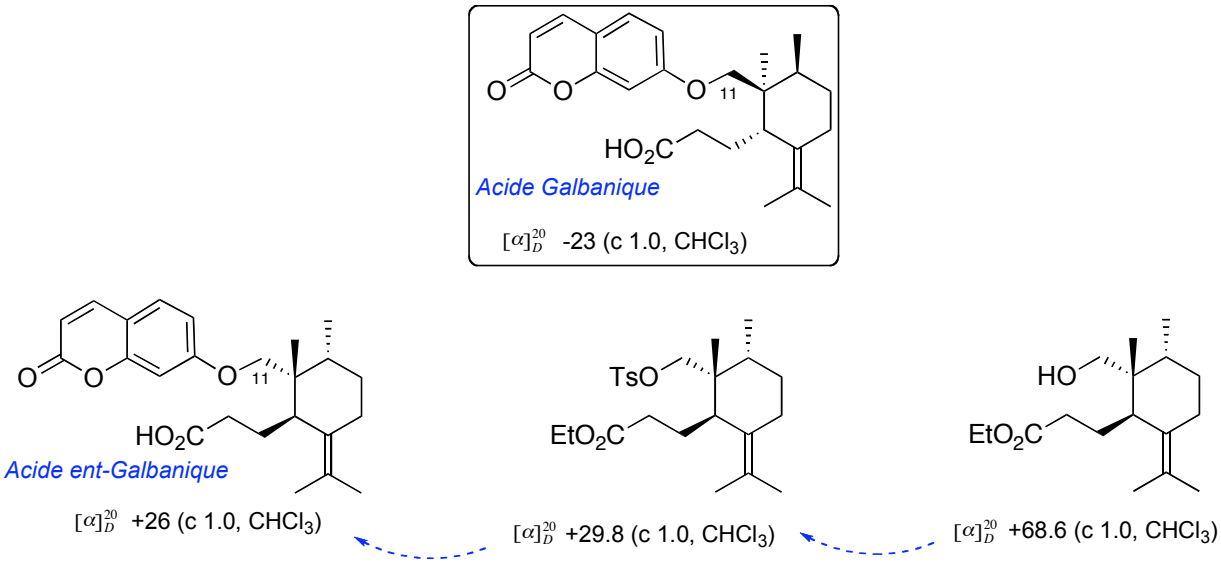
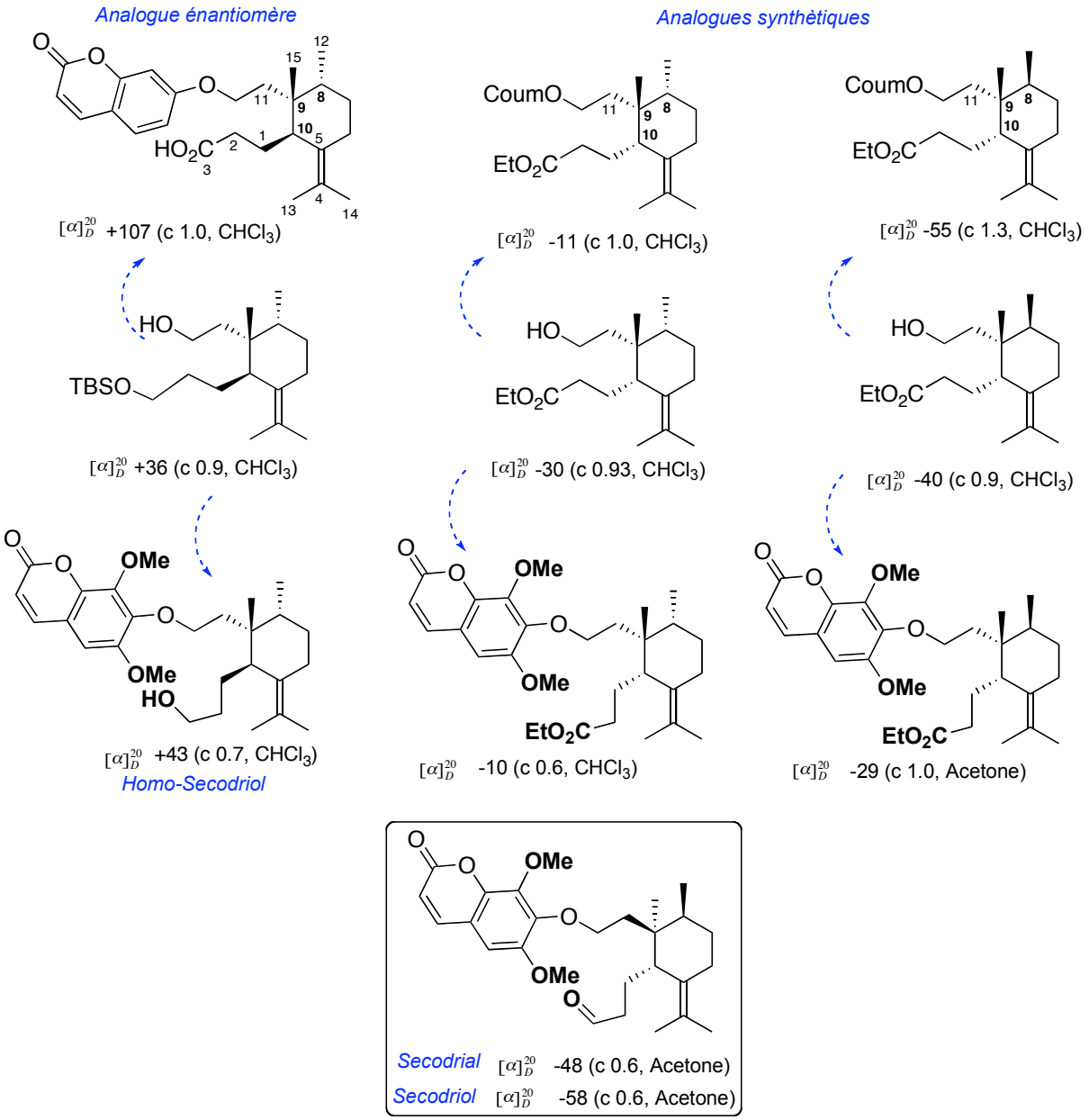


Figure 15 : sesquiterpènes naturels et analogues synthétiques, comparaison des rotations optiques

Disposant d'une collection de données concernant des produits synthétiques et des produits naturels, nous étions intéressé de voir si une corrélation logique s'imposait entre la structure d'une série et ses propriétés. Nous avons donc regardé de plus prés l'évolution de la rotation optique. On peut ainsi voir que le signe de cette rotation optique dépend de la configuration et implicitement de la conformation de la partie terpénique (le cyclohexane isopropylydène tetrasubstitué). La partie aromatique contribue seulement à la valeur absolue de cette rotation (plus particulièrement elle en diminue la valeur).



8.4 *Activité biologique des analogues*

Avec ces composés nous avons effectué les premiers tests biologiques disponibles dans la ciblothèque cellulaire de l'ICSN, qui mesure la cytotoxicité envers les cellules cancéreuses humaines KB (carcinome buccal) (Partie expérimentale). Aucune des molécules n'a présenté d'activité cytotoxique, ce que va permettre une recherche d'activité antibiotique spécifique dans l'avenir.

9 CONCLUSION

Pour résoudre le problème structural de l'acide Galbanique, nous avons ciblé synthétiquement les quatre diastéréoisomères possibles. Deux d'entre eux, sous forme d'homologues, ont été synthétisés à l'aide de la réaction « domino » initiée par le tétraacétate de plomb, et nous avons prouvé qu'ils n'avait pas la structure du produit naturel. Un troisième isomère, l'énantiomère de l'acide Galbanique naturel, a été obtenu à partir de la (*R*)-pulégone, où la chaîne C1-C3 a été installé via une réaction de Claisen.[42] Par la même occasion, nous avons synthétisé aussi une série des composés homologues de l'acide Galbanique et du Sécodrial, pour des test biologiques (dans la logique de la diversité moléculaire « DTS »).

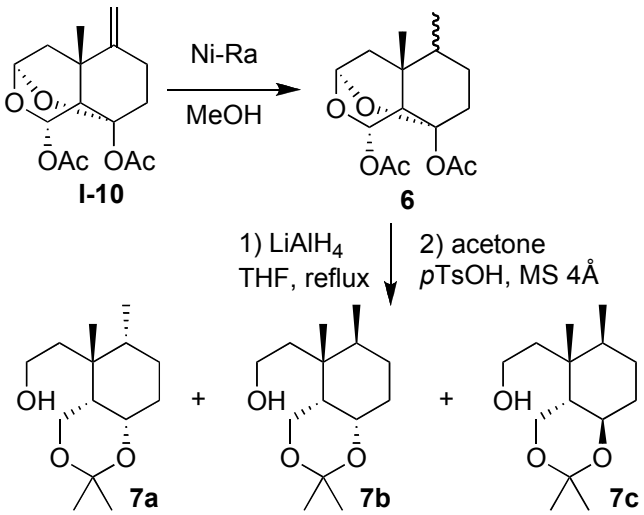
[42] Corbu, A.; Perez, M.; Aquino, M.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2853-6.

Chapitre 2. Partie expérimentale

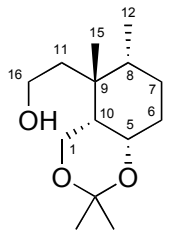
General Experimental Section: "Usual work up" means washing of the organic layer with brine, drying on anhydrous $MgSO_4$, and evaporating *in vacuo* with a rotary evaporator at aspirator pressure. Melting points (uncorrected) were determined with the aid of a Büchi B-540 apparatus. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum BX instrument with an FT-IR system. Absorptions are given in cm^{-1}. Optical Rotations were measured on a JASCO-810 polarimeter using a cell of 1 dm-length path. NMR spectra were run in $CDCl_3$ unless otherwise noted. Experimental evidence favoring the structures investigated came from a comprehensive range of ^1H and ^{13}C NMR data (500/125 and 300/75 MHz respectively, 1D and 2D experiments). ^1H chemical shifts are expressed in ppm downfield from TMS using the residual nondeuterated solvent as internal standard ($CDCl_3$ ^1H, 7.26 ppm). ^{13}C chemical shifts are reported relative to $CDCl_3$ triplet centered at 77.0 ppm. Mass spectra acquired in the positive ion mode under electron spray ionization (ES^+) using a mobile phase of methanol and dichloromethane, will be abbreviated as ESIMS ($MeOH+CH_2Cl_2$). HR will be added for the high resolution mass measurements (HRESIMS). Electron impact (EI) spectra were recorded at an electron beam energy of 50 eV. Elemental analyses were performed with a CHN Perkin-Elmer analyzer. Samples for XR structures were studied on a NONIUS Kappa CCD with graphite monochromatized MoK radiation.

First "Diverted Total Synthesis" approach to Galbanic Acid

Reduction of the « domino » product I-10

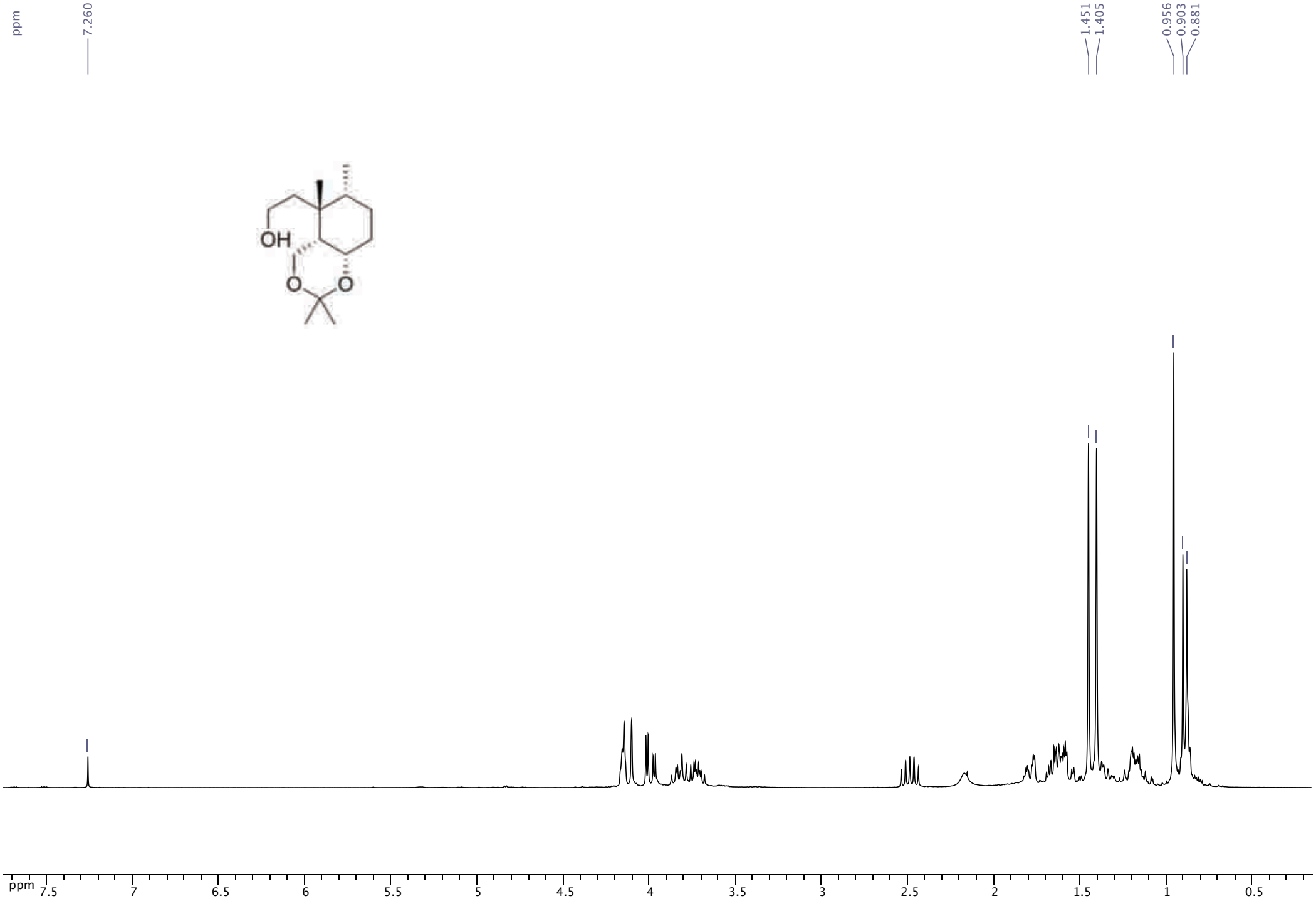


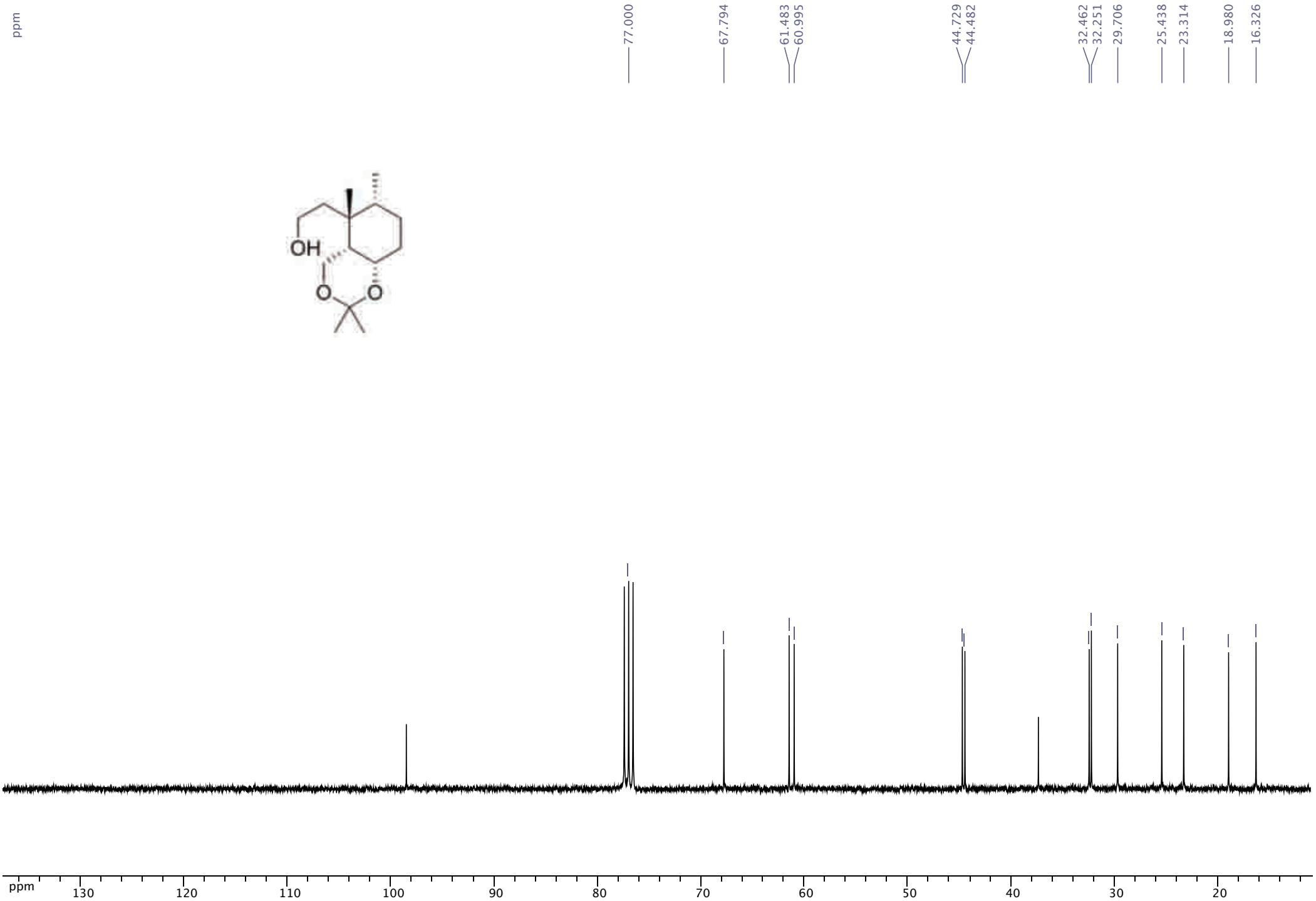
To a stirred suspension of 2.74 g (72.1 mmol, 5 eq.) of $LiAlH_4$ in tetrahydrofuran (70.0 mL) a solution of 4.38 g (14.7 mmol) of diastereomeric mixture of **6α+β** in tetrahydrofuran (26.0 mL) was added at room temperature. The reaction mixture was then refluxed for 30 min, cooled, quenched with 2.7 mL of water, 2.7 mL of 15% NaOH, 7.5 mL of water, and stirring was continued at room temperature for an additional 1 h. Filtration and concentration under reduced pressure gave a mixture of triols. The latter without purification, was dissolved in acetone (40 mL) and 120 mg of pTsOH was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h, filtered through aluminium oxide with ethyl acetate, and concentrated under reduced pressure. The chromatography over silica gel (heptane:EtOAc, 3:1) yielded three isomers: A (1.37 g, 39%), B (1.31 g, 37%) and C (510 mg, 14%) as colorless oils.

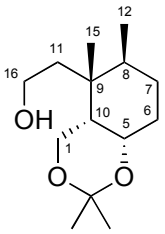


Chemical Formula: $C_{14}H_{26}O_3$
Exact Mass: 242,19

7a: $[\alpha]_D^{20}$= 26 (*c* 1.3, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3440, 1459, 1380, 1227, 1198, 1105, 1024, 957, 851 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CHCl_3$): δ = 0.81-0.92 (m, 1H, H10), 0.89 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, Me-12), 0.96 (s, 3H, Me-15), 1.12-1.24 (m, 2H, H7+8), 1.40 (s, 3H, Me-acetonide), 1.45 (s, 3H, Me-acetonide), 1.58-1.69 (m, 3H, H6+7+11), 1.76-1.82 (m, 1H, H6), 2.17 (bs, 1H, OH), 2.49 (td, *J* = 7.6, 15.0 Hz, 1H, H11), 3.68-3.87 (m, 2H, H16), 3.99 (dd, *J* = 3.9, 12.6 Hz, 1H, H1), 4.13 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H1), 4.16 (m, 1H, H5); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CHCl_3$): δ = 16.3 (C12), 19.0 (Me-acetonide), 23.3 (C15), 25.4 (C7), 29.7 (Me-acetonide), 32.2 (C6), 32.5 (C11), 37.4 (C9), 44.5 (C8), 44.7 (C10), 61.0 (C16), 61.5 (C1), 67.8 (C5), 98.5 (Cq-acetonide); ESIMS (MeOH): 265.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS (MeOH) calcd. for $C_{14}H_{26}O_3Na$ *m/z* 265.1780, found: 265.1787.

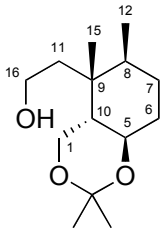

ppm
7.260
1.451
1.405
0.956
0.903
0.881
OH
O
O
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
77.000
67.794
61.483
60.995
44.729
44.482
32.462
32.251
29.706
25.438
23.314
18.980
16.326
OH
O
O
ppm
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20



Chemical Formula: $C_{14}H_{26}O_3$
Exact Mass: 242,19

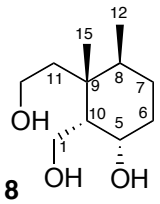
7b: $[\alpha]_D^{20}$= 19 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3406, 1456, 1380, 1225, 1166, 1103, 1026, 957, 845 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CHCl_3$): δ = 0.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me-12), 0.94 (s, 3H, Me-15), 1.09-1.18 (m, 1H, H7), 1.24 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H, H10), 1.38 (s, 3H, Me-acetonide), 1.42 (s, 3H, Me-acetonide), 1.58-1.73 (m, 2H, H6+8), 1.76-2.00 (m, 3H, H6+7+11), 2.39 (ddd, *J* = 6.9, 8.6, 14.5 Hz, 1H, H11), 3.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H16), 3.97-3.99 (m, 2H, H1), 4.09 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H, H5); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CHCl_3$): δ = 14.2 (C12), 20.4 (Me-acetonide), 23.7 (C15), 24.4 (C7), 26.1 (C6), 29.5 (Me-acetonide), 34.6 (C8), 36.7 (C9), 38.8 (C10), 40.9 (C11), 59.8 (C16), 60.4 (C1), 67.5 (C5), 98.0 (Cq-acetonide); ESIMS (MeOH): 265.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS (MeOH) calcd. for $C_{14}H_{26}O_3Na$ *m/z* 265.1780, found: 265.1761.



Chemical Formula: $C_{14}H_{26}O_3$
Exact Mass: 242,19

7c: $[\alpha]_D^{20}$= 11 (*c* 1.6, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3415, 2940, 1456, 1380, 1267, 1201, 1122, 1061, 936, 865 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CHCl_3$): δ = 0.90 (s, 3H, Me-15), 0.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me-12), 1.37 (s, 3H, Me-acetonide), 1.44 (s, 3H, Me-acetonide), 1.44-1.54 (m, 2H, H6+11), 1.57-1.71 (m, 4H, H6+7+8+10), 1.86 (tt, *J* = 4.3, 13.7 Hz, 1H, H7), 2.02 (ddd, *J* = 6.2, 9.7, 13.4 Hz, 1H, H11), 3.59-3.69 (m, 2H, H16), 3.72 (dd, *J* = 4.8, 11.22 Hz, 1H, H1), 3.87 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H, H1), 3.96 (td, *J* = 5.3, 10.7 Hz, 1H, H5); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CHCl_3$): δ = 14.4 (C12), 19.5 (Me-acetonide), 23.7 (C15), 26.5 (C6), 26.8 (C7), 29.9 (Me-acetonide), 34.3 (C8), 36.7 (C9), 37.0 (C11), 43.7 (C10), 59.0 (C16), 60.5 (C1), 69.1 (C5), 98.1 (Cq-acetonide); ESIMS (MeOH): 265.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS (MeOH) calcd. for $C_{14}H_{26}O_3Na$ *m/z* 265.1780, found: 265.1761.

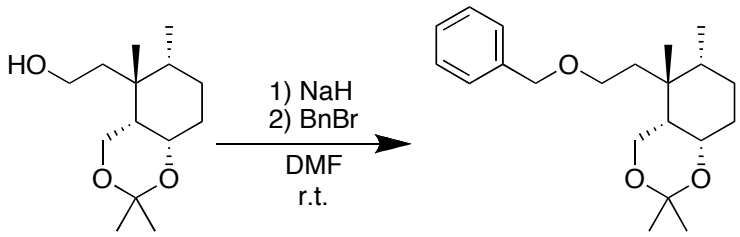
Triol **8** was obtained upon very slow recrystallization of the acetonide **7b** from diethyl ether. Characterized as a white powder.



Chemical Formula: $C_{11}H_{22}O_3$
Exact Mass: 202,16

8: Mp: 95-97 °C; $[\alpha]_D^{20}$= 2 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3450, 1445, 1367, 1215, 1160, 1100, 1046, 960 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (300 MHz, $CHCl_3$): δ = 0.76 (d, *J* = 6.34 Hz, 3H, Me-12), 0.95 (s, 3H, Me-15), 1.28-1.37 (m, 2H, H7+H8), 1.52-1.57 (m, 1H, H6), 1.60-1.65 (m, 2H, H7+H11), 1.7 (ddd, *J* = 5.4, 8.5, 14.0 Hz, 1H, H11), 1.75-1.80 (m, 1H, H6), 1.95 (td, *J* = 3.7, 7.6 Hz, 1H, H10), 3.75-3.80 (m, 1H, H16), 3.81 (dd, *J* = 3.1, 10.7 Hz, 1H, H1), 3.89 (ddd, *J* = 6.8, 8.4, 10.6 Hz, 1H, H16), 4.09 (dd, *J* = 7.3, 11.2 Hz, 1H, H1), 4.13 (ddd, *J* = 4.4, 4.5, 11.4, Hz, 1H, H5) ; ^{13}C-NMR (75 MHz, $CHCl_3$): δ = 15.3 (C12), 18.8 (C15), 29.1 (C7), 29.6 (C6), 35.1 (C8), 38.2 (C9), 40.5 (C11), 49.8 (C10), 58.2 (C16), 58.9 (C1), 69.6 (C5).

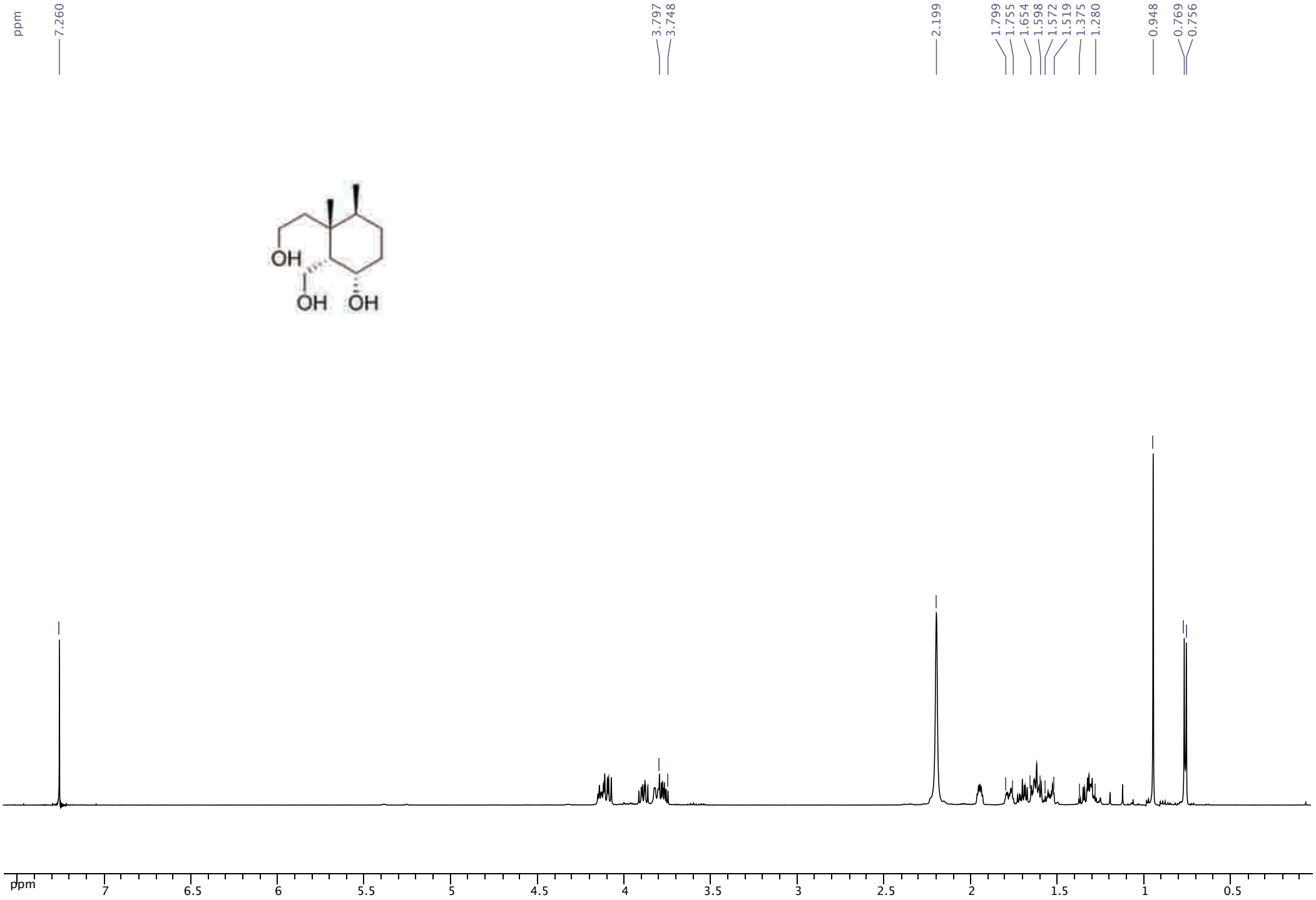
Benzylation of 7a

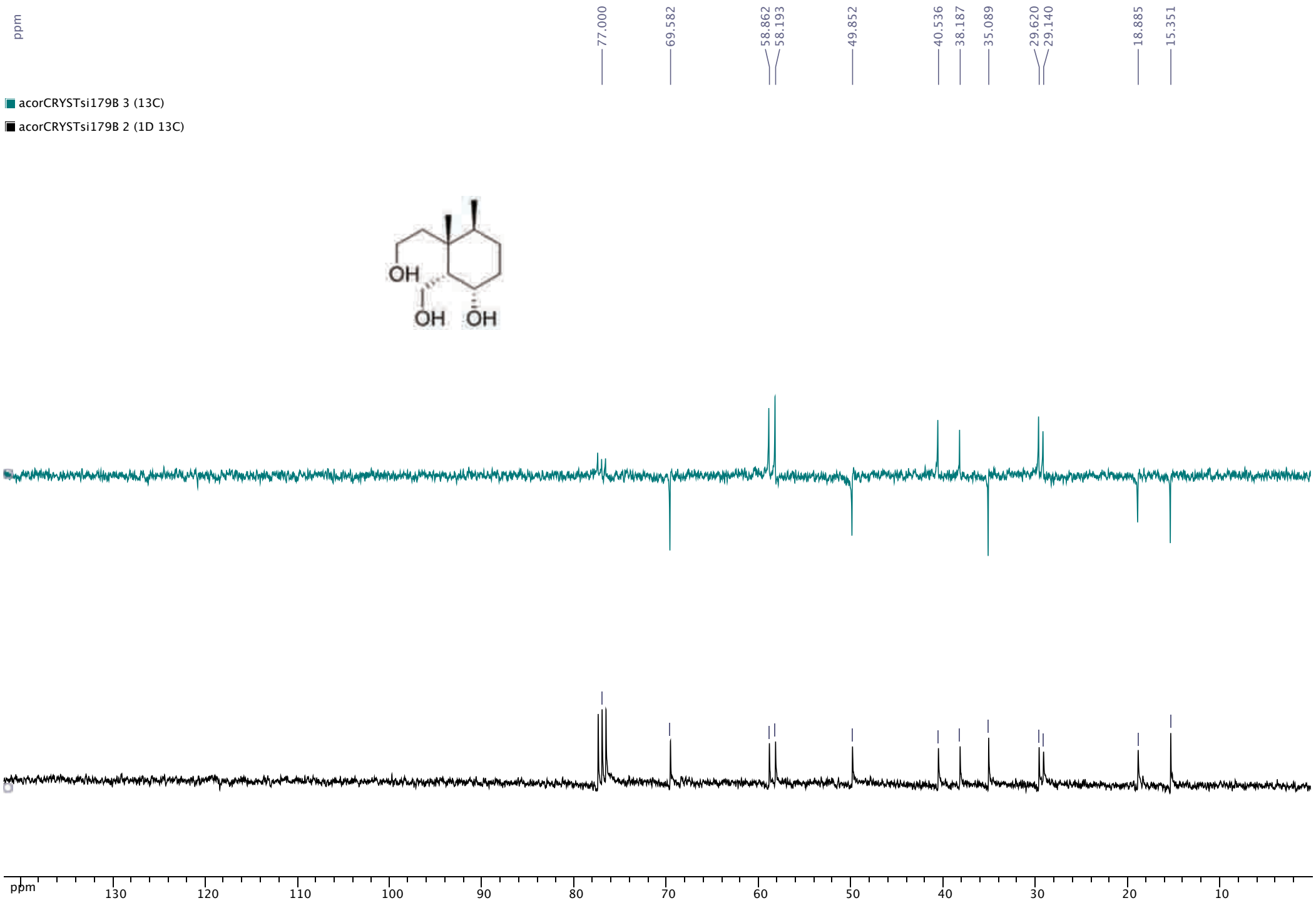


Chemical Formula: $C_{14}H_{26}O_3$
Exact Mass: 242,19

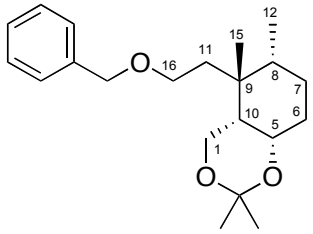
Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

Sodium hydride (55% w/w in mineral oil; 391 mg, 8.96 mmol) was washed twice with dry hexane under argon atmosphere and the remainder of the hexane removed *via* syringe and the flask vacuumed then filled with argon. *N*,*N*-dimethylformamide (8 mL) was added, and after cooling to 0 °C, a solution of alcohol **7a** (780 mg, 3.22 mmol) in DMF (10 mL) was added dropwise. After stirring for 0.5 h at 25 °C the reaction mixture was cooled to 0°C and BnBr (863 mg, 5.05 mmol) was added and the mixture was stirred for 20 h at 25 °C. Water and ether were added, the two phases separated and the organic phase was washed with 1N HCl,


ppm
7.260
3.797
3.748
2.199
1.799
1.755
1.654
1.598
1.572
1.519
1.375
1.280
0.948
0.769
0.756
OH
OH
OH
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
77.000
69.582
58.862
58.193
49.852
40.536
38.187
35.089
29.620
29.140
18.885
15.351
acorCRYSTsi179B 3 (13C)
acorCRYSTsi179B 2 (1D 13C)
OH
OH
OH
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

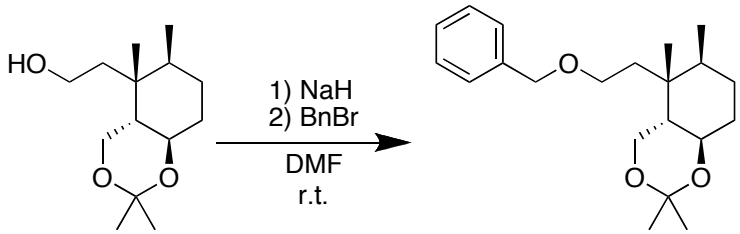
aqueous saturated $NaHCO_3$ and then worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane to heptane:EtOAc, 4:1) yielded the benzyl ether of **7a** (878 mg, 82%). Description of the product obtained as colorless liquid:



Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

$[\alpha]_D^{20}$ = 26 (*c* 1.1, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1379, 1198, 1102, 1016, 734, 697 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.85-0.89 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H, Me-12), 0.93 (s, 3H, Me-15), 1.16-1.24 (m, 2H, H7+8), 1.41 (s, 3H, Me-acetonide), 1.46 (s, 3H, Me-acetonide), 1.60-1.68 (m, 2H, H6+7), 1.76 (ddd, *J* = 6.1, 9.8, 14.3 Hz, 1H, H6), 1.78-1.85 (m, 1H, H11), 2.53 (ddd, *J* = 5.3, 9.4, 14.3 Hz, 1H, H11), 3.58 (ddd, *J* = 5.9, 8.3, 9.8 Hz, 1H, H1), 3.82 (ddd, *J* = 5.3, 8.7, 9.8 Hz, 1H, H1), 3.98 (dd, *J* = 3.8, 12.5 Hz, 1H, H16), 4.03 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H16), 4.13-4.17 (bs, 1H, H5), 4.49 and 4.54 (ABquartet, *J* = 11.9 Hz, 2H, OBn), 7.21-7.39 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.5 (C12), 19.1 (Me-acetonide), 23.8 (C15), 25.5 (C7), 29.6 (Me-acetonide), 29.8 (C11), 32.3 (C6), 37.2 (C9), 44.4 (C8), 44.8 (C10), 61.1 (C1), 67.7 (C5), 68.9 (C16), 72.8 (OBn), 98.2 (OBn), 127.2 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.2 (2C, OBn), 139.1 (OBn); ESIMS (CH_2Cl_2 + MeOH): 355.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{21}H_{32}O_3Na$ *m/z* 355.2227, found: 355.2249; Analysis: calcd. for $C_{21}H_{32}O_3$: C 75.86, H 9.70; found: C 75.92, H 9.81.

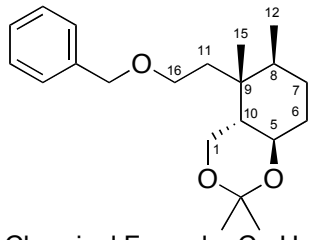
Benzylation of 7c



Chemical Formula: $C_{14}H_{26}O_3$
Exact Mass: 242,19

Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

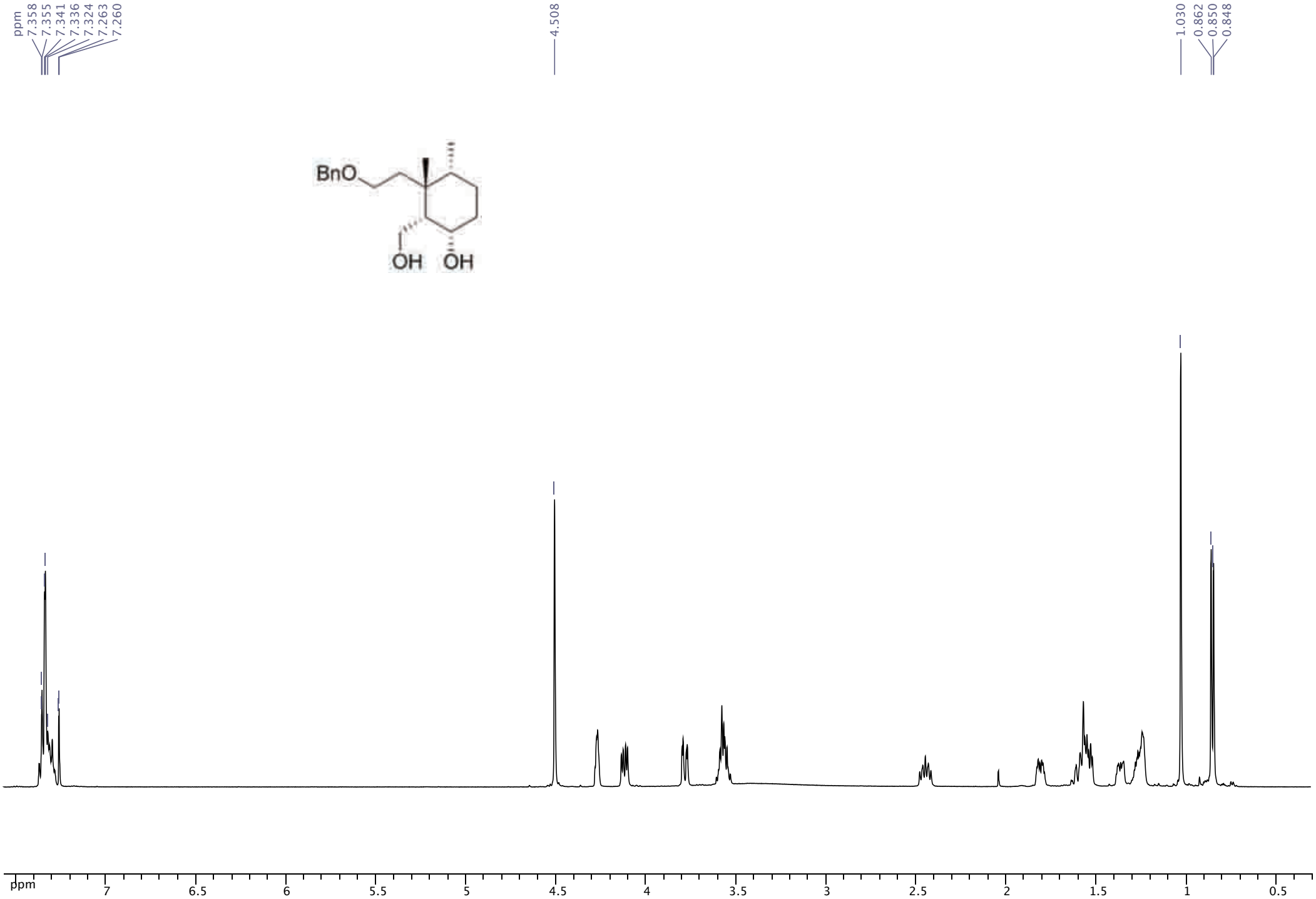
Sodium hydride (55% w/w in mineral oil; 300 mg, 6.87 mmol) was washed twice with dry hexane under argon atmosphere and the remainder of the hexane removed *via* syringe and the flask vacuumed then filled with argon. *N,N*-dimethylformamide (3 mL) was added, and after cooling to 0 °C, a solution of alcohol **7c** (780 mg, 3.22 mmol) in DMF (10 mL) was added dropwise. After stirring for 0.5 h at r.t. the reaction mixture was cooled to 0°C and BnBr (0.46 mL, 3.9 mmol) was added and the mixture was stirred for 20 h at r.t. Water and ether were added, the two phases separated and the organic phase was washed with 1N HCl, aqueous saturated $NaHCO_3$ and then worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane to heptane:EtOAc, 4:1) yielded the benzyl ether of **7c** (1.05 g, 93%). Description of the product obtained as colourless liquid:



Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

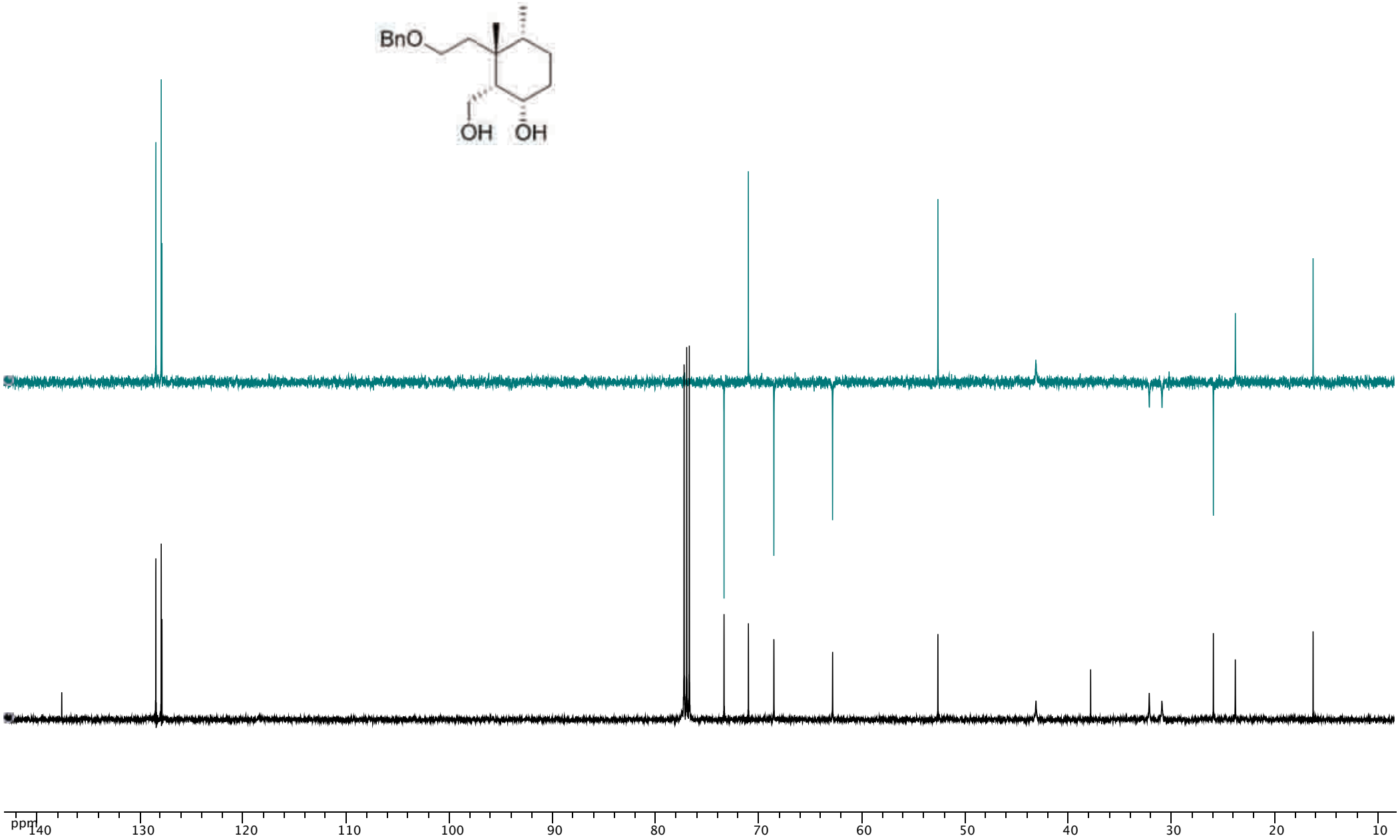
$[\alpha]_D^{20}$ = 28 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1453, 1378, 1201, 1086, 865, 734, 696 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.97 (s, 3H, Me-15), 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me-12), 1.46 (s, 3H, Me-acetonide), 1.47-1.51 (m, 1H, H7), 1.52 (s, 3H, Me-acetonide), 1.59-1.65 (m, 2H, H6+11), 1.69-1.78 (m, 3H, H6+8+10), 1.95 (tt, *J* = 4.1, 14.0 Hz, 1H, H7), 2.16 (ddd, *J* = 6.1, 9.4, 13.8 Hz, 1H, H11), 3.52-3.62 (m, 2H, H16), 3.80 (dd, *J* = 4.4, 11.3 Hz, 1H, H1), 3.95 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H, H1), 4.04 (dt, *J* = 4.8, 10.9 Hz, 1H, H5), 4.57 (s, 2H, OBn), 7.41 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CHCl_3$): δ = 14.3 (C12), 19.4 (Me-acetonide), 23.5 (C15), 26.5 (C6), 26.7 (C7), 29.9 (Me-acetonide), 33.9 (C11), 34.2 (C8), 36.5 (C9), 43.75 (C10), 60.4 (C1), 66.7 (C16), 69.0 (C5), 73.2 (OBn), 98.0 (Cq-acetonide), 127.5 (3C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 138.2 (OBn); ESIMS (CH_2Cl_2 + MeOH): 355.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{21}H_{32}O_3Na$ *m/z* 355.2249, found: 355.2233; Analysis: calcd. for $C_{21}H_{32}O_3$: C 75.86, H 9.70; found: C 75.65, H 9.87.

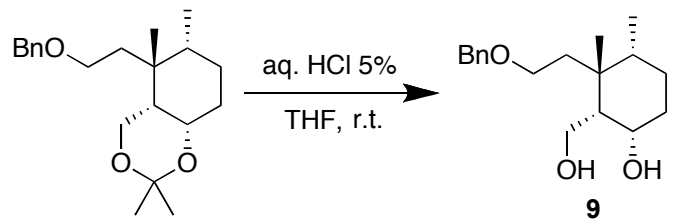
Acetonide deprotection: obtaining diol 9


ppm
7.358
7.355
7.341
7.336
7.324
7.263
7.260
4.508
1.030
0.862
0.850
0.848
BnO
OH
OH
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

spectrum 5 (DEPT 13C)

JCM429A 3 (1D 13C)



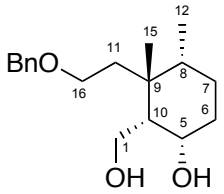


9

Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

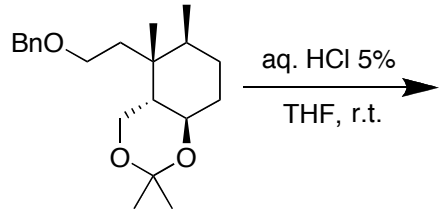
Chemical Formula: $C_{18}H_{28}O_3$
Exact Mass: 292,20

To a stirred solution of W (2.94 g, 8.84 mmol) in THF (100 mL) at 0 ºC was added a 5% aqueous solution of HCl (100 mL) and the mixture was left to react for 2 h at 25 °C. Then, the reacting mixture was cooled to 0 ºC and solid $NaHCO_3$ was added until neutral pH was confirmed. The THF layer was separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 1:1 to 2:3) afforded **9** (1.89 g, 73%). Data for the product obtained as colourless crystals:



Chemical Formula: $C_{18}H_{28}O_3$
Exact Mass: 292,20

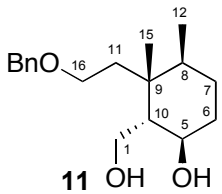
Mp: 98.4-98.6 °C (hexane); $[\alpha]_D^{20}$= –12 (c 1.27, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3317, 1453, 1367, 1102, 1072, 1009, 989, 734, 696 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-12), 1.03 (s, 3H, Me-15), 1.22-1.31 (m, 2H, H8+10), 1.33-1.40 (m, 1H, H7), 1.51-1.65 (m, 3H, H6+7+11), 1.78-1.84 (m, 1H, H6), 2.45 (ddd, *J* = 7.1, 8.4, 15.5 Hz, 1H, H11), 3.52-3.62 (m, 2H, H16), 3.79 (dd, *J* = 2.2, 11.7 Hz, 1H, H1), 4.12 (dd, *J* = 5.1, 11.7 Hz, 1H, H1), 4.25-4.29 (bs, 1H, H5), 4.51 (s, 2H, OBn), 7.26-7.38 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.3 (C12), 23.8 (C15), 25.9 (C7), 30.9 (C11), 32.2 (C6), 37.8 (C9), 43.1 (C8), 52.6 (C10), 62.9 (C1), 68.6 (C16), 71.0 (C5), 73.3 (OBn), 127.9 (OBn), 128.0 (2C, OBn), 128.5 (2C, OBn), 137.6 (OBn); ESIMS (CH_2Cl_2 + MeOH): 315.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{18}H_{28}O_3Na$ *m/z* 315.1936, found: 315.1937; Analysis: calcd. for $C_{18}H_{28}O_3$: C 73.93, H 9.65; found: C 73.59, H 9.66.



Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

Chemical Formula: $C_{18}H_{28}O_3$
Exact Mass: 292,20

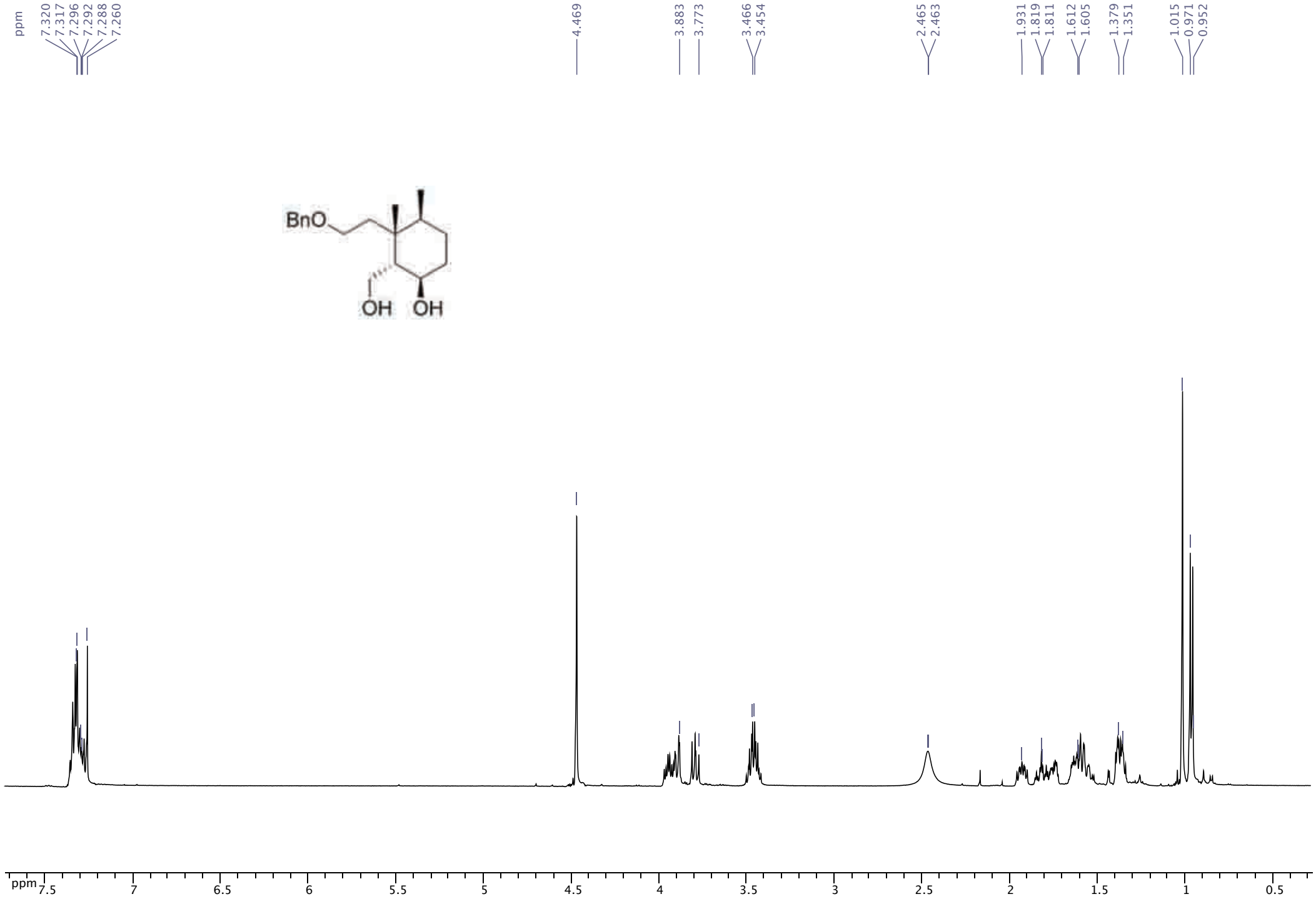
To a stirred solution of protected diol (600 mg, 1.80 mmol) in THF (10 mL) at 0 ºC was added a 5% aqueous solution of HCl (4 mL) and the mixture was left to react for 2 h at r.t. Then, the reacting mixture was cooled to 0 ºC and solid $NaHCO_3$ was added until neutral pH was confirmed. The THF layer was separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 1:1 to 2:3) afforded **11** (505 mg, 95%). Data for the product obtained as colorless crystals:

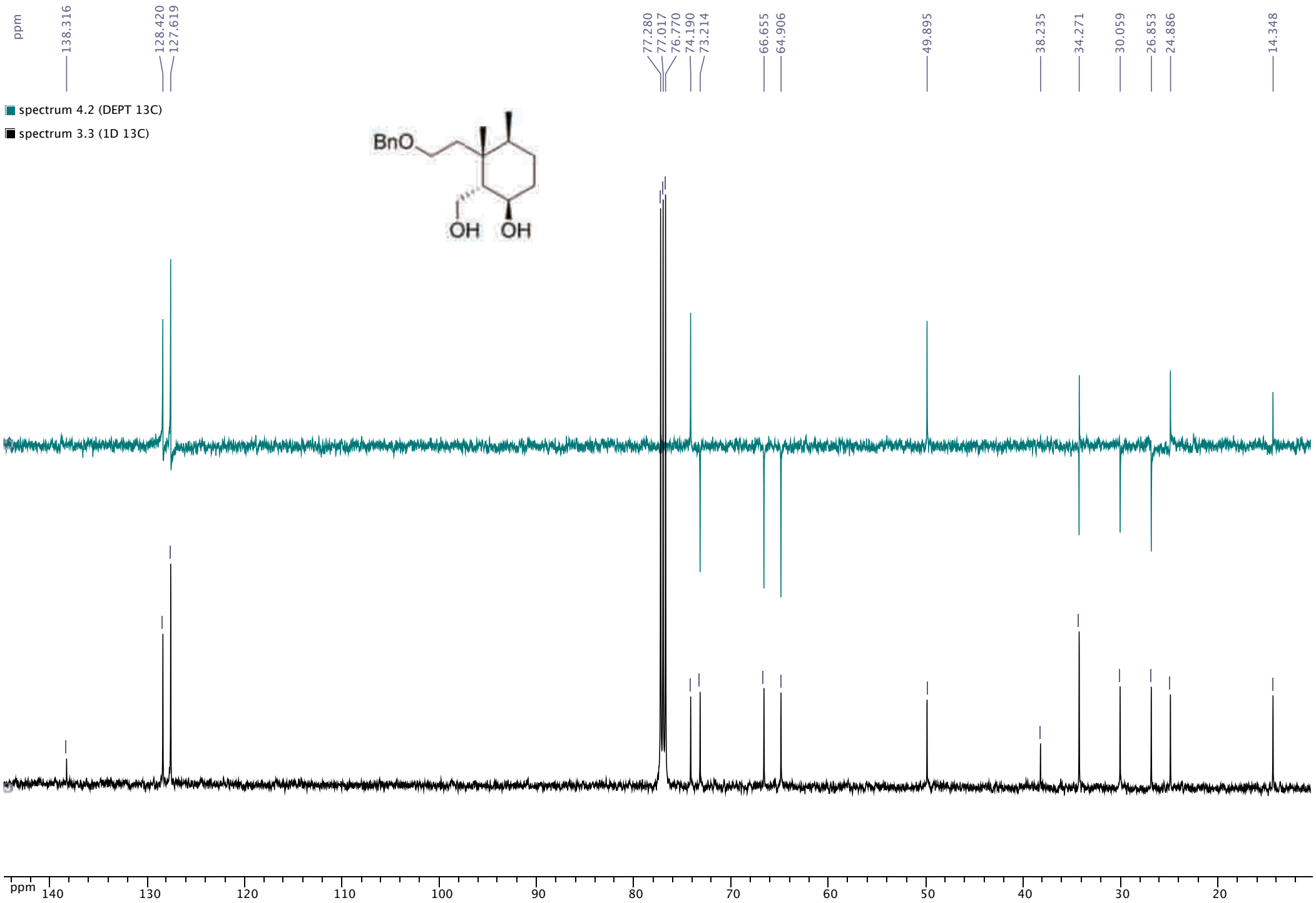


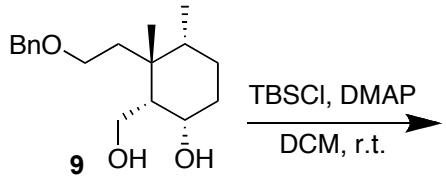
Chemical Formula: $C_{18}H_{28}O_3$
Exact Mass: 292,20

Mp: 58-61 °C (hexane); $[\alpha]_D^{20}$ = –20 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3343, 1453, 1366, 1102, 1037, 1013, 737, 697 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ = 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me-12), 1.02 (s, 3H, Me-15), 1.34-1.40 (m, 2H, H7+11), 1.53-1.60 (m, 3H, H7+8+10), 1.72-1.77 (m, 1H, H6), 1.82 (tt, *J* = 4.1, 13.9 Hz, 1H, H7), 1.93 (ddd, *J* = 6.3, 9.1, 13.2 Hz, 1H, H11), 2.47 (bs, 2H, 2OH), 3.42-3.50 (m, 2H, H16), 3.79 (dd, *J* = 8.8, 10.7 Hz, 1H, H1), 3.90 (dd, *J* = 2.1, 10.8 Hz, 1H, H1), 3.94 (dt, *J* = 5.1, 10.8 Hz, 1H, H5), 4.47 (s, 2H, OBn), 7.33 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (75 MHz): δ = 14.3 (C12), 24.9 (C15), 26.8 (C7), 30.0 (C6), 34.2 (C8+C11), 38.2 (C9), 49.9 (C10), 64.9 (C1), 66.6 (C16), 73.2 (OBn), 74.2 (C5), 127.6 (3C, OBn), 128.4 (2C, OBn), 138.3(OBn); ESIMS (MeOH): 315.1 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{18}H_{28}O_3Na$ *m/z* 315.1936, found: 315.1963; Analysis: calcd. for $C_{18}H_{28}O_3$: C 73.93, H 9.65; found: C 73.53, H 9.91.

Selective TBS protection of 9


ppm
7.320
7.317
7.296
7.292
7.288
7.260
4.469
3.883
3.773
3.466
3.454
2.465
2.463
1.931
1.819
1.811
1.612
1.605
1.379
1.351
1.015
0.971
0.952
BnO
OH
OH
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

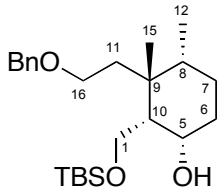

ppm
138.316
128.420
127.619
77.280
77.017
76.770
74.190
73.214
66.655
64.906
49.895
38.235
34.271
30.059
26.853
24.886
14.348
spectrum 4.2 (DEPT 13C)
spectrum 3.3 (1D 13C)
BnO
OH
OH
ppm
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20



Chemical Formula: $C_{18}H_{28}O_3$
Exact Mass: 292,20

Chemical Formula: $C_{24}H_{42}O_3Si$
Exact Mass: 406,29

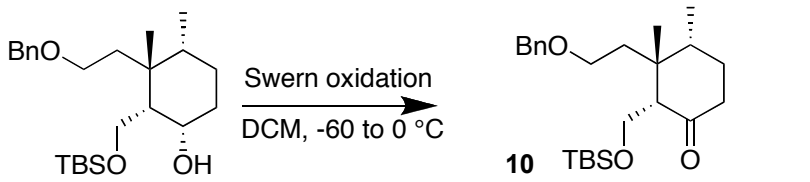
To a stirred solution of **9** (2.58 g, 8.82 mmol) in dry CH_2Cl_2 (100 mL) at 0 ºC and under argon atmosphere were added DMAP (3.48 g, 28.48 mmol) and TBSCl (2.21 g, 14.66 mmol) and the mixture was left to react at 25 °C for 1.5 h. Then, the mixture was diluted with CH_2Cl_2, washed with 1N HCl and aqueous saturated $NaHCO_3$ and worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 6:1 to 3:1) afforded monoprotected diol (3.22 g, 90%). Spectroscopic data of the product obtained as a colorless liquid:



Chemical Formula: $C_{24}H_{42}O_3Si$
Exact Mass: 406,29

$[\alpha]_D^{20}$= +16 (*c* 1.29, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3457, 1462, 1362, 1255, 1075, 836, 776, 733, 697 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.06 (s, 6H, TBS), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-12), 0.90 (s, 9H, TBS), 1.02 (s, 3H, Me-15), 1.24-1.33 (m, 1H, H8), 1.37-1.44 (m, 2H, H7+10), 1.52-1.60 (m, 1H, H6), 1.63 (ddd, *J* = 2.9, 9.7, 13.3 Hz, 1H, H7), 1.71 (ddd, *J* = 6.2, 8.1, 14.6 Hz, 1H, H11), 1.76-1.83 (m, 1H, H6), 2.07 (ddd, *J* = 6.8, 8.1, 14.6 Hz, 1H, H11), 3.06 (bs, 1H, OH), 3.48-3.57 (m, 2H, H16), 3.84 (dd, *J* = 3.8, 10.1 Hz, 1H, H1), 3.97 (dd, *J* = 7.9, 10.1 Hz, 1H, H1), 4.19 (bs, 1H, H5), 4.47 and 4.51 (ABquartet, *J* = 11.9 Hz, 2H, OBn), 7.24-7.36 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.5 (OTBS), –5.5 (OTBS), 16.9 (C12), 18.2 (OTBS), 24.9 (C15), 25.9 (3C, TBS), 26.0 (C7), 32.0 (C6), 32.6 (C11), 38.1 (C9), 42.5 (C8), 53.1 (C10), 61.9 (C1), 68.1 (C16), 68.6 (C5), 73.0 (OBn), 127.5 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 138.5 (OBn); ESIMS (CH_2Cl_2 + MeOH): 429.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{24}H_{42}O_3NaSi$ *m/z* 429.2801, found: 429.2800; Analysis: calcd. for $C_{24}H_{42}O_3Si$: C 70.88, H 10.41; found: C 70.84, H 10.38.

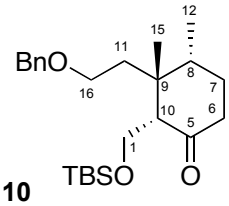
Swern oxidation: Preparation of compound 10



Chemical Formula: $C_{24}H_{42}O_3Si$
Exact Mass: 406,29

Chemical Formula: $C_{24}H_{40}O_3Si$
Exact Mass: 404,27

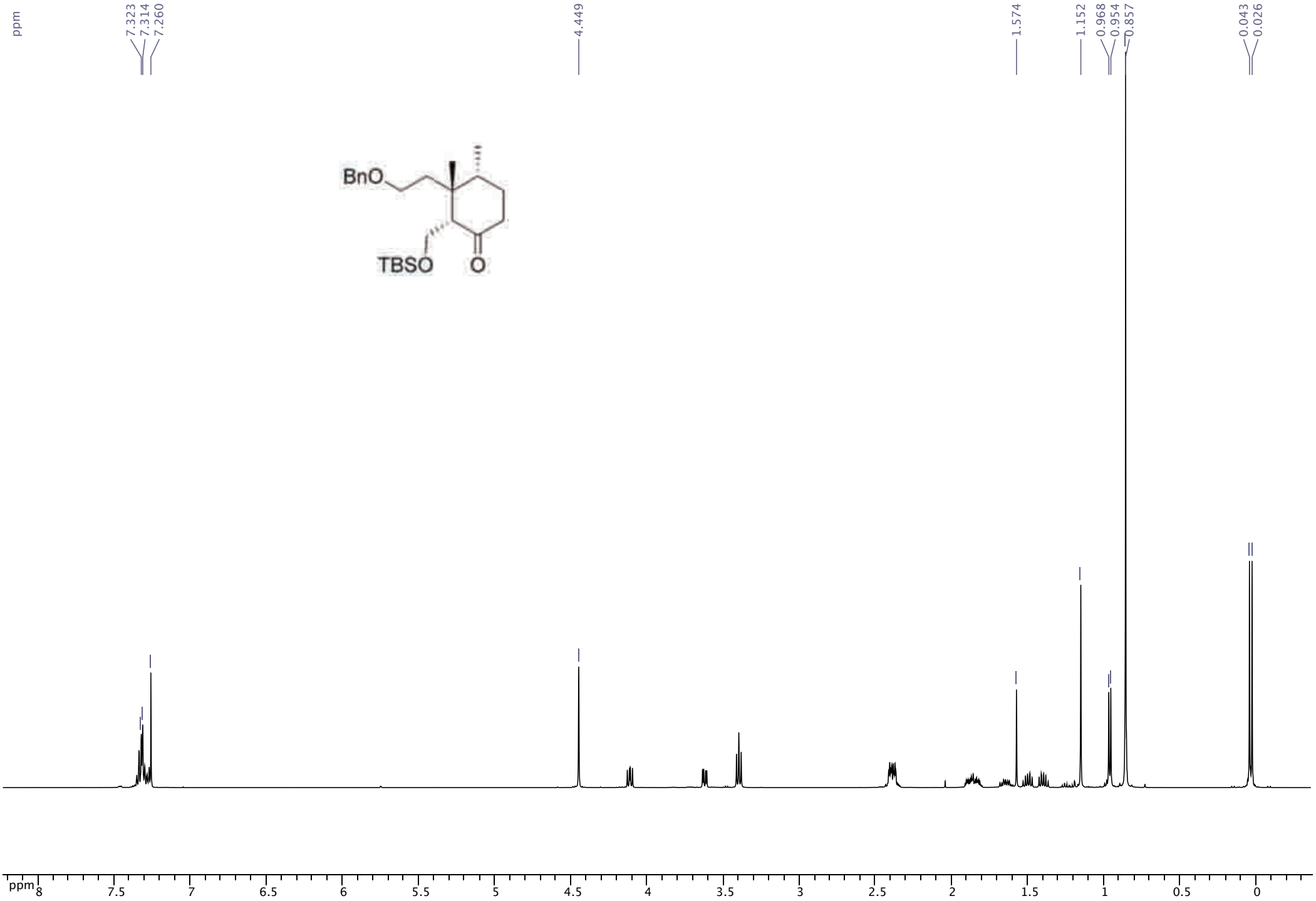
Oxalyl chloride (9.25 mL, 2 M in CH_2Cl_2, 18.50 mmol) was added to a solution of dry DMSO (3.20 mL, 45.05 mmol) in dry CH_2Cl_2 (50 mL) at –60°C, under argon. The mixture was stirred for 30 min and a solution of alcohol (3.18 g, 7.82 mmol) in dry CH_2Cl_2 (60 mL) was added. Upon 1 h additional stirring at –60°C, Et_3N (10 mL) was added, and the mixture was allowed to warm up to 0°C, stirred for a further 30 min and poured into ice cold water, diluted with CH_2Cl_2, washed with 1N HCl and aqueous saturated $NaHCO_3$ and worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 8:1) yielded **10** (2.70 g, 86%). Description of the product obtained as a colorless liquid:

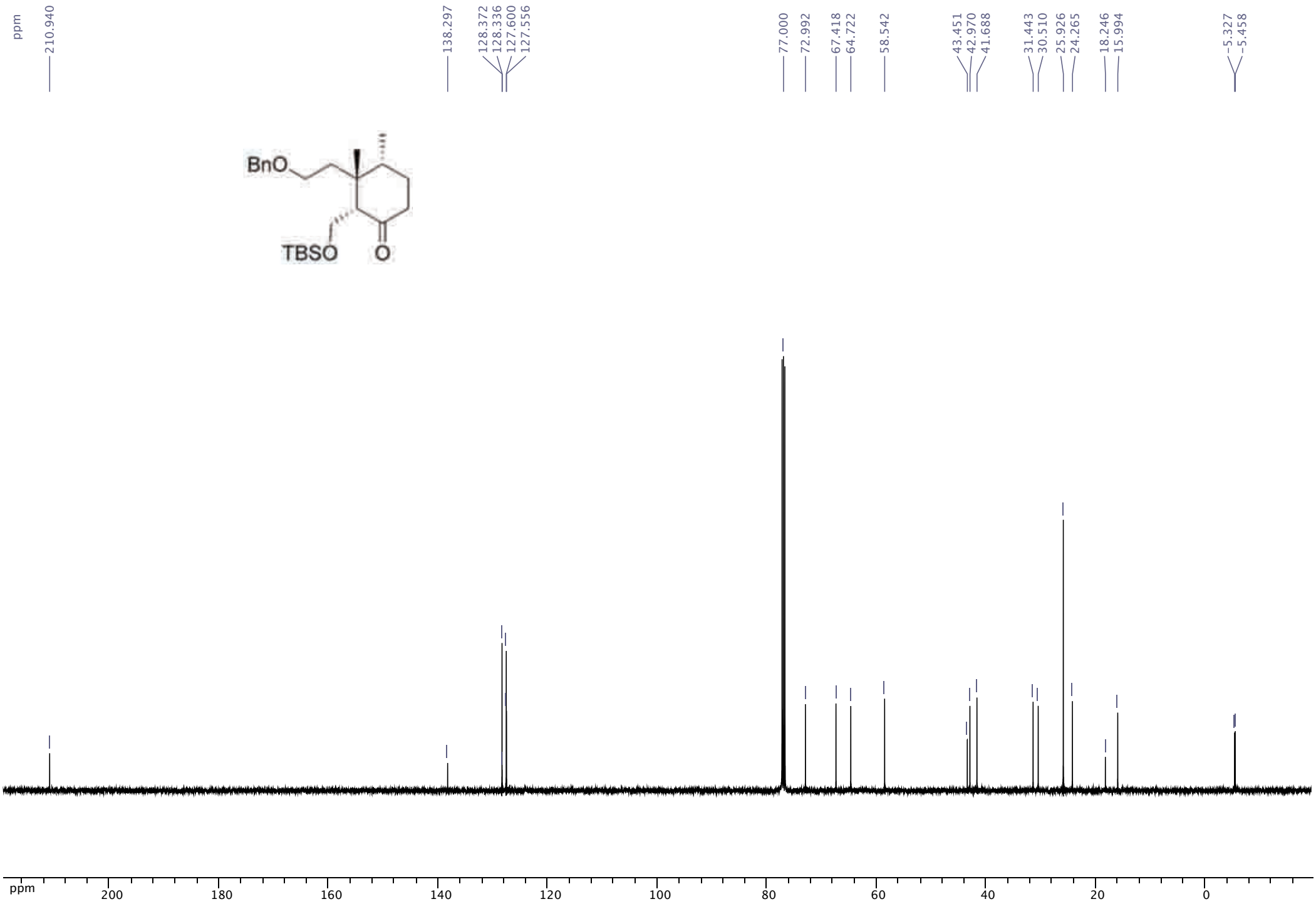


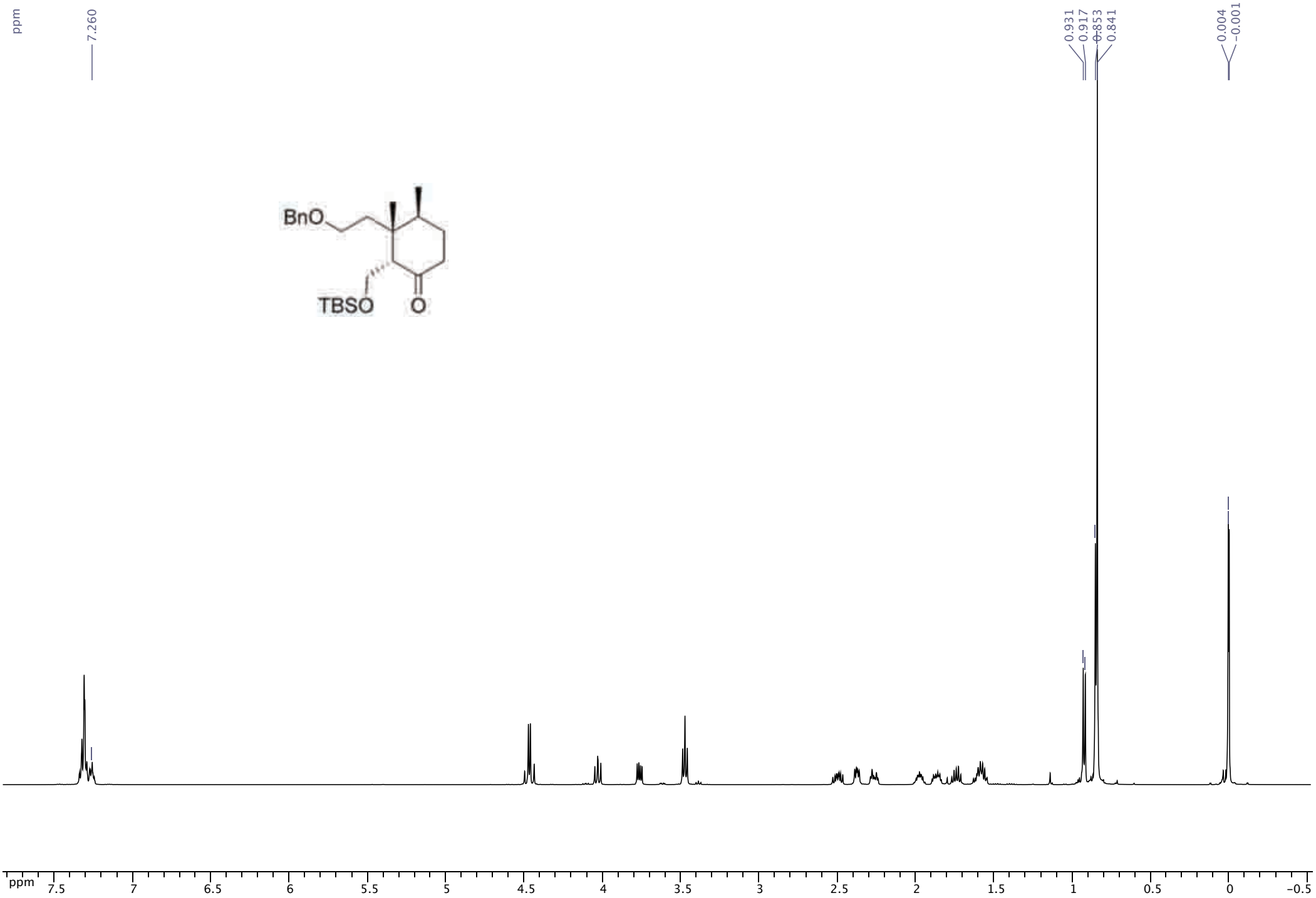
10

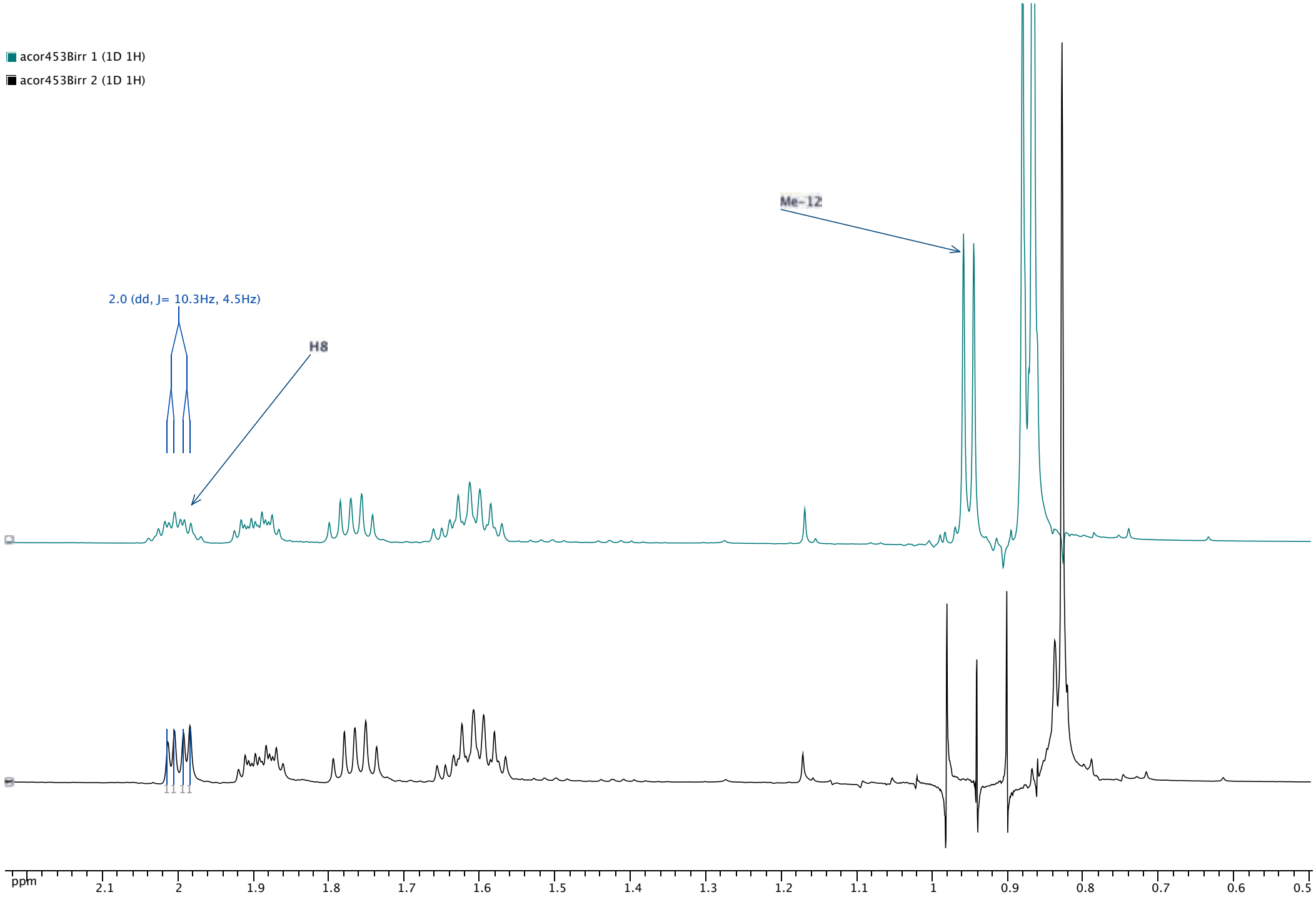
Chemical Formula: $C_{24}H_{40}O_3Si$
Exact Mass: 404,27

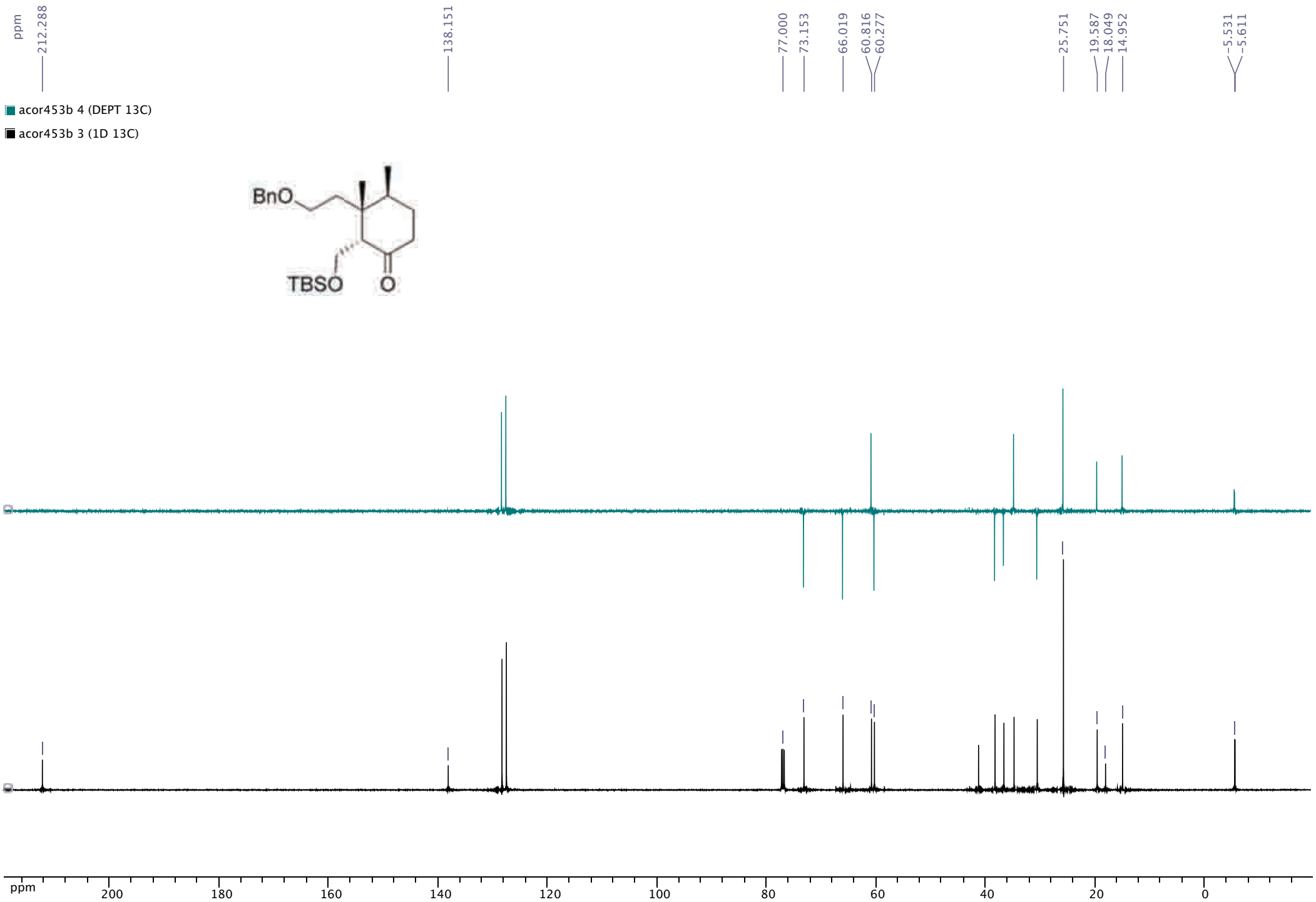
$[\alpha]_D^{20}$= –15 (c 1.2, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1715, 1462, 1363, 1253, 1087, 836, 776, 735, 697 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me-12), 1.15 (s, 3H, Me-15), 1.40 (dt, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 1H, H11), 1.50 (dt, *J* = 7.6, 14.4 Hz, 1H, H11), 1.58-1.69 (m, 1H, H7), 1.80-1.92 (m, 2H, H7+8), 2.36-2.43 (m, 3H, 2H6+10), 3.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2H16), 3.62 (dd, *J* = 3.8, 10.1 Hz, 1H, H1), 4.11 (dd, *J* = 7.0, 10.1 Hz, 1H, H11), 4.44 and 4.46 (ABquartet, *J* = 12.1 Hz, 2H, OBn), 7.25-7.36 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.5 (OTBS), –5.3 (OTBS), 16.0 (C12), 18.2 (OTBS), 24.3 (C15), 26.0 (3C, OTBS), 30.5 (C11), 31.4 (C7), 41.7 (C6), 43.0 (C8), 43.4 (C9), 58.5 (C1), 64.7 (C10), 67.4 (C16), 73.0 (OBn), 127.5 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.4 (2C, OBn), 138.3 (OBn), 210.9 (C5); ESIMS (CH_2Cl_2 + MeOH): 427.2 ([*M* +


ppm
7.323
7.314
7.260
4.449
1.574
1.152
0.968
0.954
0.857
0.043
0.026
BnO
TBSO
O
ppm
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0

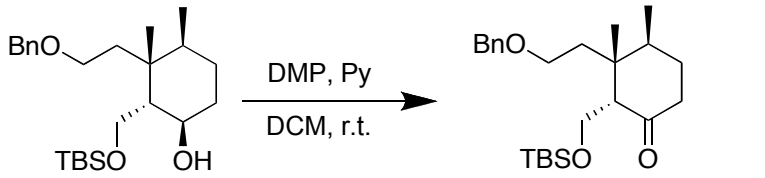

ppm
210.940
138.297
128.372
128.336
127.600
127.556
77.000
72.992
67.418
64.722
58.542
43.451
42.970
41.688
31.443
30.510
25.926
24.265
18.246
15.994
-5.327
-5.458
BnO
TBSO
O
ppm
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0


ppm
7.260
0.931
0.917
0.853
0.841
0.004
−0.001
BnO
TBSO
O
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
−0.5


acor453Birr 1 (1D 1H)
acor453Birr 2 (1D 1H)
Me-12
2.0 (dd, J= 10.3Hz, 4.5Hz)
H8
ppm
2.1
2
1.9
1.8
1.7
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5


ppm
212.288
138.151
77.000
73.153
66.019
60.816
60.277
25.751
19.587
18.049
14.952
-5.531
-5.611
acor453b 4 (DEPT 13C)
acor453b 3 (1D 13C)
BnO
TBSO
O
ppm
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

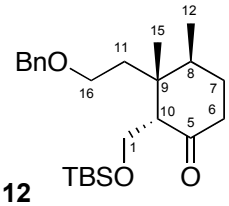
Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{24}H_{40}O_3NaSi$ *m/z* 427.2644, found: 427.2645; Analysis: calcd. for $C_{24}H_{40}O_3Si$: C 71.23, H 9.96; found: C 71.03, H 10.12.



Chemical Formula: $C_{24}H_{42}O_3Si$
Exact Mass: 406,29

Chemical Formula: $C_{24}H_{40}O_3Si$
Exact Mass: 404,27

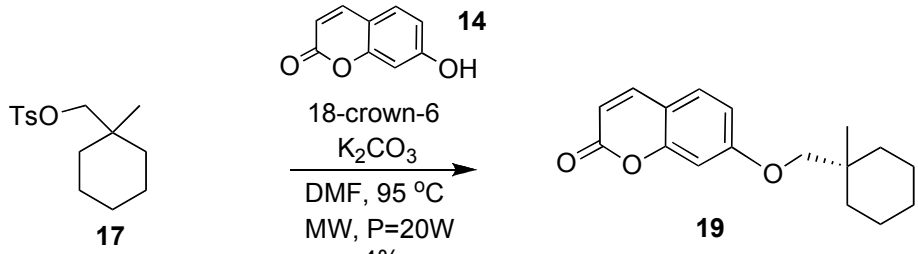
To a solution of the cyclohexanol (300 mg, 0.74 mmol) in dry methylene chloride (8 mL) and pyridine (0.7 mL) were added 900 mg (2.20 mmol) of periodinane and stirring continued at room temperature for 1 h 30 min. The reaction was then diluted with methylene chloride quenched with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and washed with brine. Usual work up and chromatography (heptane-EtOAc, 9:1) afforded **12,** 220 mg (74%) of colorless oil.



12
Chemical Formula: $C_{24}H_{40}O_3Si$
Exact Mass: 404,27

$[\alpha]_D^{20}$ = –18 (c 1.7, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3483, 1730, 1378, 1244, 1044, 741 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz): δ = 0.09 (s, 3H, OTBS), 0.10 (s, 3H, OTBS), 0.94 (s, 9H, OTBS), 0.95 (s, 3H, Me-15), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me-12), 1.68 (m, 2H, H7+11), 1.84 (td, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H, H11), 1.96 (m, 1H, H7), 2.07 (m, 1H, H8), 2.36 (td, *J* = 13.8, 4.9 Hz, 1H, H6), 2.47 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H, H10), 2.59 (ddd, *J* = 13.7, 11.2, 6.8 Hz, 1H, H6), 3.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H16), 3.86 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H, H1), 4.13 (dd, *J* = 10.0, 9.1 Hz, 1H, H1), 4.44 and 4.48 (ABquartet, *J* = 11.8 Hz, 2H, OBn), 7.41 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz): δ = –5.6 (OTBS), –5.5 (OTBS), 14.9 (C12), 18.0 (OTBS), 19.5 (C15), 25.7 (3C, OTBS), 30.5 (C7), 34.7 (C8), 36.6 (C11), 38.2 (C6), 41.2 (C9), 60.2 (C1), 60.8 (C10), 66.0 (C16), 73.1 (OBn), 127.5 (3C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 138.1 (OBn), 212.2 (C5); ESIMS (MeOH): 427.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{24}H_{40}O_3NaSi$ *m/z* 427.2644, found: 427.2653; Analysis: calcd. for $C_{24}H_{40}O_3Si$: C 71.23, H 9.96; found: C 71.03, H 10.12.

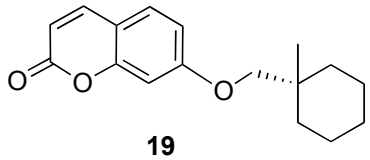
Model studies



Chemical Formula: $C_{15}H_{22}O_3S$
Molecular Weight: 282,40

Chemical Formula: $C_{17}H_{20}O_3$
Molecular Weight: 272,34

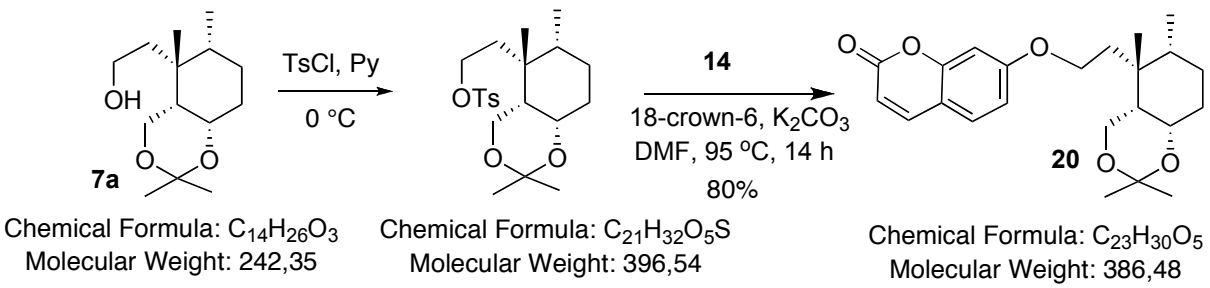
A microwave tube was charged with a suspension of umbelliferone **14** (121 mg, 0.75 mmol), 18-crown-6 (catalytic) and K_2CO_3 (165 mg, 1.12 mmol) in DMF (2 mL). After stirring for 1.5 h, **17** (100 mg, 0.37 mmol) in DMF (2 mL) was added and the tube was inserted inside a microwave cavity. The reaction mixture was magnetically stirred for 1 h (P = 20 W, t = 95 ºC). The reaction mixture was quenched with water, extracted with diethyl ether and worked up as usual. The resulting crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 3:1), yielding 81 mg of starting material (81%) and 4 mg of **19** (4%).



19

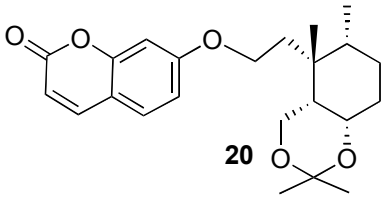
Chemical Formula: $C_{17}H_{20}O_3$
Molecular Weight: 272,34

Yellow solid; Mp: 128-130 °C; IR (film): ν = 1708, 1624, 1356, 1288, 1239, 1128, 1018, 830, 822 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.04 (s, 3H), 1.36-1.42 (m, 3H), 1.45-1.52 (m, 7H), 3.69 (s, 2H), 6.22 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 2.4, 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 21.7 (2C), 22.5, 26.2, 34.3, 34.4 (2C), 77.3, 101.3, 112.3, 112.8, 113.0, 128.6, 143.4, 155.9, 161.3, 162.9; ESIMS ($MeOH+CH_2Cl_2$): 295.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{17}H_{20}O_3Na$ *m/z* 295.1310, found 295.1295.



To a stirred solution of the alcohol **7a** (195 mg, 0.80 mmol), in pyridine (4 mL) was added at 0 ºC, *p*TsCl (184 mg, 0.96 mmol). The mixture was stirred at 25 ºC for 9 h, cooled at 0 ºC, quenched with cold water, extracted with EtOAc and worked up as usual. The crude was directly employed in the coupling reaction, as attempted purification of the tosylate generated extensive decomposition.

A round bottom flask was charged with a suspension of umbelliferone (62 mg, 0.38 mmol), 18-crown-6 (catalytic) and K_2CO_3 (106 mg, 0.77 mmol) in DMF (13 mL). After stirring for 1.5 h, the tosylate (152 mg, 0.38 mmol) in DMF (3 mL) was added and the suspension was stirred at 95 ºC for 14 h. The reaction mixture was quenched with water, extracted with diethyl ether and worked up as usual. The resulting crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 3:1), yielding 117 mg of **20** (80%).

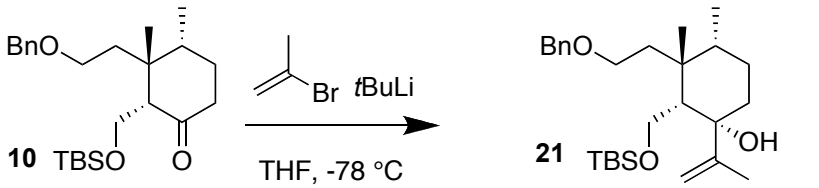


Chemical Formula: $C_{23}H_{30}O_5$
Molecular Weight: 386,48

Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 11 (*c* 0.9, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1729, 1611, 1508, 1380, 1278, 1230, 1201, 1121, 1061, 834, 754 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0.95 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.48-1.53 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 3H), 1.89 (tt, *J* = 4.1, 13.6 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 6.6, 7.9, 14.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 4.5, 11.0 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.92-4.07 (m, 3H), 6.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 2.3, 5.9 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 14.1, 19.4, 23.6, 26.4, 26.7, 29.8, 32.9, 34.4, 36.7, 43.6, 60.3, 65.0, 68.9, 98.1, 101.2, 112.4, 112.6, 113.0, 128.7, 143.2, 155.8, 160.9, 161.8; ESIMS

(MeOH): 409.1 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{23}H_{30}O_5Na$ *m/z* 409.1991, found 409.1987.

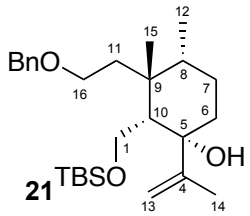
Isopropenyl lithium addition: synthesis of compound 21



Chemical Formula: $C_{24}H_{40}O_3Si$
Exact Mass: 404,27

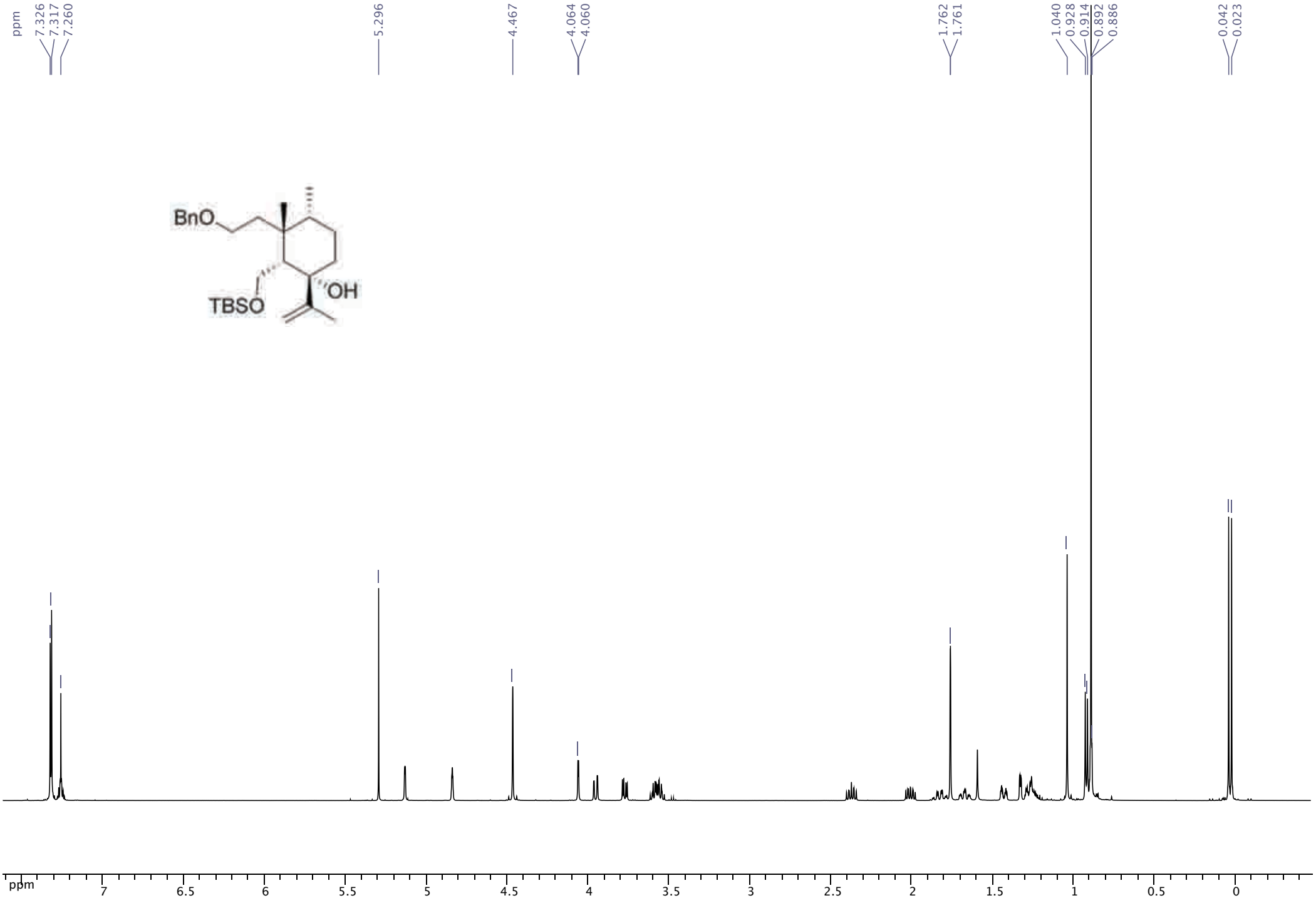
Chemical Formula: $C_{27}H_{46}O_3Si$
Exact Mass: 446,32

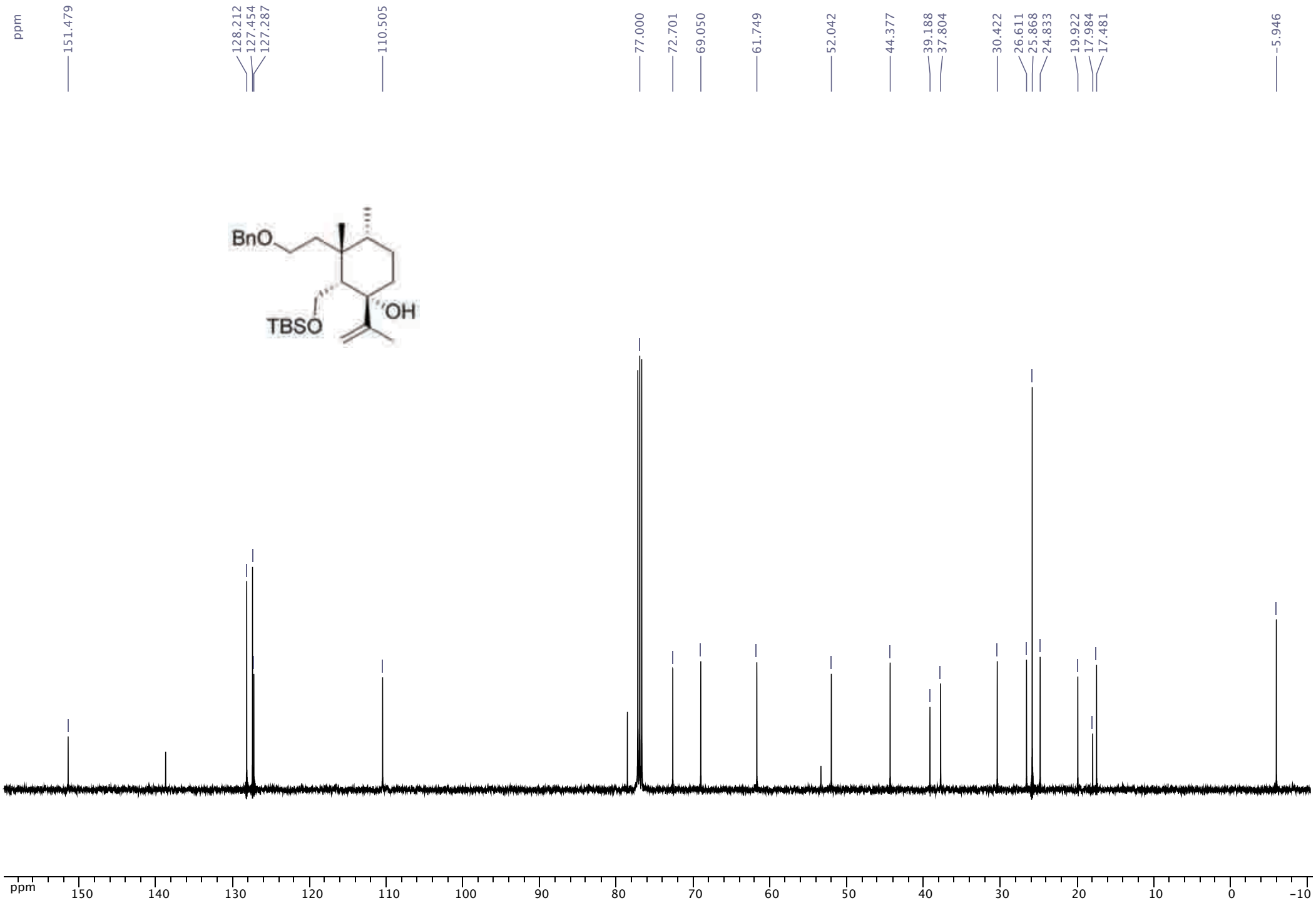
In a previously flame dried flask was placed a solution of 2-bromopropene (80 μL, 0.90 mmol) in dry THF (2 mL) under argon atmosphere. The solution was cooled to –78 °C and *t*-butyl lithium (1.7 M in pentane, 1.10 mL, 1.87 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 20 min at the same temperature and then a solution of **10** (175 mg, 0.43 mmol) in dry THF (3 mL) was added. The mixture was stirred for 30 min at –78 °C and then quenched at low temperature by adding aqueous saturated NH_4Cl. After dilution with Et_2O, the aqueous layer was extracted with further Et_2O and the combined organic layers were worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane to heptane:EtOAc, 9:1) afforded **21** (167 mg, 87%) besides unreacted starting material **10** (7 mg, 4%). Data for the product obtained as a colorless liquid:

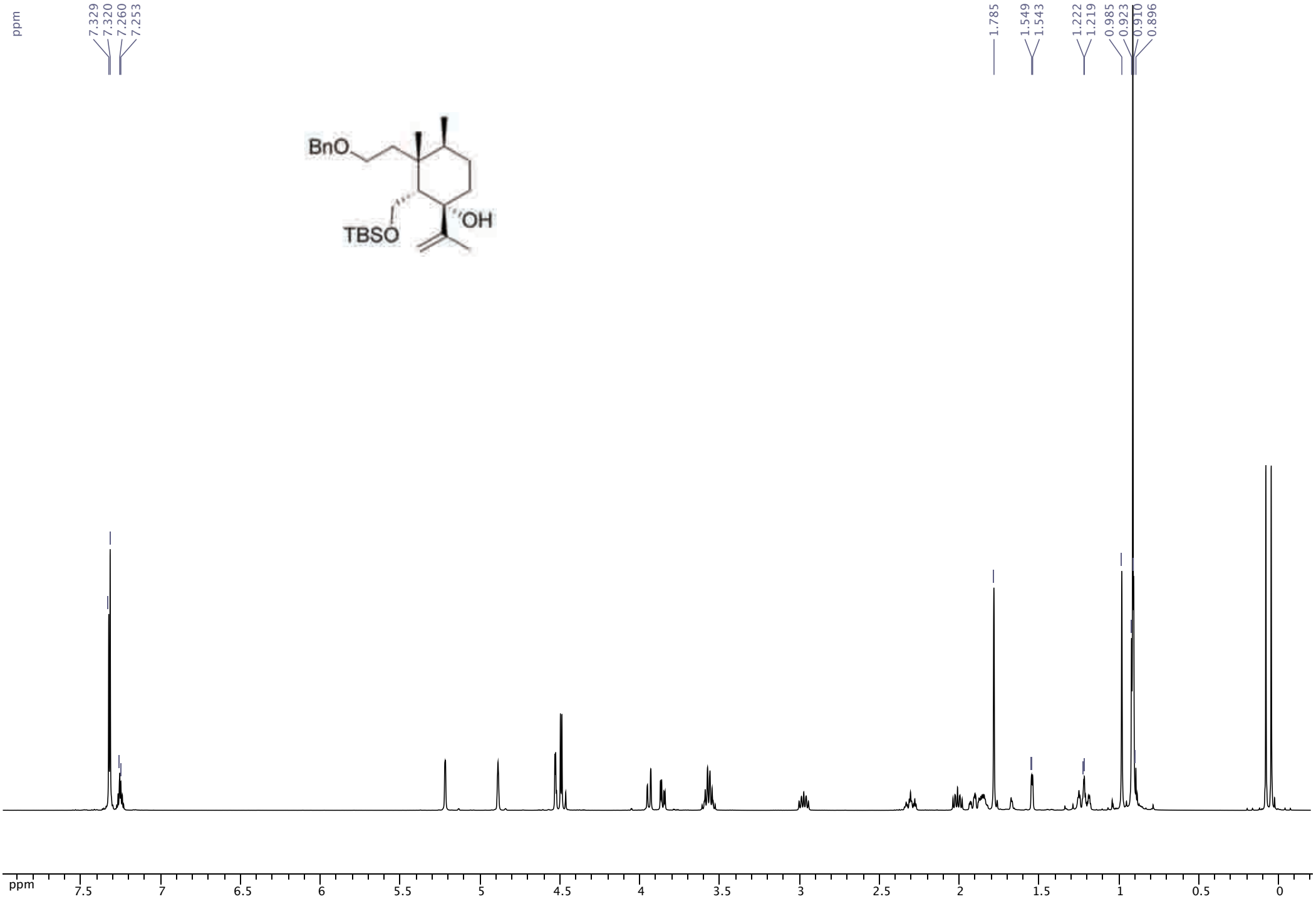


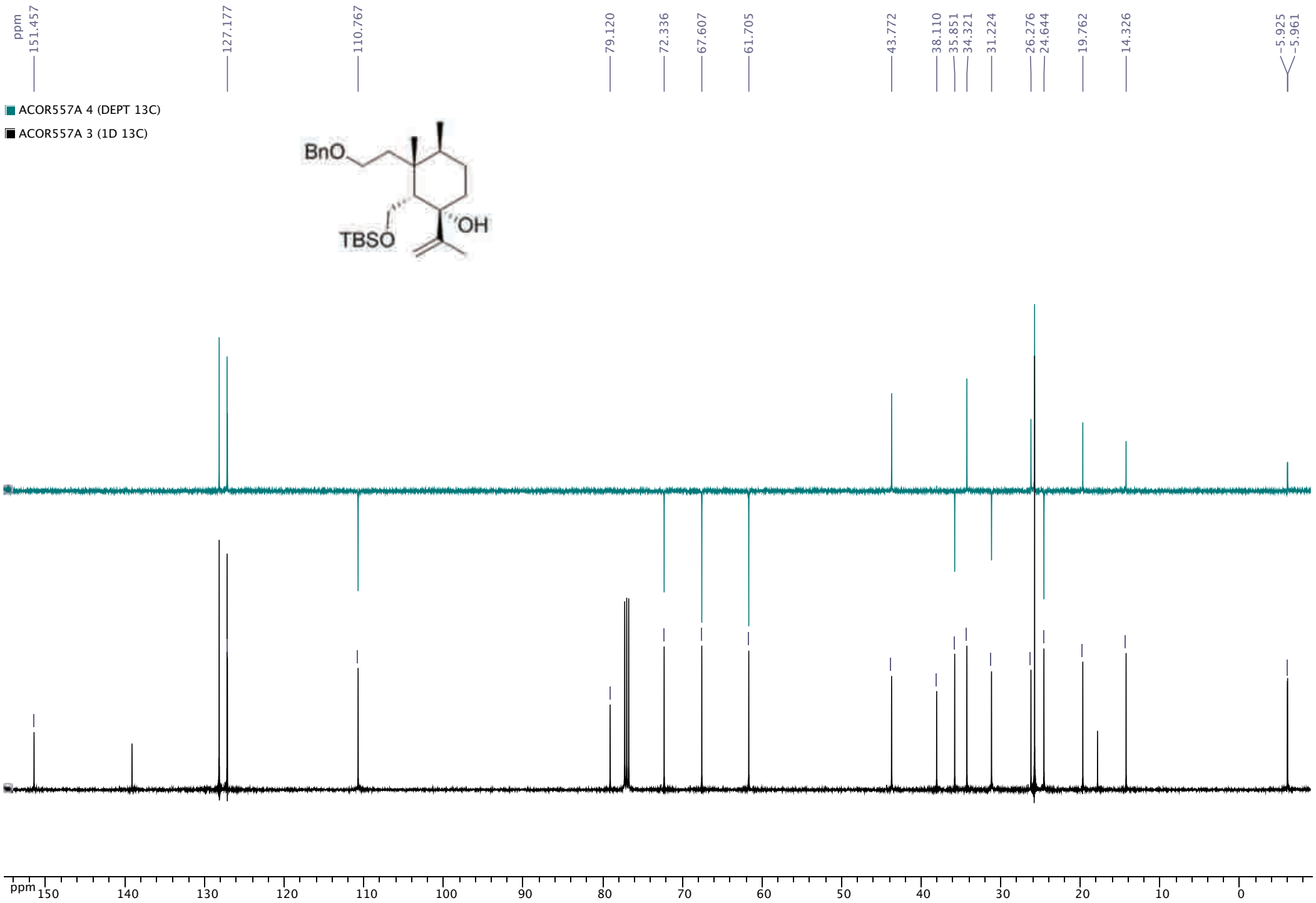
Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

21: $[\alpha]_D^{20}$= 29 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3477, 1640, 1454, 1362, 1255, 1099, 836, 776, 734, 696 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.02 (s, 3H, OTBS), 0.04 (s, 3H, OTBS), 0.89 (s, 9H, OTBS), 0.92 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Me-12), 1.04 (s, 3H, Me-15), 1.19-1.31 (m, 2H, H7+8), 1.33 (dd, J = 1.4, 4.1 Hz, 1H, H10), 1.43 (dt, J = 3.0, 13.4 Hz, 1H, H6), 1.67 (tdd, J =

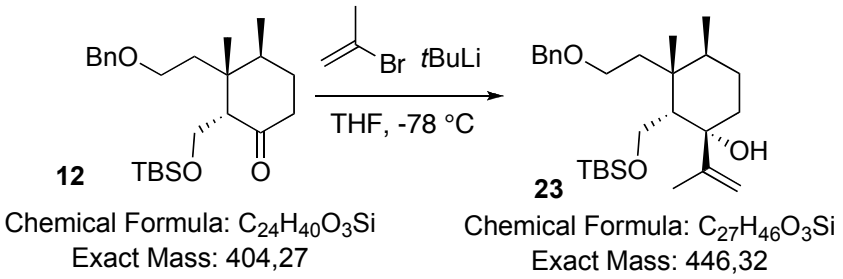

ppm
7.326
7.317
7.260
5.296
4.467
4.064
4.060
1.762
1.761
1.040
0.928
0.914
0.892
0.886
0.042
0.023
BnO
TBSO
OH
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
151.479
128.212
127.454
127.287
110.505
77.000
72.701
69.050
61.749
52.042
44.377
39.188
37.804
30.422
26.611
25.868
24.833
19.922
17.984
17.481
-5.946
BnO
TBSO
OH
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10

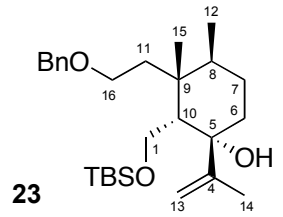

ppm
7.329
7.320
7.260
7.253
1.785
1.549
1.543
1.222
1.219
0.985
0.923
0.910
0.896
BnO
TBSO
OH
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
151.457
127.177
110.767
79.120
72.336
67.607
61.705
43.772
38.110
35.851
34.321
31.224
26.276
24.644
19.762
14.326
-5.925
-5.961
ACOR557A 4 (DEPT 13C)
ACOR557A 3 (1D 13C)
BnO
TBSO
OH
ppm
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

2.4, 3.9, 13.4 Hz, 1H, H6), 1.76 (bs, 3H, Me-14), 1.78-1.89 (m, 1H, H7), 2.01 (ddd, J = 5.9, 8.0, 14.9 Hz, 1H, H11), 2.37 (ddd, J = 6.8, 8.3, 14.9 Hz, 1H, H11), 3.52-3.62 (m, 2H, H16), 3.77 (dd, J = 4.1, 10.8 Hz, 1H, H1), 3.95 (dd, J = 1.4, 10.8 Hz, 1H, H1), 4.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H, OH), 4.45 and 4.48 (ABquartet, J = 12.3 Hz, 2H, OBn), 4.84 (bs, 1H, H13), 5.13 (bs, 1H, H13), 7.23-7.34 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = –6.0 (2C, OTBS), 17.5 (C12), 18.0 (OTBS), 19.9 (C14), 24.8 (C15), 25.9 (3C, OTBS), 26.6 (C7), 30.4 (C11), 37.8 (C6), 39.2 (C9), 44.4 (C8), 52.0 (C10), 61.8 (C1), 69.1 (C16), 72.7 (OBn), 78.6 (C5), 110.5 (C13), 127.3 (OBn), 127.5 (2C, OBn), 128.2 (2C, OBn), 138.8 (OBn), 151.5 (C4); ESIMS (MeOH): 469.2 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{46}O_3NaSi$ m/z 469.3114, found: 469.3153; Analysis: calcd. for $C_{27}H_{46}O_3Si$: C 72.59, H 10.38; found: C 72.18, H 10.31.



To a flame dried flask purged with Ar was added 2-bromopropene (170 µL, 1.92 mmol) dissolved in 3 mL of dry THF. The flask was cooled to –78 °C and tBuLi (1.7 M in pentane, 2.2 mL, 3.73 mmol) was slowly added by syringe. The mixture was allowed to stir for 20 minutes. The ketone **12** (370 mg, 0.91 mmol) in THF (2 mL) dried over molecular sieves was slowly added by syringe. The reaction was quenched with concentrated ammonium chloride at –78 °C, after another 20 minutes. The mixture was allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to yield a crude oil. The mixture was purified via column chromatography (heptane/ethyl acetate 9/1) to yield the alcohol **23** (309 mg, 0.69 mmol, 76%) as a white solid.

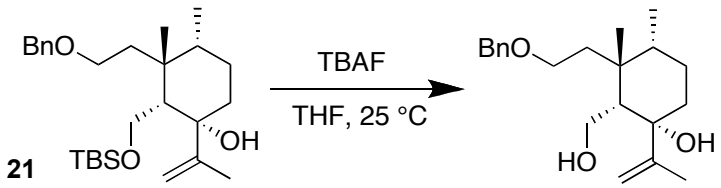


23

Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

Mp: 35-36 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 35 (*c* 0.7, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3471, 1454, 1256, 1114, 836, 770, 734 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ = 0.06 (s, 3H, OTBS), 0.10 (s, 3H, OTBS), 0.93 (bs, 12H, OTBS+Me-12), 1.00 (s, 3H, Me-15), 1.20-1.27 (m, 2H, H6+7), 1.56 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H10), 1.80 (s, 3H, Me-14), 1.84-1.90 (m, 1H, H8), 1.94 (ddd, *J* = 2.5, 3.9, 13.9Hz, 1H, H6), 2.03 (ddd, *J* = 6.2, 7.9, 14.3Hz, 1H, H11), 2.32 (tt, *J* = 4.0, 13.6 Hz, 1H, H7), 2.99 (td, *J* = 7.3, 14.6 Hz, 1H, H11), 3.55-3.63 (m, 2H, H16), 3.88 (dd, *J* = 3.8, 10.7 Hz, 1H, H1), 3.96 (dd, *J* = 0.8, 10.7 Hz, 1H, H1), 4.49 and 4.53 (ABquartet, *J* = 12.0 Hz, 2H, OBn), 4.55 (d, *J* = 2.49 Hz, 1H, OH), 4.91 (s, 1H, H13), 5.24 (d, *J* = 1.94 Hz, 1H, H13), 7.34 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz): δ = –6.0 (OTBS), –5.9 (OTBS), 14.3 (C12), 17.9 (OTBS), 19.7 (C14), 24.6 (C7), 25.8 (3C, OTBS), 26.2 (C15), 31.2 (C6), 34.3 (C8), 35.8 (C11), 38.1 (C9), 43.7 (C10), 61.7 (C1), 67.5 (C11), 72.3 (OBn), 79.1 (C5), 110.7 (C13), 127.2 (3C, OBn), 128.2 (2C, OBn), 139.1 (OBn), 151.4 (C4); ESIMS (MeOH): 469.3 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS (MeOH) calcd. for $C_{27}H_{46}O_3NaSi$ *m/z* 469.3114, found: 469.3088.

Desilylation of 21

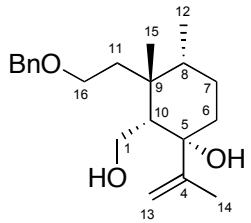


21

Chemical Formula: $C_{27}H_{46}O_3Si$
Exact Mass: 446,32

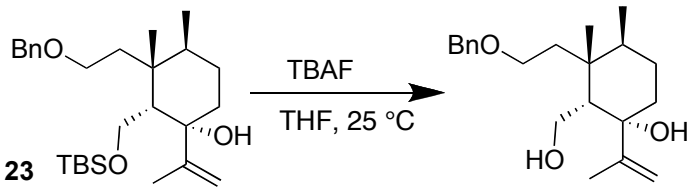
Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

Fluoride deprotection of compound **21** (1.48 g, 3.31 mmol) was carried out with TBAF commercial solution in THF (1 M, 13.00 mL, 13.00 mmol) at room temperature for 2.5 h. Ethyl acetate was then added and the mixture was worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 4:1 to 1:1) afforded the corresponding diol (970 mg, 88%). Spectroscopic data for the compound obtained as colorless crystals:



Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

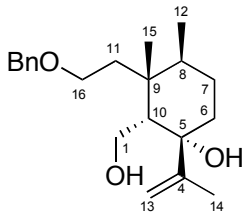
Mp: 56.0-57.1 °C (hexane); $[\alpha]_D^{20}$= 5 (c 1.1, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3366, 1639, 1453, 1366, 1090, 1028, 994, 900, 735, 697 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, C_6D_6): δ = 0.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me-12), 0.93 (s, 3H, Me-15), 0.99-1.09 (m, 2H, H8+10), 1.13 (bd, *J* = 13.2 Hz, 1H, H7), 1.49 (dt, *J* = 4.1, 16.2 Hz, 1H, H11), 1.55-1.66 (m, 2H, 2H6), 1.71 (bs, 3H, Me-14), 1.88 (qd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H, H7), 2.95 (ddd, *J* = 5.7, 10.1, 16.3 Hz, 1H, H11), 3.26-3.34 (m, 2H, 2H16), 3.75-3.84 (m, 2H, H1+OH), 3.96-4.03 (m, 1H, H1), 4.13 and 4.16 (ABquartet, *J* = 12.4 Hz, 2H, OBn), 4.39 (bs, 1H, OH), 4.98 (bs, 1H, H13), 5.53 (bs, 1H, H13), 7.07-7.12 (m, 1H, OBn), 7.13-7.21 (m, 4H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, C_6D_6): δ = 16.8 (C12), 20.1 (C14), 23.6 (C15), 27.0 (C7), 28.5 (C11), 38.4 (C6), 38.7 (C9), 45.5 (C8), 52.4 (C10), 61.2 (C1), 69.5 (C16), 73.5 (OBn), 79.6 (C5), 111.1 (C13), 128.1 (OBn), 128.2 (2C, OBn), 128.7 (2C, OBn), 138.1 (OBn), 153.0 (C4); ESIMS (MeOH): 355.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{21}H_{32}O_3Na$ *m/z* 355.2249, found: 353.2241; Analysis: calcd. for $C_{21}H_{32}O_3$: C 75.86, H 9.70; found: C 75.74, H 9.72.



Chemical Formula: $C_{27}H_{46}O_3Si$
Exact Mass: 446,32

Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

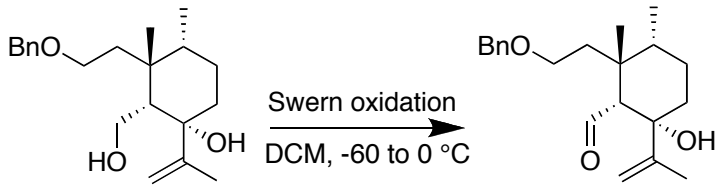
Fluoride deprotection on 400 mg (0.90 mmol) of the alcohol **23** was carried out with TBAF (4 equiv.) in dry THF (5 mL per mmol) at room temperature for 2 h. Ethyl acetate was then added and the mixture was washed with brine, dried on $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (SiO_2, heptane-EtOAc, 3:1) to give 280 mg of the corresponding diol (90%) as colorless oil.



Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

$[\alpha]_D^{20}$= 33 (*c* 0.8, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3350, 2962, 1454, 1384, 1111, 902, 734, 697 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, C_6D_6): δ = 0.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me-12), 0.87 (s, 3H, Me-15), 1.11 (ddd, *J* = 3.3, 6.6, 13.3 Hz, 1H, H7), 1.26 (ddd, *J* = 4.3, 7.4, 15.8 Hz, 1H, H6), 1.42 (m, 1H, H10), 1.67 (bs, 3H, Me-14), 1.69 (m, 1H, H8), 1.86 (dt, *J* = 3.7, 13.7 Hz, 1H, H6), 2.36 (m, 2H, H7+11), 2.74-2.79 (m, 1H, H11), 3.44 (m, 2H, H16), 3.68 (bd, *J* = 11.1 Hz, 1H, H1), 3.76 (bd, *J* = 9.8 Hz, 1H, H1), 4.32 (s, 2H, OBn), 4.89 (s, 1H, H13), 5.36 (s, 1H, H13), 7.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, OBn), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, OBn), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, C_6D_6): δ = 14.5 (C12), 19.9 (C19), 25.0 (C7), 25.5 (C15), 32.0 (C6), 36.4 (C8), 36.7 (C11), 38.1 (C9), 45.2 (C, 61.0 (C1), 68.2 (C16), 73.1 (OBn), 79.1 (C5), 110.7 (C13), 127.6 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 139.3 (OBn), 152.8 (C4); ESIMS (MeOH): 355.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS (MeOH) calcd. for $C_{21}H_{32}O_3Na$ *m/z* 355.2249, found: 355.2217.

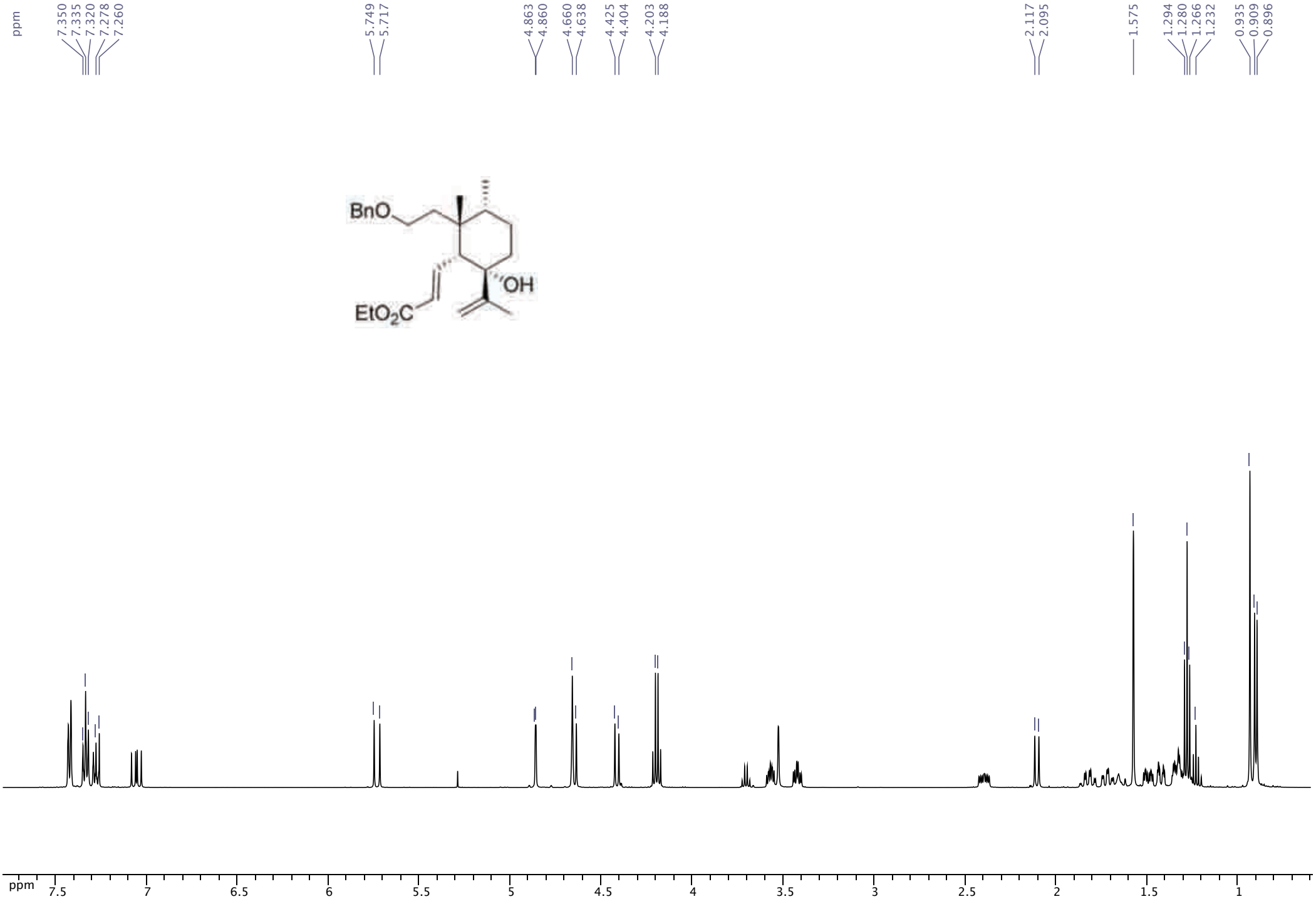
Swern oxidation of the previous alcohol

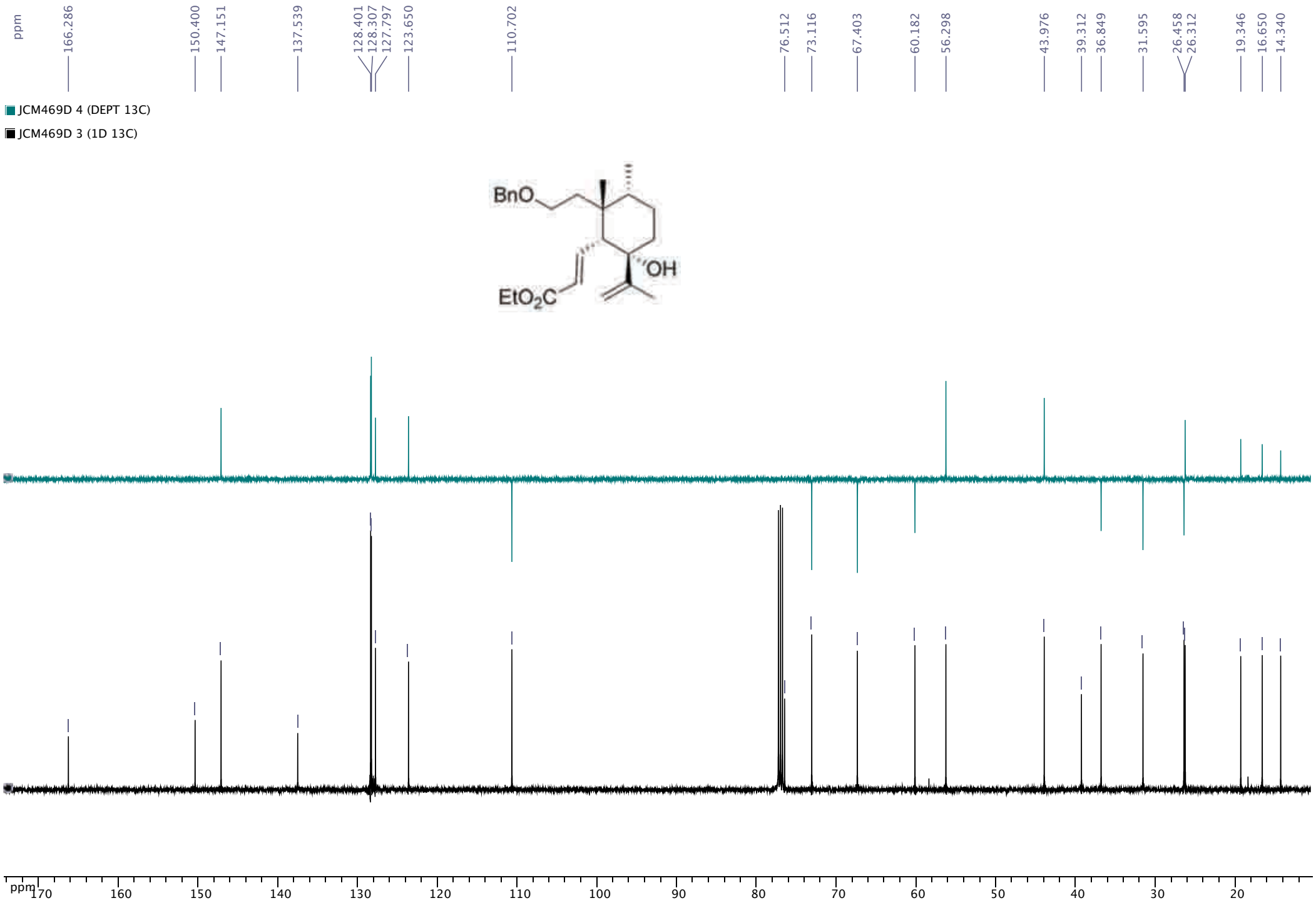


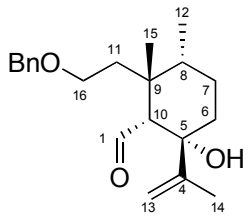
Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

Chemical Formula: $C_{21}H_{30}O_3$
Exact Mass: 330,22

Oxalyl chloride (3.80 mL, 2 M in CH_2Cl_2, 7.60 mmol) was added to a solution of dry DMSO (1.30 mL, 18.30 mmol) in dry CH_2Cl_2 (34 mL) at –60°C, under argon. The mixture was stirred for 30 min and a solution of the diol (910 mg, 2.73 mmol) in dry CH_2Cl_2 (60 mL) was added. Upon 1 h additional stirring at –60°C, Et_3N (4 mL) was added, and the mixture was allowed to warm up to 0°C, stirred for a further 30 min and poured into ice cold water, diluted with CH_2Cl_2, washed with 1N HCl and aqueous saturated $NaHCO_3$ and worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 5:1 to 3:1) yielded the aldehyde (893 mg, 99%). Spectroscopic data for the compound obtained as a colorless liquid:


ppm
7.350
7.335
7.320
7.278
7.260
5.749
5.717
4.863
4.860
4.660
4.638
4.425
4.404
4.203
4.188
2.117
2.095
1.575
1.294
1.280
1.266
1.232
0.935
0.909
0.896
BnO
OH
EtO2C
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1

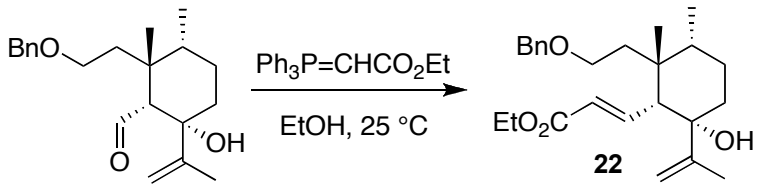

ppm
166.286
150.400
147.151
137.539
128.401
128.307
127.797
123.650
110.702
76.512
73.116
67.403
60.182
56.298
43.976
39.312
36.849
31.595
26.458
26.312
19.346
16.650
14.340
JCM469D 4 (DEPT 13C)
JCM469D 3 (1D 13C)
BnO
OH
EtO2C
ppm
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20



Chemical Formula: $C_{21}H_{32}O_3$
Exact Mass: 332,24

$[\alpha]_D^{20}$= –13 (c 1.2, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3446, 1709, 1638, 1454, 1372, 1176, 1095, 1020, 906, 737, 698 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, Me-12), 1.21 (s, 3H, Me-15), 1.29-1.38 (m, 2H, H7+8), 1.47-1.61 (m, 3H, 2H6+11), 1.62 (bs, 3H, Me-14), 1.82 (dq, *J* = 4.0, 13.3 Hz, 1H, H7), 2.15 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H10), 2.46 (ddd, *J* = 5.2, 9.3, 14.8 Hz, 1H, H11), 3.40 (td, *J* = 4.3, 9.3 Hz, 1H, H16), 3.55 (dt, *J* = 5.3, 9.3 Hz, 1H, H16), 3.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, OH), 4.38 and 4.41 (ABquartet, *J* = 11.3 Hz, 2H, OBn), 4.78 (bs, 1H, H13), 4.90 (bs, 1H, H13), 7.26-7.37 (m, 5H, OBn), 9.61 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H1); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.8 (C12), 19.7 (C14), 25.5 (C15), 26.3 (C7), 31.5 (C11), 37.6 (C6), 39.5 (C9), 44.4 (C8), 61.7 (C10), 67.2 (C16), 73.0 (OBn), 75.7 (C5), 111.5 (C13), 127.9 (OBn), 128.0 (2C, OBn), 128.5 (2C, OBn), 137.2 (OBn), 150.6 (C4), 205.0 (C1); ESIMS (MeOH): 353.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{21}H_{30}O_3Na$ *m/z* 353.2093, found: 353.2098.

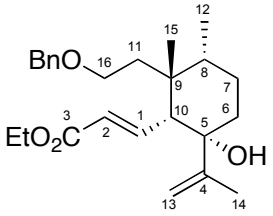
Wittig reaction: Preparation of compound 22



Chemical Formula: $C_{21}H_{30}O_3$
Exact Mass: 330,22

Chemical Formula: $C_{25}H_{36}O_4$
Exact Mass: 400,26

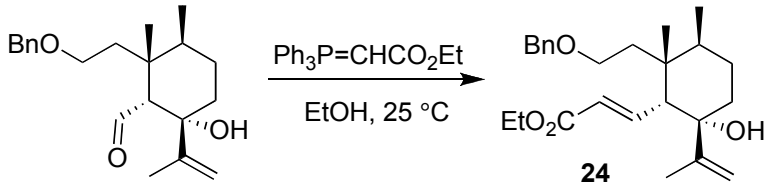
To a solution of the starting material (739 mg, 2.24 mmol) in dry EtOH (25 mL) at 0 °C was added solid (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (1.71 g, 4.90 mmol) and the reaction was stirred overnight at r.t. under argon atmosphere. Then, the solvent was removed under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (heptane:EtOAc, 95:5 to 6:1) to afford **22** (640 mg, 71%) besides unreacted aldehyde (166 mg, 22%). Description of the compound, obtained as colorless crystals:



Chemical Formula: $C_{25}H_{36}O_4$
Exact Mass: 400,26

Mp: 72.3-73.0 °C (hexane); $[\alpha]_D^{20}$= –8.0 (c 1.7, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3450, 1714, 1643, 1454, 1367, 1269, 1176, 1094, 902, 736, 698 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me-12), 0.94 (s, 3H, Me-15), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, EtO), 1.30-1.37 (m, 2H, H7+8), 1.42 (dt, *J* = 2.9, 13.3 Hz, 1H, H6), 1.49 (ddd, *J* = 3.9, 6.1, 15.2 Hz, 1H, H11), 1.58 (bs, 3H, Me-14), 1.72 (td, *J* = 3.5, 13.3 Hz, 1H, H6), 1.83 (qd, *J* = 3.5, 13.1 Hz, 1H, H7), 2.11 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H10), 2.40 (ddd, *J* = 4.3, 8.6, 15.2 Hz, 1H, H11), 3.42 (ddd, *J* = 3.9, 8.6, 9.6 Hz, 1H, H16), 3.53 (bs, 1H, OH), 3.57 (ddd, *J* = 4.3, 6.1, 9.6 Hz, 1H, H16), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, EtO), 4.41 and 4.65 (ABquartet, *J* = 10.9 Hz, 2H, OBn), 4.66 (bs, 1H, H13), 4.86 (bs, 1H, H13), 5.73 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H2), 7.06 (dd, *J* = 11.3, 15.6 Hz, 1H, H1), 7.27-7.30 (m, 1H, OBn), 7.31-7.36 (m, 2H, OBn), 7.41-7.44 (m, 2H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.3 (EtO), 16.6 (C12), 19.3 (C14), 26.3 (C15), 26.4 (C7), 31.6 (C11), 36.8 (C6), 39.3 (C9), 43.9 (C8), 56.3 (C10), 60.2 (EtO), 67.4 (C16), 73.1 (OBn), 76.5 (C5), 110.7 (C13), 123.6 (C2), 127.8 (OBn), 128.3 (2C, OBn), 128.4 (2C, OBn), 137.5 (OBn), 147.1 (C1), 150.4 (C4), 166.3 (C3); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 423.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{25}H_{36}O_4Na$ *m/z* 423.2511, found: 423.2498; Analysis: calcd. for $C_{25}H_{36}O_4$: C 74.96, H 9.06; found: C 74.93, H 9.01.

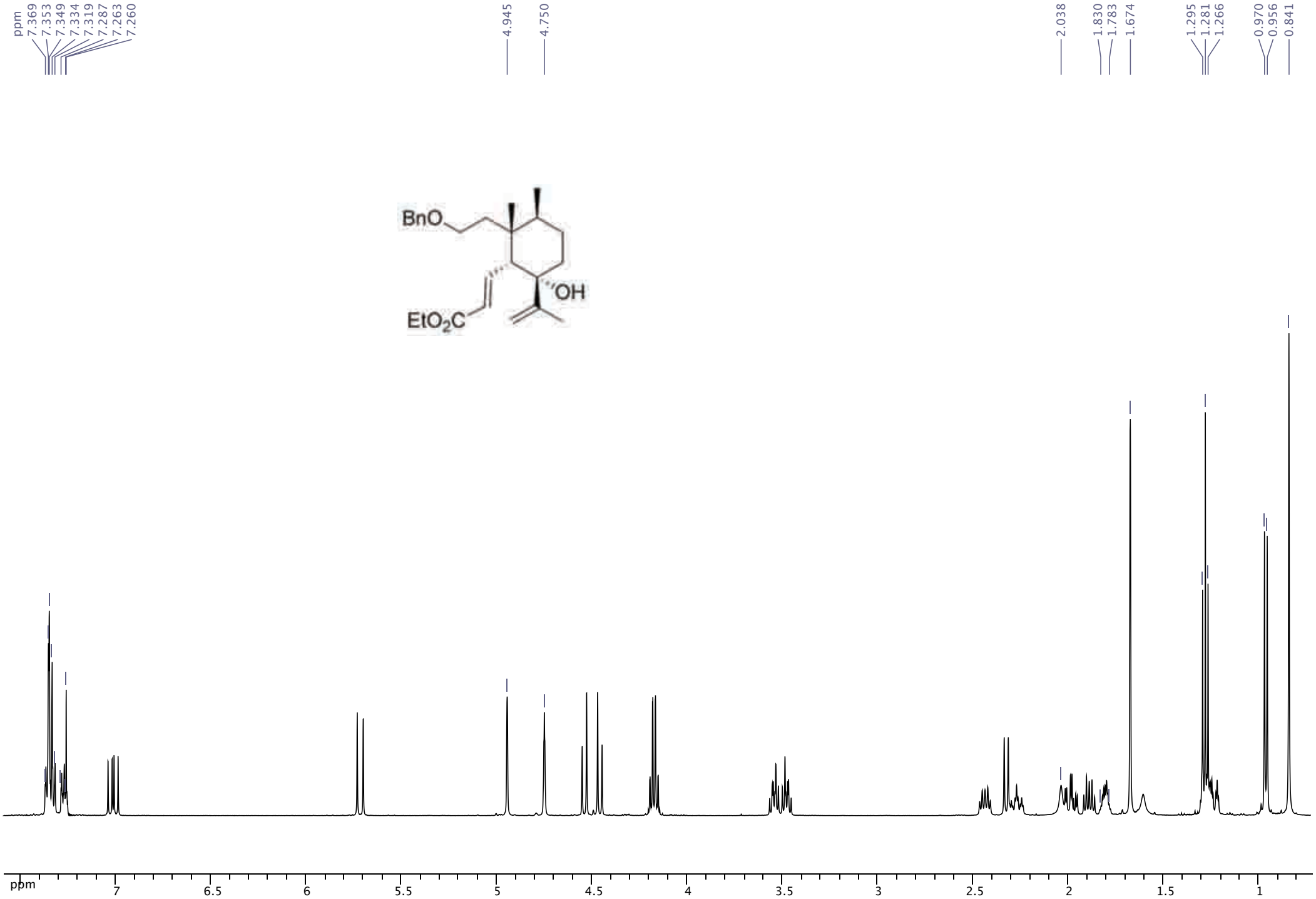
Wittig reaction: Preparation of compound 24

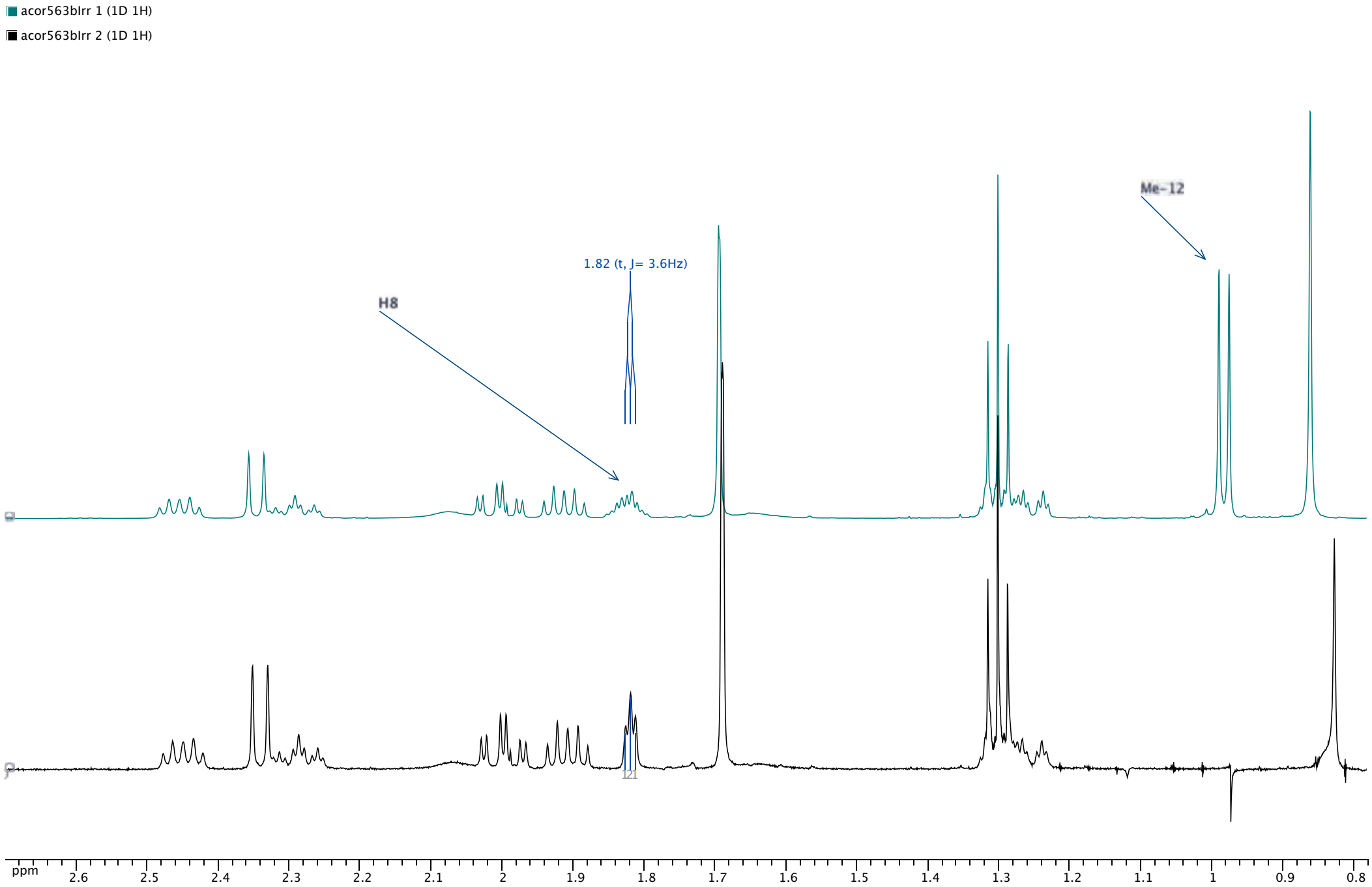


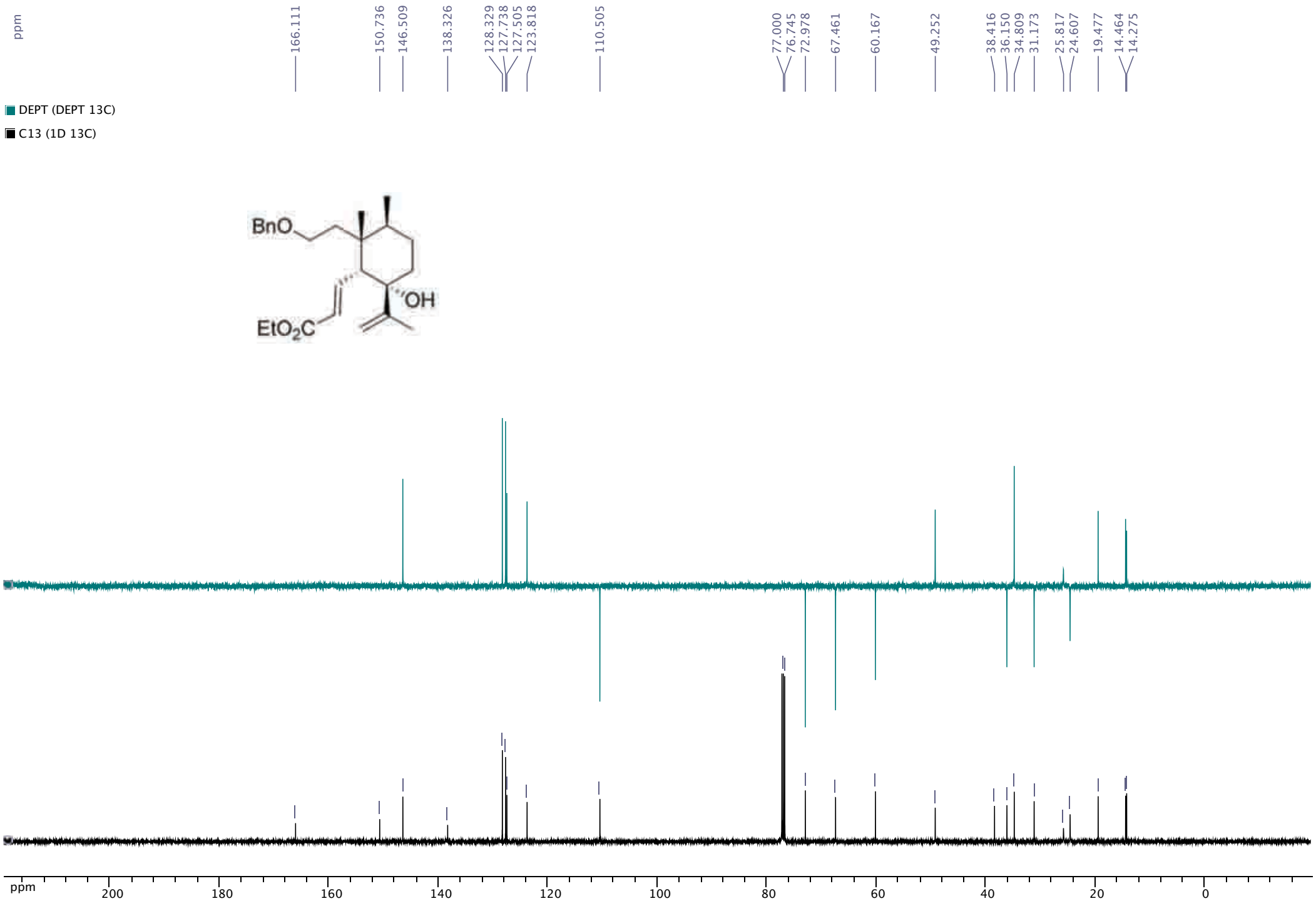
Chemical Formula: $C_{21}H_{30}O_3$
Exact Mass: 330,22

Chemical Formula: $C_{25}H_{36}O_4$
Exact Mass: 400,26

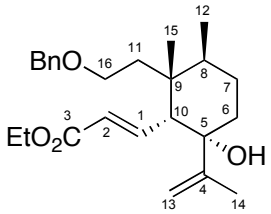
To a solution of the starting material W (210 mg, 0.63 mmol) in dry EtOH (15 mL) at 0 °C was added solid (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (550 mg, 1.60 mmol) and the


ppm
7.369
7.353
7.349
7.334
7.319
7.287
7.263
7.260
4.945
4.750
2.038
1.830
1.783
1.674
1.295
1.281
1.266
0.970
0.956
0.841
BnO
OH
EtO2C
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1


acor563blrr 1 (1D 1H)
acor563blrr 2 (1D 1H)
H8
1.82 (t, J= 3.6Hz)
Me-12
121
ppm
2.6
2.5
2.4
2.3
2.2
2.1
2
1.9
1.8
1.7
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8


ppm
166.111
150.736
146.509
138.326
128.329
127.738
127.505
123.818
110.505
77.000
76.745
72.978
67.461
60.167
49.252
38.416
36.150
34.809
31.173
25.817
24.607
19.477
14.464
14.275
DEPT (DEPT 13C)
C13 (1D 13C)
BnO
OH
EtO2C
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

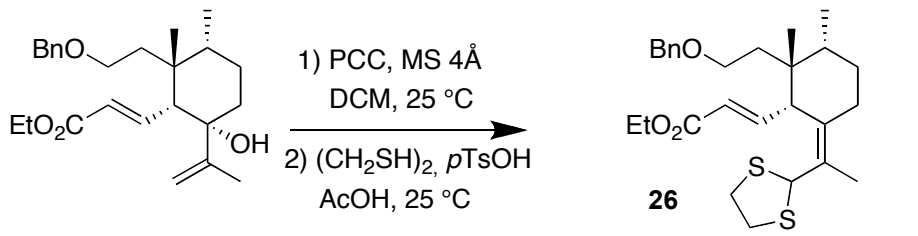
reaction was stirred overnight at 25 °C under argon atmosphere. Then, the solvent was removed under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (heptane:EtOAc, 95:5 to 6:1) to afford **24** (220 mg, 91%). Description of the compound, obtained as colorless crystals.



Chemical Formula: $C_{25}H_{36}O_4$
Exact Mass: 400,26

24: Mp: 35.1-36.3 °C (hexane); $[\alpha]_D^{20}$ = 44 (c 0.7, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3470, 1714, 1644, 1453, 1368, 1271, 1185, 1096, 1038, 995, 737, 698 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ = 0.84 (s, 3H, Me-15), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me-12), 1.23 (dt, *J* = 3.4, 14.3 Hz, 1H, H7), 1.28 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H, OEt), 1.28 (m, 1H, H6), 1.67 (s, 3H, Me-14), 1.78-1.83 (m, 1H, H8), 1.89 (td, *J* = 7.0, 14.4 Hz, 1H, H11), 1.99 (dt, *J* = 4.3, 13.8 Hz, 1H, H7), 2.04 (bs, 1H, OH), 2.27 (tt, *J* = 3.9, 13.6 Hz, 1H, H6), 2.33 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H10), 2.44 (td, *J* = 6.9, 14.5 Hz, 1H, H11), 3.48 (td, *J* = 6.9, 9.3 Hz, 1H, H16), 3.54 (td, *J* = 6.9, 9.3 Hz, 1H, H16), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OEt), 4.46 and 4.54 (ABquartet, *J* = 11.6 Hz, 2H, OBn), 4.75 (bs, 1H, H13), 4.94 (bs, 1H, H13), 5.72 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H2), 7.01 (dd, *J* = 10.7, 15.7 Hz, 1H, H1), 7.26-7.29 (m, 1H, OBn), 7.32-7.37 (m, 4H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz): δ = 14.3 (OEt), 14.5 (C12), 19.5 (C14), 24.6 (C6), 25.8 (C15), 31.2 (C7), 34.8 (C8), 36.1 (C11), 38.4 (C9), 49.2 (C10), 60.2 (OEt), 67.5 (C16), 73.0 (OBn), 76.7 (C5), 110.5 (C13), 123.8 (C2), 127.5 (OBn), 127.7 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 138.3 (OBn), 146.5 (C1), 150.7 (C4), 166.1 (C3); ESIMS ($MeOH+CH_2Cl_2$): 423.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{25}H_{36}O_4Na$ *m/z* 423.2511, found: 423.2489.

Dauben-Michno oxidation/thioketalisation: Preparation of compounds 26 and 28



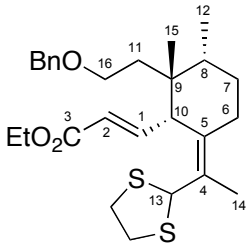
Chemical Formula: $C_{25}H_{36}O_4$
Exact Mass: 400,26

Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_3S_2$
Exact Mass: 474,23

To a stirred solution of **22** (504 mg, 1.26 mmol) in dry CH_2Cl_2 (12 mL) at 0 ºC were added molecular sieves 4A (1.16 g) and PCC (816 mg, 3.79 mmol) and the mixture was left to react for 21 h at r.t. under argon atmosphere. Then, the reacting mixture was diluted with Et_2O and the resulting suspension was filtered through a Florisil column, eluting with further Et_2O. The solution was evaporated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (heptane:AcOEt, 9:1 to 7:1) to afford a first fraction of unreacted starting material (103 mg, 20%), a second fraction containing only one aldehyde (151 mg, 30%), a third fraction containing three isomeric aldehydes (93 mg, 19%) and a fourth fraction consisting of product **22** (43 mg, 8%).

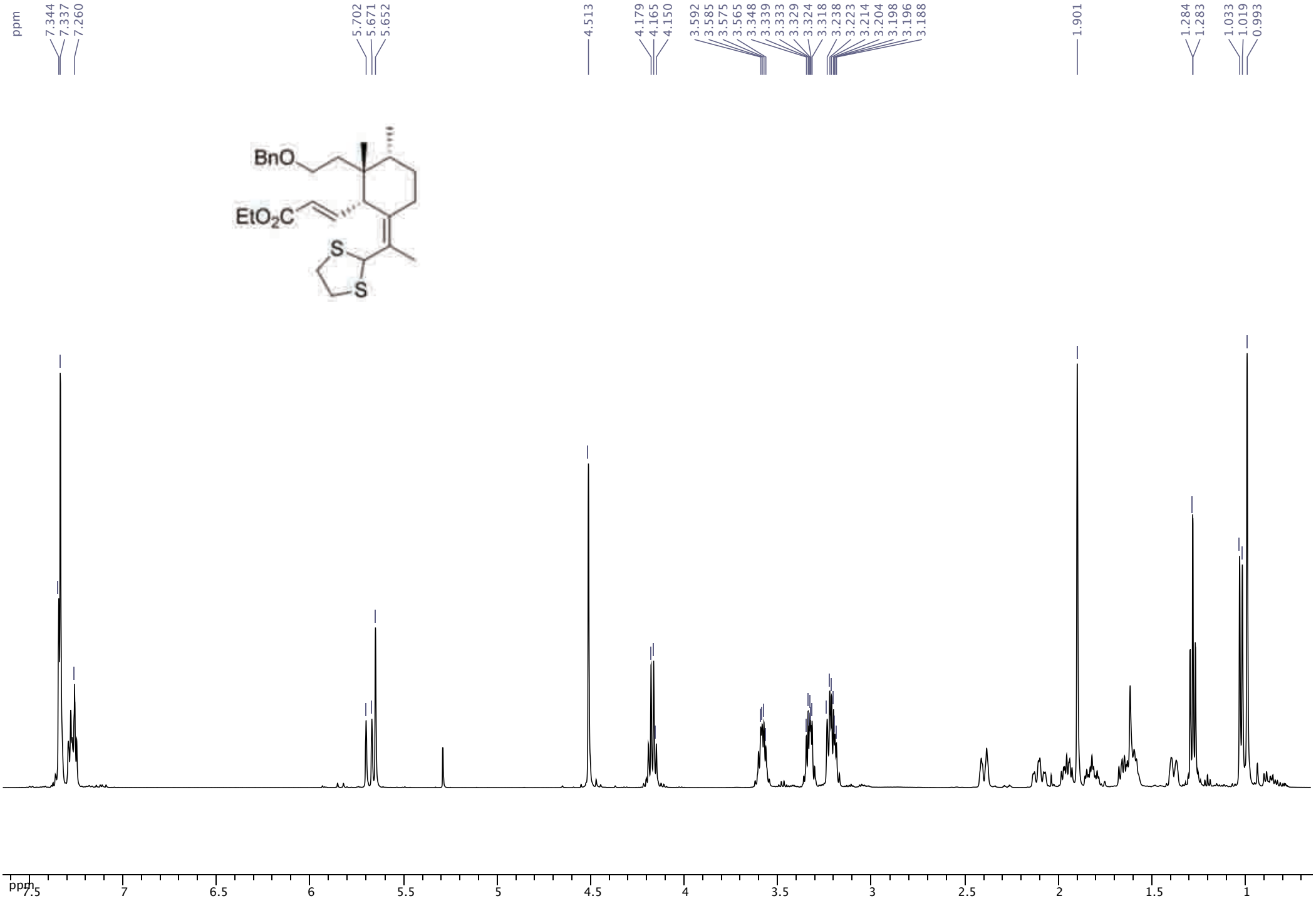
The second fraction (151 mg, 0.38 mmol) residue was dissolved in glacial acetic acid (0.80 mL) and 1,2-ethandithiol (0.23 mL, 2.73 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (34 mg, 0.18 mmol) and more glacial acetic acid (2.00 mL) were added and the mixture stirred for 40 min at 25 °C. Then, the reacting mixture was diluted with EtOAc, washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ and worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 9:1 to 8:1) to afford **26** as a single stereoisomer (155 mg, 86%).

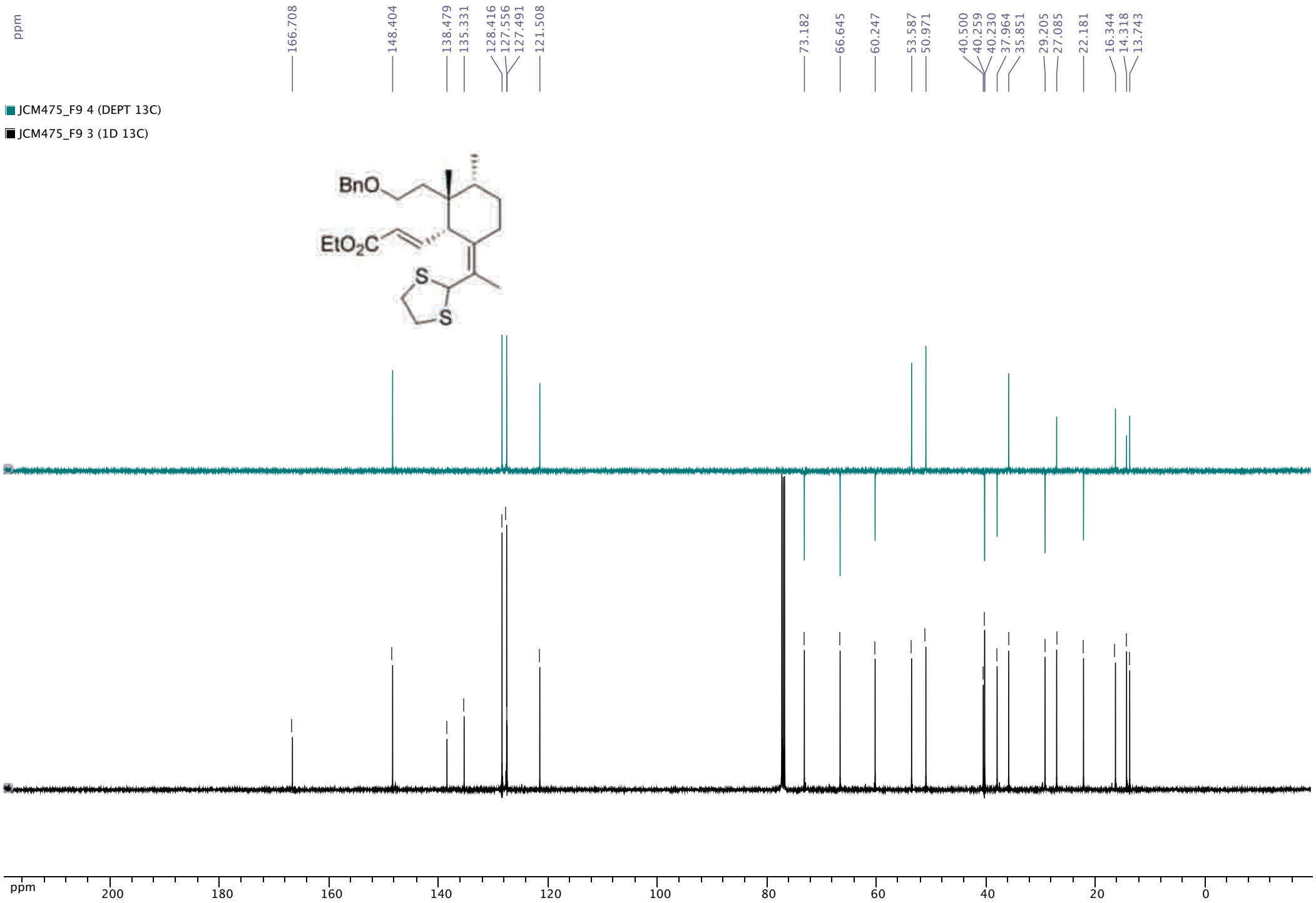
The third fraction was treated in the same way to afford a mixture of isomers of **26** (69 mg, 62%). Data for the single isomer isolated as a colourless liquid:

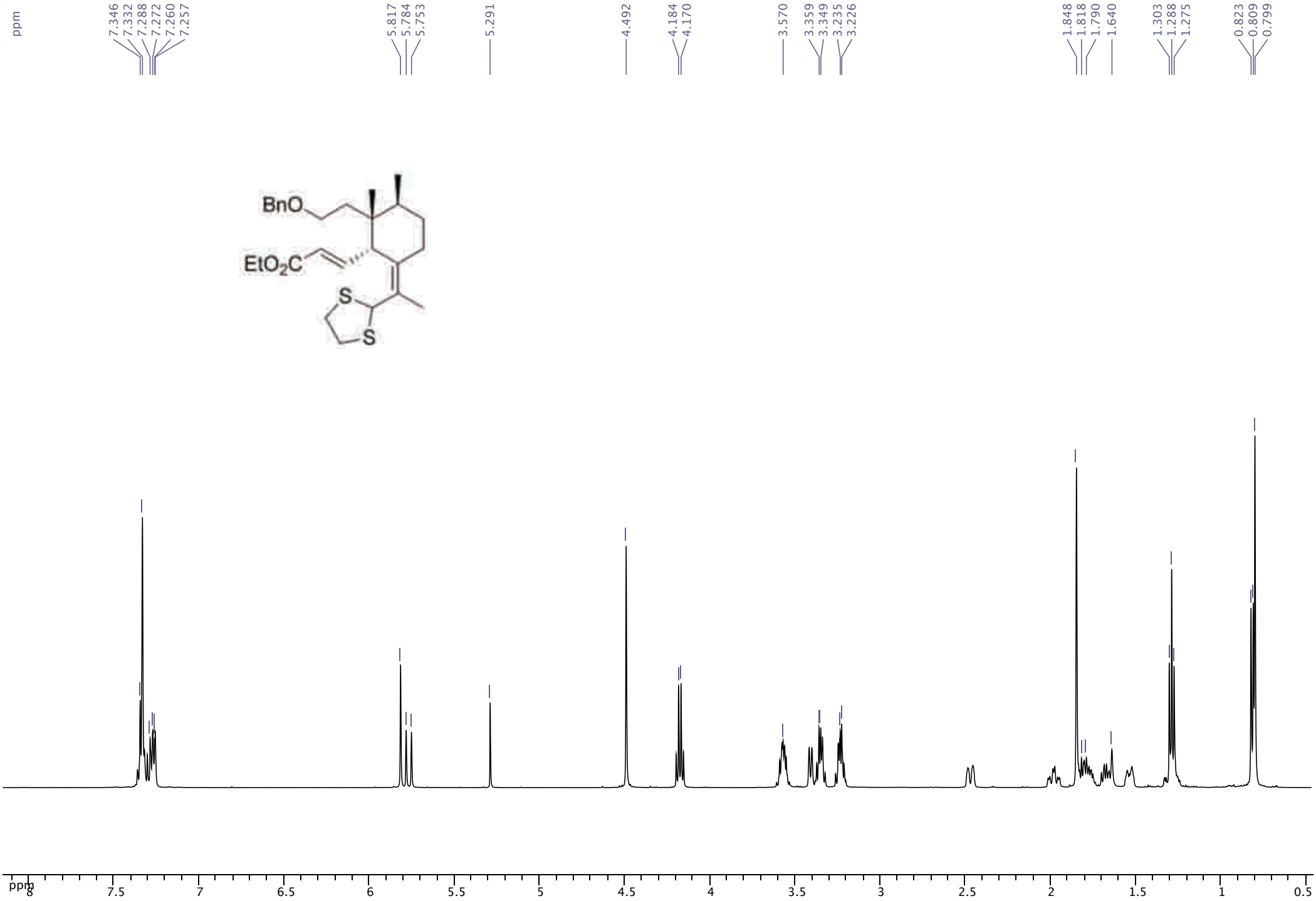


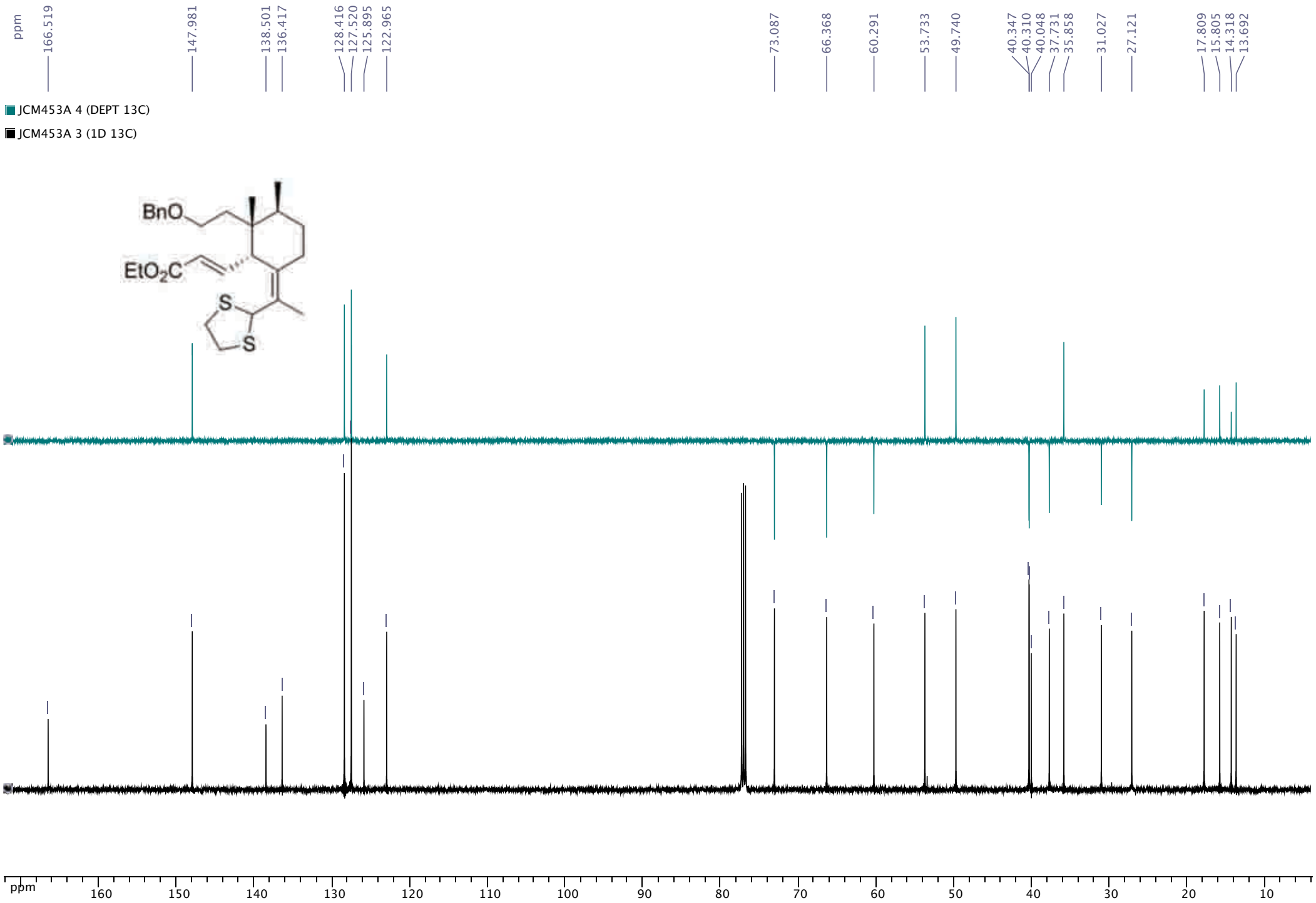
Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_3S_2$
Exact Mass: 474,23

26: $[\alpha]_D^{20}$= –131 (c 1.3, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1713, 1639, 1453, 1366, 1271, 1175, 1096, 1041, 983, 772, 736, 698 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.99 (s, 3H, Me-15), 1.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me-12), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Et-O), 1.35-1.42 (m, 1H, H7), 1.56-1.69 (m,

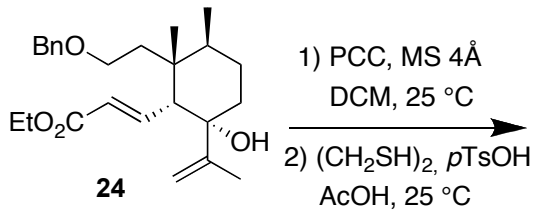

ppm
7.344
7.337
7.260
5.702
5.671
5.652
4.513
4.179
4.165
4.150
3.592
3.585
3.575
3.565
3.348
3.339
3.333
3.329
3.324
3.318
3.238
3.223
3.214
3.204
3.198
3.196
3.188
1.901
1.284
1.283
1.033
1.019
0.993
BnO
EtO2C
S
S
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1


ppm
166.708
148.404
138.479
135.331
128.416
127.556
127.491
121.508
73.182
66.645
60.247
53.587
50.971
40.500
40.259
40.230
37.964
35.851
29.205
27.085
22.181
16.344
14.318
13.743
JCM475_F9 4 (DEPT 13C)
JCM475_F9 3 (1D 13C)
BnO
EtO2C
S
S
ppm
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

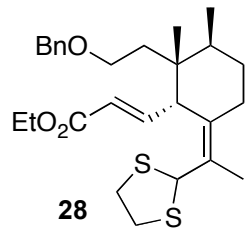

ppm
7.346
7.332
7.288
7.272
7.260
7.257
5.817
5.784
5.753
5.291
4.492
4.184
4.170
3.570
3.359
3.349
3.235
3.226
1.848
1.818
1.790
1.640
1.303
1.288
1.275
0.823
0.809
0.799
BnO
EtO2C
S
S
ppm
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
166.519
147.981
138.501
136.417
128.416
127.520
125.895
122.965
73.087
66.368
60.291
53.733
49.740
40.347
40.310
40.048
37.731
35.858
31.027
27.121
17.809
15.805
14.318
13.692
JCM453A 4 (DEPT 13C)
JCM453A 3 (1D 13C)
BnO
EtO2C
S
S
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

2H, H8+11), 1.82 (tt, J = 4.5, 13.8 Hz, 1H, H7), 1.90 (s, 3H, Me-14), 1.96 (ddd, J = 5.7, 8.7, 13.7 Hz, 1H, H11), 2.10 (td, J = 4.1, 14.2 Hz, 1H, H6α), 2.40 (bd, J = 14.2 Hz, 1H, H6β), 3.16-3.25 (m, 3H, H10+2Hdithiane), 3.29-3.37 (m, 2H, dithiane), 3.54-3.63 (m, 2H, 2H16), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, EtO), 4.51 (s, 2H, OBn), 5.65 (s, 1H, H13), 5.69 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H2), 7.24-7.31 (m, 2H, H1+OBn), 7.31-7.37 (m, 4H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.7 (C14), 14.3 (EtO), 16.3 (C12), 22.1 (C6), 27.0 (C15), 29.2 (C7), 35.8 (C8), 37.9 (C11), 40.2 (2C, dithiane), 40.5 (C9), 50.9 (C10), 53.5 (C13), 60.2 (EtO), 66.6 (C16), 73.1 (OBn), 121.5 (C2), 127.4 (C4), 127.5 (3C, OBn), 128.4 (2C, OBn), 135.3 (C5), 138.4 (OBn), 148.4 (C1), 166.7 (C3); ESIMS (MeOH): 497.1 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{38}O_3NaS_2$ *m/z* 497.2160, found: 497.2122.



Chemical Formula: $C_{25}H_{36}O_4$
Exact Mass: 400,26

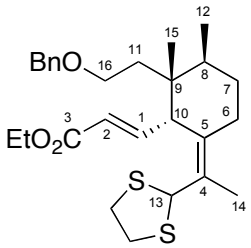


Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_3S_2$
Exact Mass: 474,23

To a stirred solution of **24** (350 mg, 0.87 mmol) in dry CH_2Cl_2 (8 mL) at 0 ºC were added molecular sieves 4A (700 mg) and PCC (582 mg, 2.70 mmol) and the mixture was left to react for 14 h at r.t. under argon atmosphere. Then, the reacting mixture was diluted with Et_2O and the resulting suspension was filtered through a Florisil column, eluting with further Et_2O. The solution was evaporated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (heptane:EtOAc, 6:1 to 5:1) to afford a first fraction containing only one aldehyde (155 mg, 45%) and a second fraction containing three isomeric aldehydes besides unreacted starting material (132 mg, c.a. 37%).

The first fraction (155 mg, 0.39 mmol) was dissolved in glacial acetic acid (0.70 mL) and 1,2-ethandithiol (0.22 mL, 2.62 mmol), *p*-toluenesulfonic acid (38 mg, 0.21 mmol) and more glacial acetic acid (1.70 mL) were added and the mixture was stirred for 40 min at r.t. Then, the reacting mixture was diluted with EtOAc, washed with aqueous saturated $NaHCO_3$ and worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 9:1 to 8:1) afforded **28** as a single stereoisomer (162 mg, 88%).

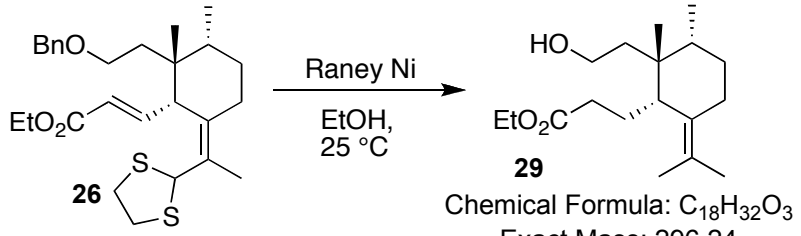
The second fraction was treated in the same way to afford a mixture of isomers of **28** (76 mg, c.a. 49%) besides unreacted **24** (33 mg, c.a. 25%). Data for the single isomer isolated as a colourless liquid:



Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_3S_2$
Exact Mass: 474,23

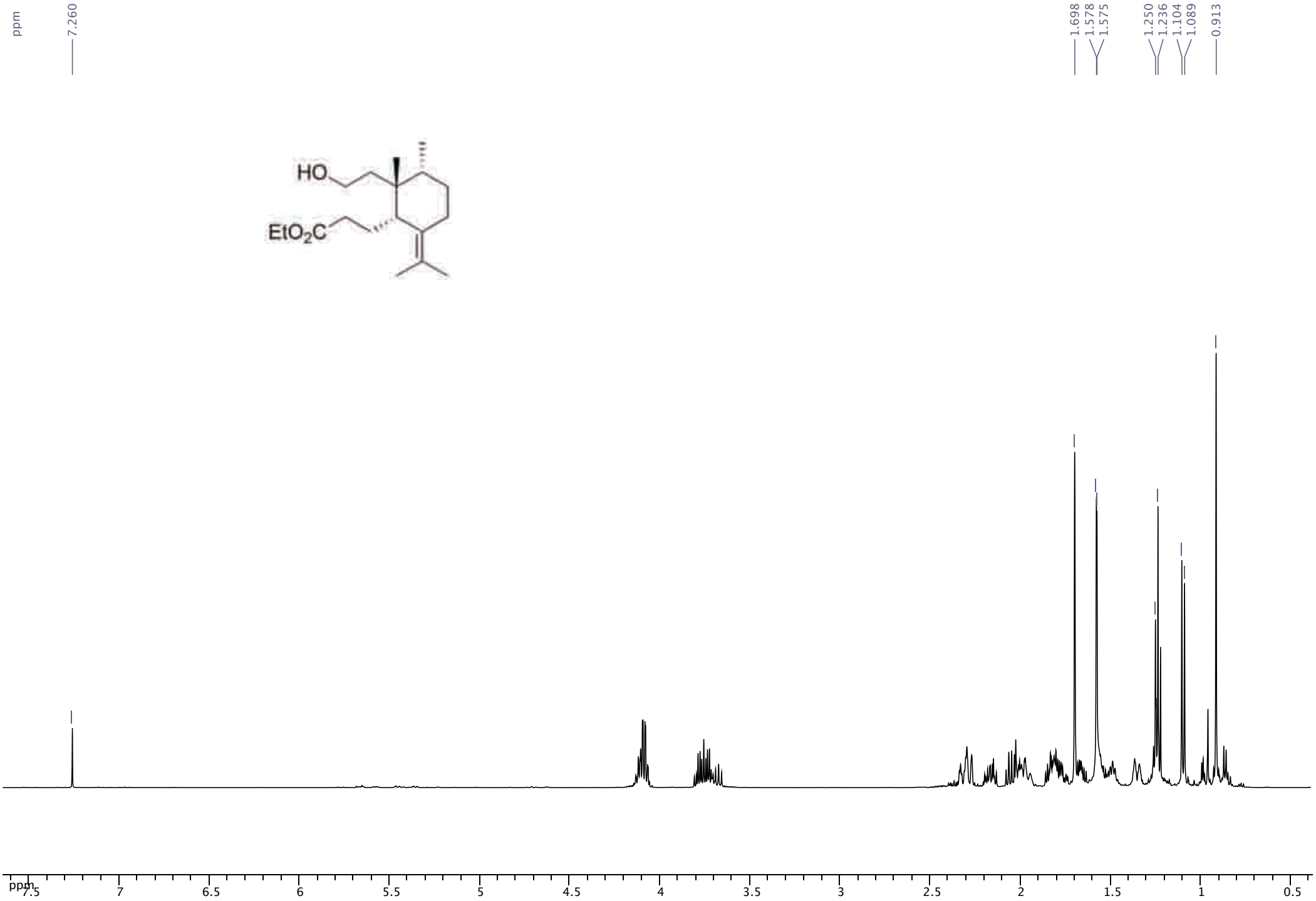
28: $[\alpha]_D^{20}$= –166 (*c* 1.33, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1715, 1642, 1455, 1366, 1259, 1178, 1098, 1041, 985, 772, 736, 698 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.79 (s, 3H, Me-15), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me-12), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, EtO), 1.22-1.33 (m, 1H, H7), 1.48-1.56 (m, 1H, H7), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.84 (s, 3H, Me-14), 1.97 (dt, *J* = 5.1, 14.0 Hz, 1H, H6α), 2.46 (bd, *J* = 14.5 Hz, 1H, H6β), 3.18-3.26 (m, 2H, dithiane), 3.30-3.37 (m, 2H, dithiane), 3.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H10), 3.51-3.60 (m, 2H, H16), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, EtO), 4.48 (s, 2H, OBn), 5.76 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H2), 5.80 (s, 1H, H13), 7.23-7.36 (m, 6H, H1+OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.6 (C14), 14.3 (EtO), 15.8 (C12), 17.8 (C15), 27.1 (C6), 31.0 (C7), 35.8 (C8), 37.7 (C11), 40.0 (C9), 40.3(2C, dithiane), 49.7 (C10), 53.7 (C13), 60.2 (EtO), 66.3 (C16), 73.0 (OBn), 122.9 (C2), 125.8 (C4), 127.5 (3C, OBn), 128.4 (2C, OBn), 136.4 (, 138.4, 147.9, 166.5. ESIMS (MeOH): 497.1 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{38}O_3NaS_2$ *m/z* 497.2160, found: 497.2184; Analysis: calcd. for $C_{27}H_{38}O_3S_2$: C 68.31, H 8.07, S 13.51; found: C 67.99, H 8.08, S 13.81.

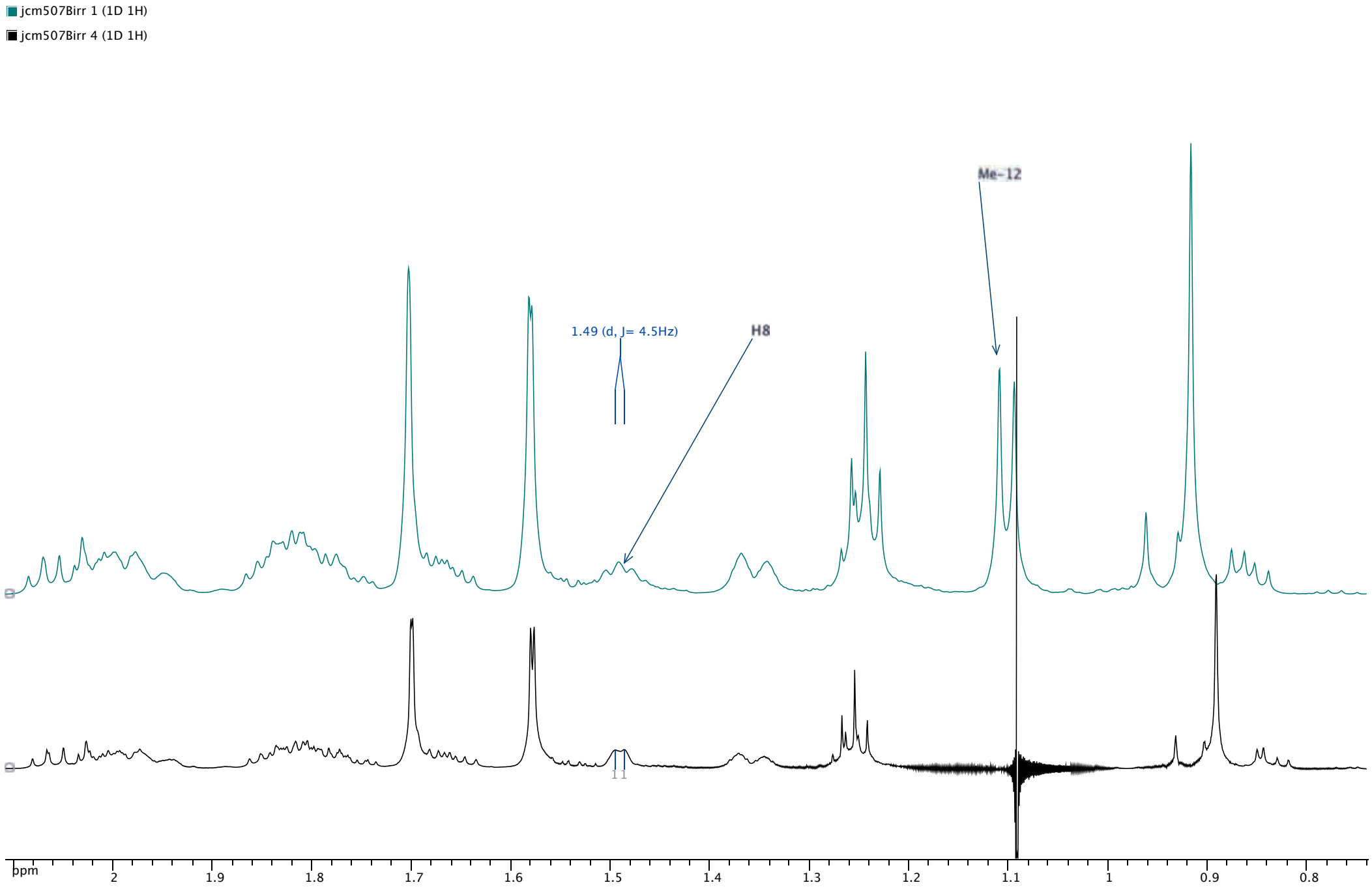
Raney Nickel reduction: Preparation of compound 29 and 30

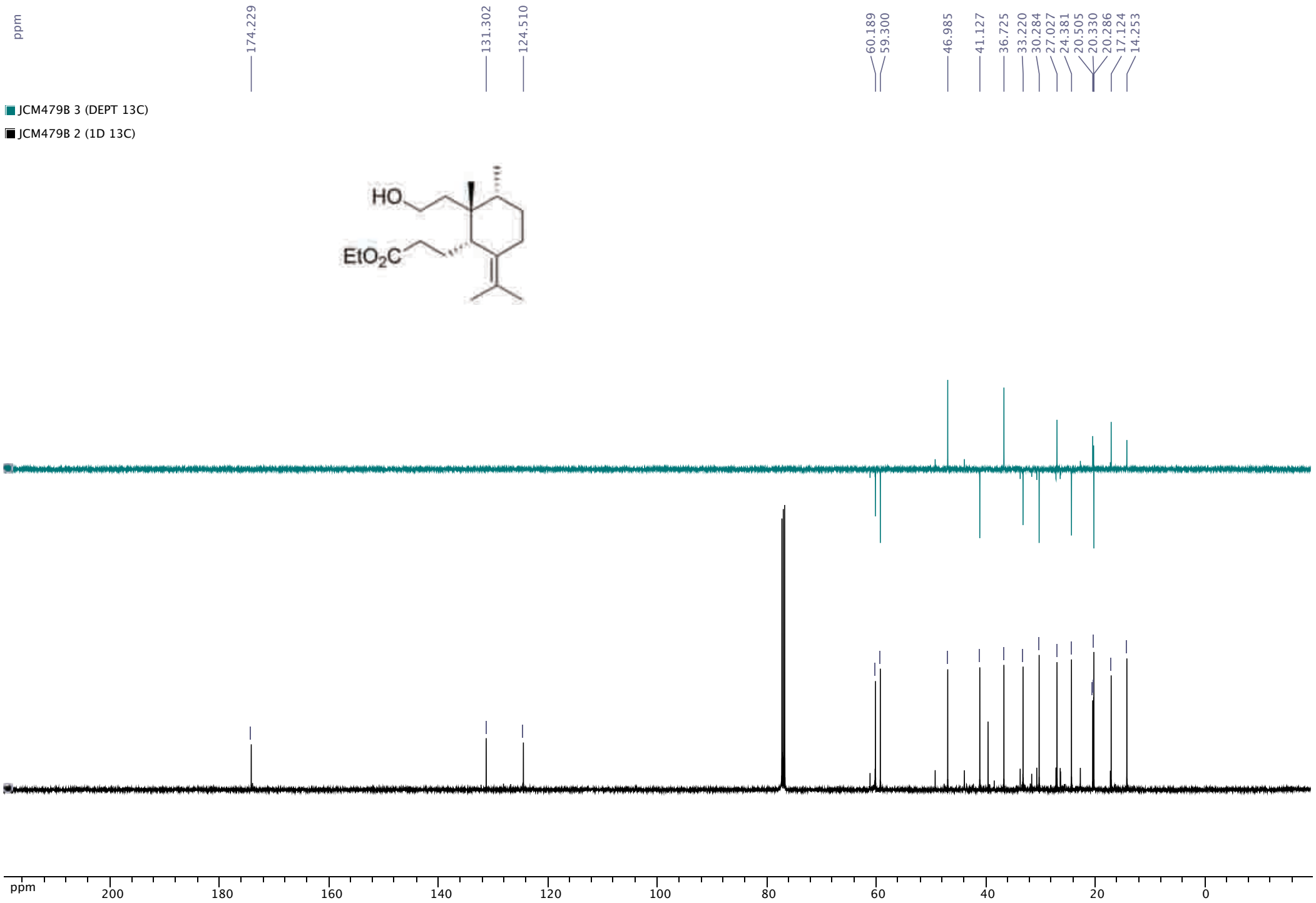


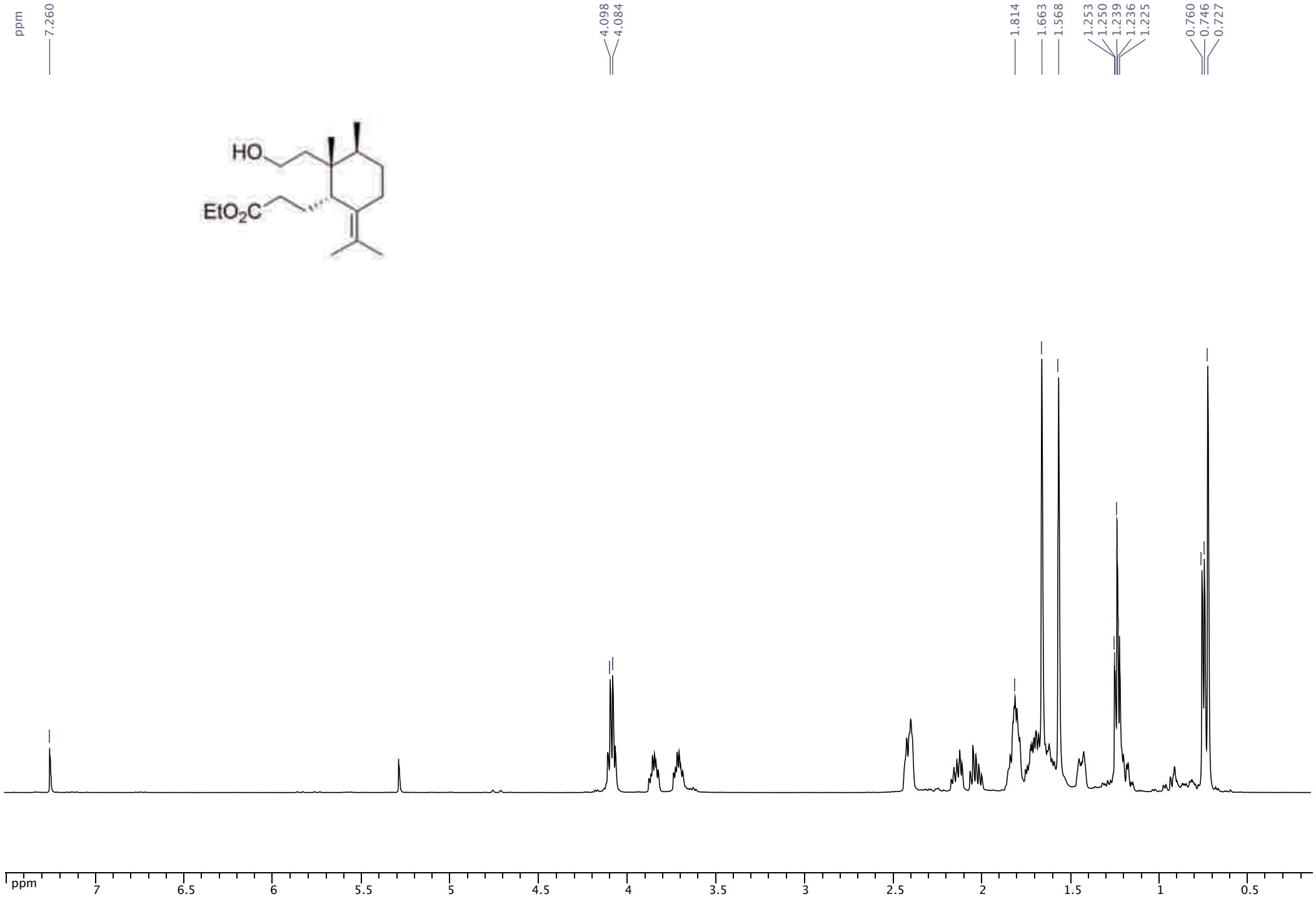
Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_3S_2$
Exact Mass: 474,23

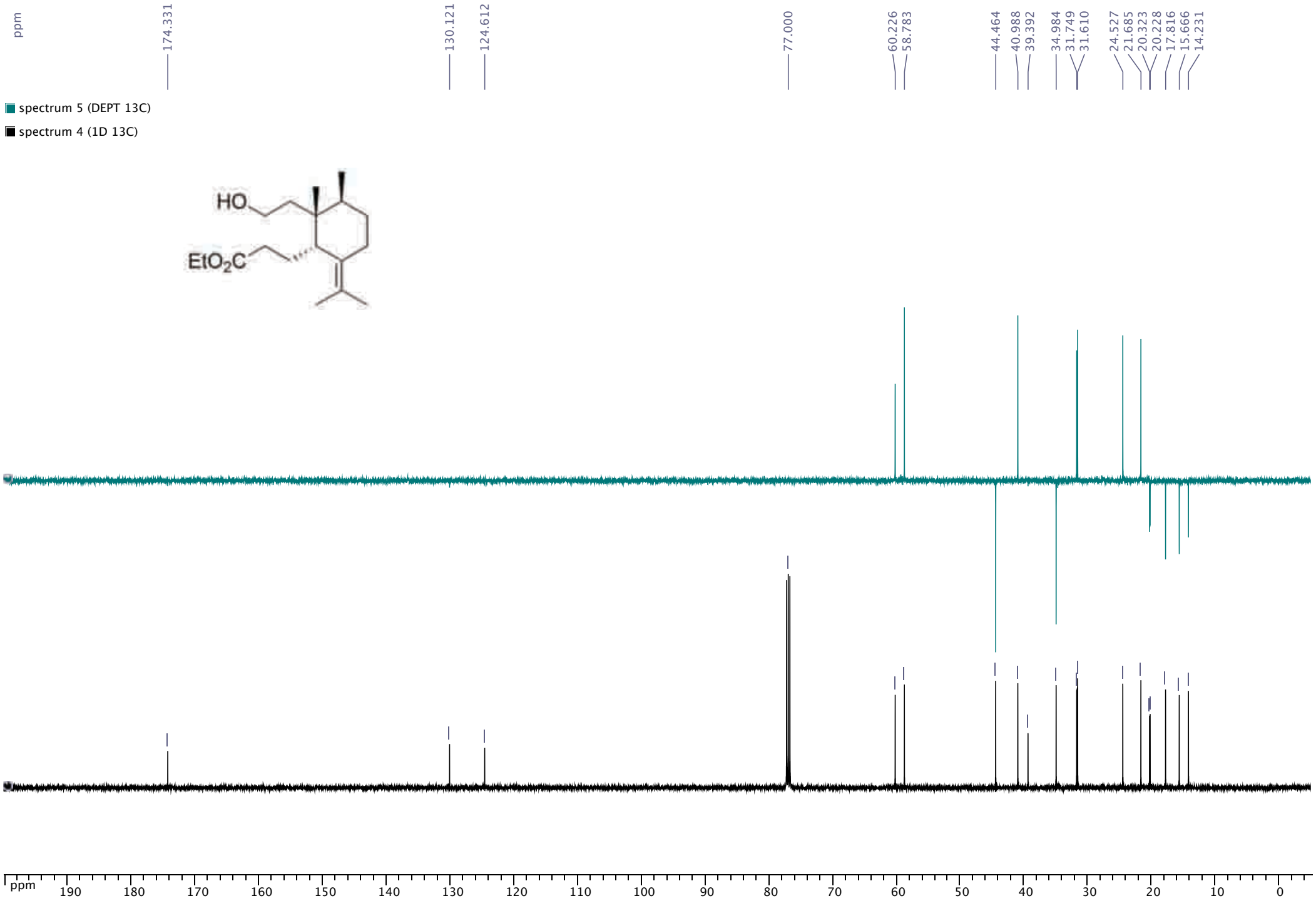
Chemical Formula: $C_{18}H_{32}O_3$
Exact Mass: 296,24


ppm
7.260
1.698
1.578
1.575
1.250
1.236
1.104
1.089
0.913
HO
EtO2C
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

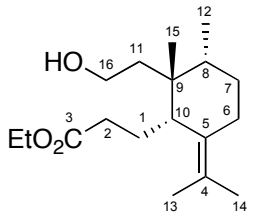

jcm507Birr 1 (1D 1H)
jcm507Birr 4 (1D 1H)
Me-12
1.49 (d, J= 4.5Hz)
H8
ppm
2
1.9
1.8
1.7
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8


ppm
174.229
131.302
124.510
60.189
59.300
46.985
41.127
36.725
33.220
30.284
27.027
24.381
20.505
20.330
20.286
17.124
14.253
JCM479B 3 (DEPT 13C)
JCM479B 2 (1D 13C)
HO
EtO2C
ppm
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0


ppm
7.260
4.098
4.084
1.814
1.663
1.568
1.253
1.250
1.239
1.236
1.225
0.760
0.746
0.727
HO
EtO2C
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

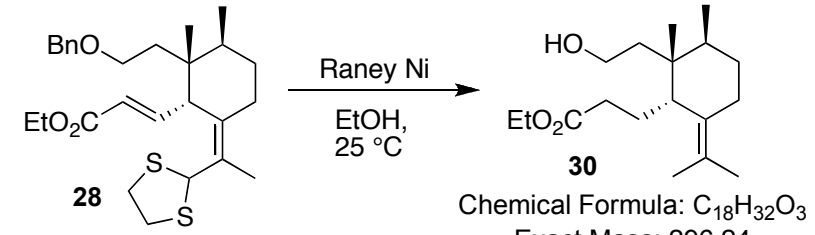

ppm
174.331
130.121
124.612
77.000
60.226
58.783
44.464
40.988
39.392
34.984
31.749
31.610
24.527
21.685
20.323
20.228
17.816
15.666
14.231
spectrum 5 (DEPT 13C)
spectrum 4 (1D 13C)
HO
EtO2C
ppm
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

To a stirred suspension of Raney Nickel (50% w/v in water, 7 mL, previously washed three times with absolute EtOH) in absolute EtOH (10 mL) at r.t. and under argon atmosphere was added dropwise a solution of **26** (238 mg, 0.50 mmol, mixture of isomers) in absolute EtOH (14 mL). The mixture was stirred for 2 h at the same temperature. Then, the suspension was diluted with AcOEt and filtered through a silica gel pad, eluting with further AcOEt. The solvent was evaporated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (heptane:AcOEt, 3:1) to yield **29** (100 mg, 67%). Spectroscopic data for the compound obtained as a colourless liquid:



Chemical Formula: $C_{18}H_{32}O_3$
Exact Mass: 296,24

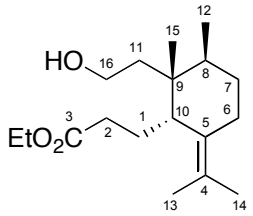
29: $[\alpha]_D^{20}$= –30 (c 0.9, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3422, 1733, 1454, 1372, 1164, 1032 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): d = 0.91 (s, 3H, Me-15), 1.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, Me-12), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, EtO), 1.35 (bd, *J* = 13.1 Hz, 1H, H7), 1.44-1.55 (m, 1H, H8), 1.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H13), 1.63-1.69 (m, 1H, H11), 1.70 (bs, 3H, Me-14), 1.73-1.87 (m, 3H, H1+2+7), 1.92-2.09 (m, 3H, H1+2+H6α), 2.13-2.21 (m, 1H, H2), 2.26-2.35 (m, 2H, H10+H6β), 3.73 (td, *J* = 5.5, 10.1 Hz, 1H, H16), 3.78 (td, *J* = 5.7, 10.1 Hz, 1H, H16), 4.09 (qd, *J* = 1.6, 7.1 Hz, 2H, EtO); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (EtO), 17.1 (C12), 20.3 (2C, C6+13), 20.5 (C14), 24.4 (C1), 27.0 (C15), 30.3 (C7), 33.2 (C2), 36.7 (C8), 39.6 (C9), 41.1 (C11), 47.0 (C10), 59.3 (C16), 60.2 (EtO), 124.5 (C4), 131.3 (C5), 174.2 (C3); ESIMS (MeOH): 319.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{18}H_{32}O_3Na$ *m/z* 319.2249, found: 319.2214; Analysis: calcd. for $C_{18}H_{32}O_3$: C 72.93, H 10.88; found: C 72.89, H 10.92.



Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_3S_2$
Exact Mass: 474,23

Chemical Formula: $C_{18}H_{32}O_3$
Exact Mass: 296,24

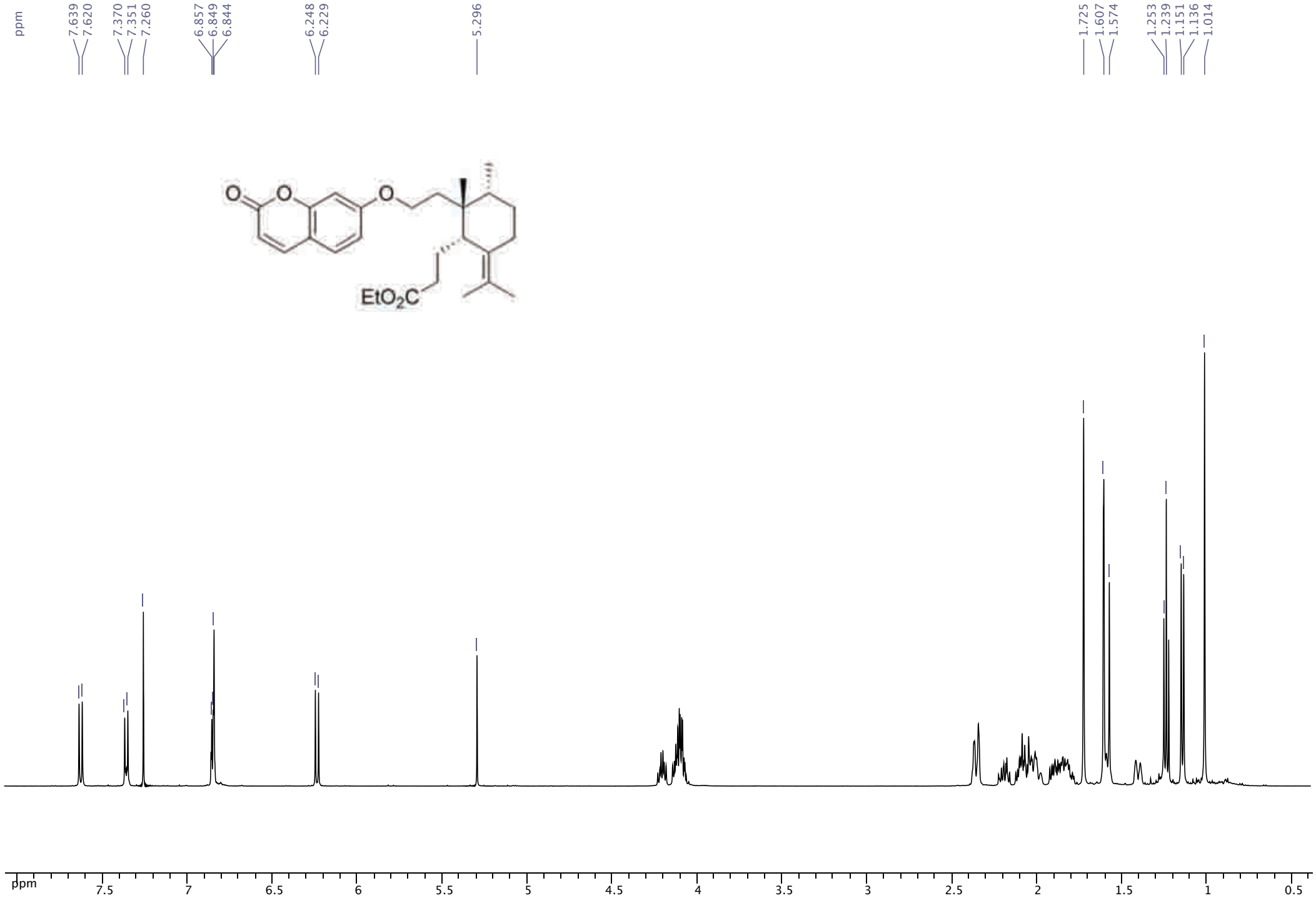
To a stirred suspension of Raney Nickel (50% w/v in water, 2 mL, previously washed three times with absolute EtOH) in absolute EtOH (8 mL) at r.t. and under argon atmosphere was added dropwise a solution of **28** (112 mg, 0.24 mmol, mixture of isomers) in absolute EtOH (10 mL). The mixture was stirred for 2 h at the same temperature. Then, it was diluted with EtOAc and filtered through a silica gel pad, eluting with further EtOAc. The solvent was evaporated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (heptane:EtOAc, 3:1 to 2:1) to yield **30** (54 mg, 77%). Data for the compound obtained as a colourless liquid:

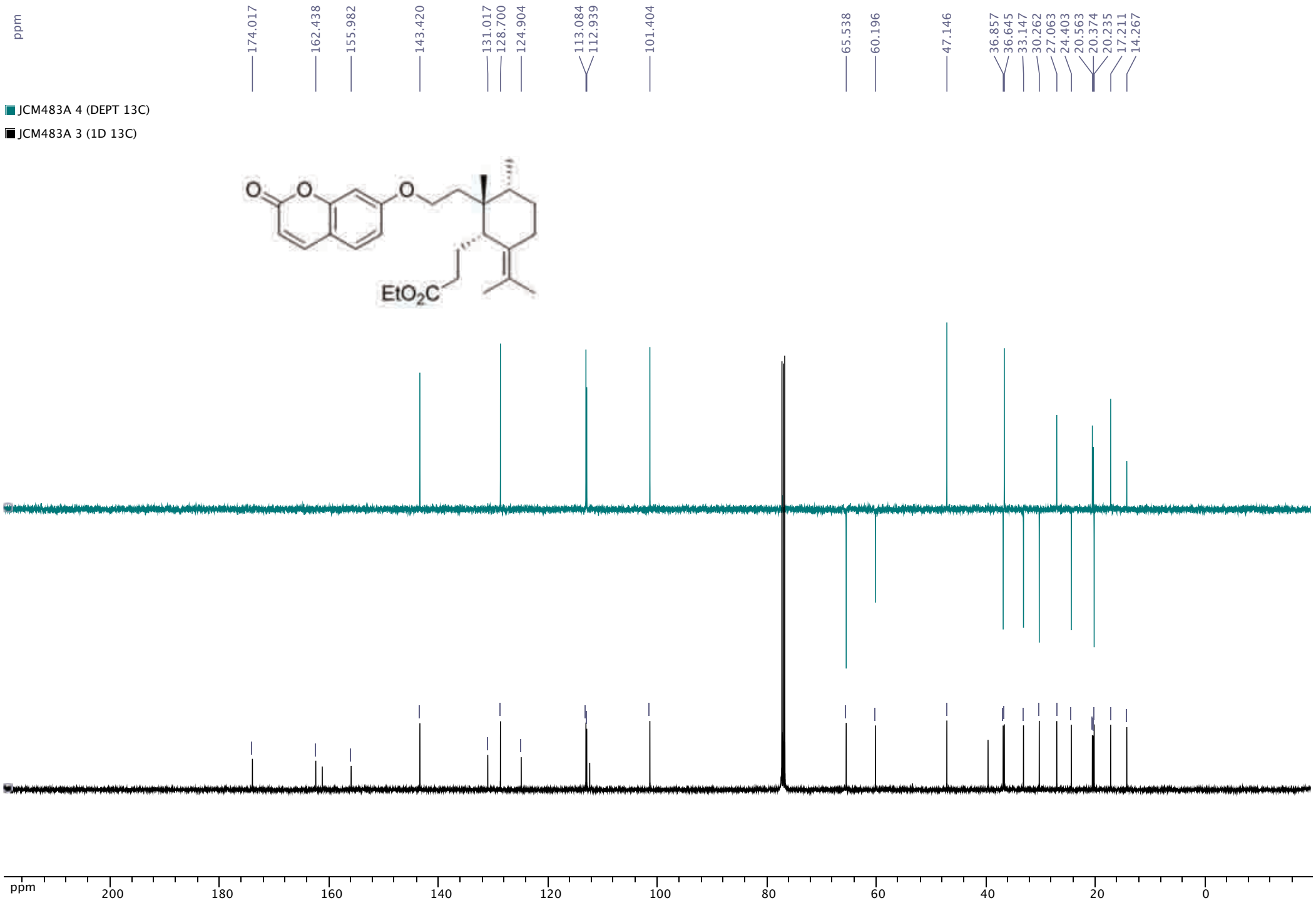


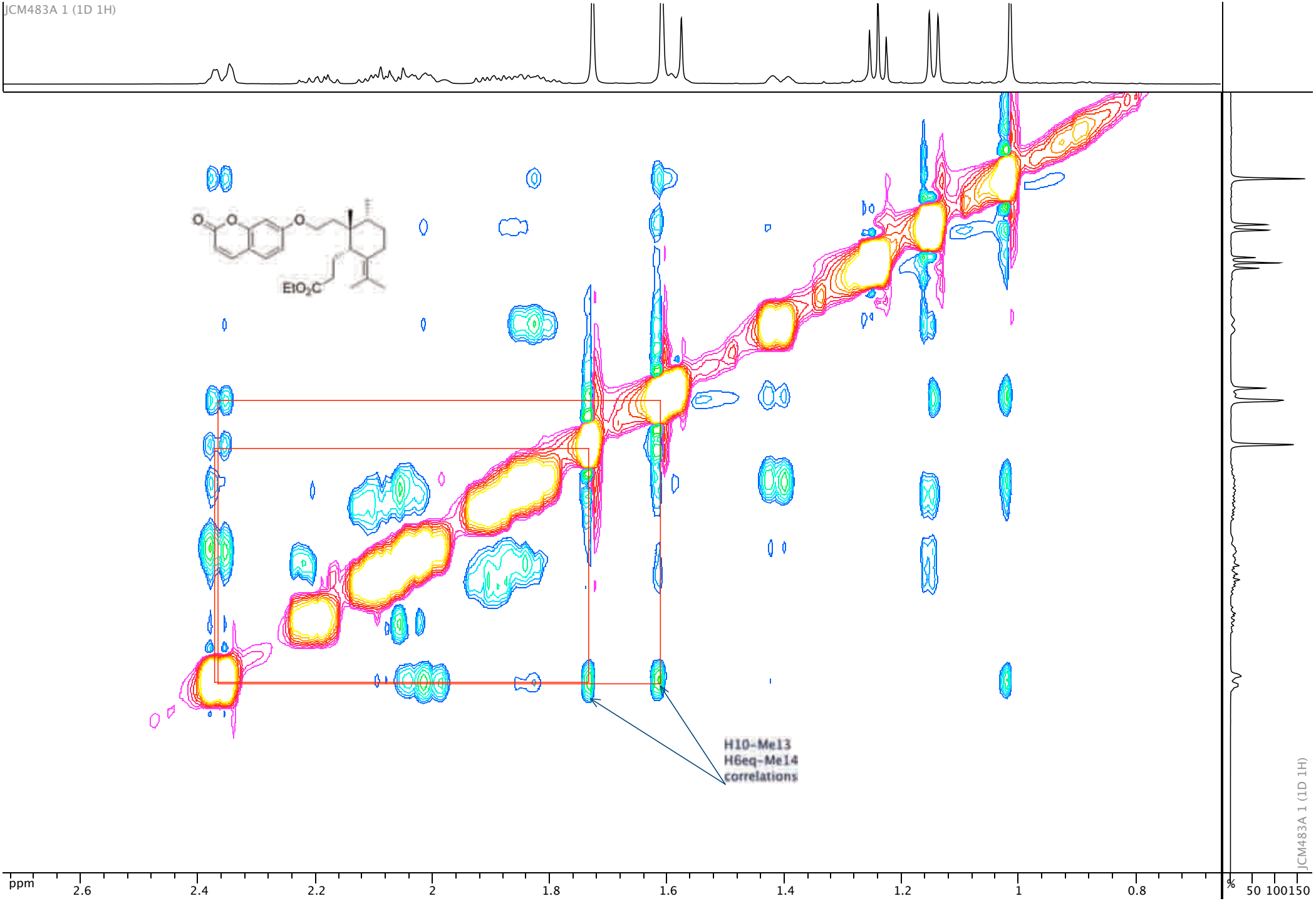
Chemical Formula: $C_{18}H_{32}O_3$
Exact Mass: 296,24

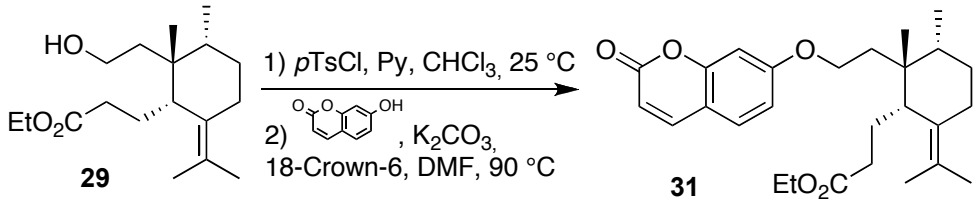
30: $[\alpha]_D^{20}$= –40 (c 0.9, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3397, 1734, 1458, 1373, 1174, 1036 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.73 (s, 3H, Me-15), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, Me-12), 1.14-1.26 (m, 1H, H7), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, EtO), 1.41-1.47 (m, 1H, H7), 1.57 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, Me-13), 1.58-1.77 (m, 3H, H8+2H11), 1.66 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H, Me-14), 1.78-1.90 (m, 3H, H6α+2H1), 2.03 (dt, *J* = 8.1, 16.2 Hz, 1H, H2), 2.14 (ddd, *J* = 5.8, 8.1, 16.2 Hz, 1H, H2), 2.38-2.45 (m, 2H, H6β+10), 3.71 (td, *J* = 5.5, 10.2 Hz, 1H, H16), 3.85 (td, *J* = 5.6, 10.2 Hz, 1H, H16), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, EtO); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (EtO), 15.7 (C12), 17.8 (C15), 20.2 (C13), 20.3 (C14), 21.7 (C1), 24.5 (C6), 31.6 (C2), 31.8 (C7), 35.0 (C8), 39.4 (C9), 41.0 (C11), 44.5 (C10), 58.8 (C16), 60.2 (EtO), 124.6 (C4), 130.1 (C5), 174.3 (C3); ESIMS (MeOH): 319.1 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{18}H_{32}O_3Na$ *m/z* 319.2249, found: 319.2236; Analysis: calcd. for $C_{18}H_{32}O_3$: C 72.93, H 10.88; found: C 72.23, H 10.97.

Tosylation/Nucleophilic substitution : Preparation of compound 31 and 32


ppm
7.639
7.620
7.370
7.351
7.260
6.857
6.849
6.844
6.248
6.229
5.296
1.725
1.607
1.574
1.253
1.239
1.151
1.136
1.014
O
O
O
EtO2C
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
174.017
162.438
155.982
143.420
131.017
128.700
124.904
113.084
112.939
101.404
65.538
60.196
47.146
36.857
36.645
33.147
30.262
27.063
24.403
20.563
20.374
20.235
17.211
14.267
JCM483A 4 (DEPT 13C)
JCM483A 3 (1D 13C)
O
O
O
EtO2C
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0


JCM483A 1 (1D 1H)
EtO2C
H10-Me13
H6eq-Me14
correlations
ppm
2.6
2.4
2.2
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
%
50
100
150
JCM483A 1 (1D 1H)

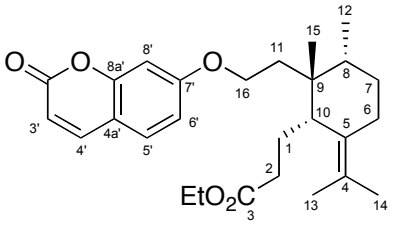


Chemical Formula: $C_{18}H_{32}O_3$
Exact Mass: 296,24

Chemical Formula: $C_{27}H_{36}O_5$
Exact Mass: 440,26

To a solution of **29** (54 mg, 0.18 mmol) in dry chlorofom (0.50 mL) at 0 °C was added dry pyridine (50 mL, 0.62 mmol), followed by portionwise addition of *p*-toluenesulfonyl chloride (84 mg, 0.44 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 3 h and then it was diluted with Et_2O, poured into water and worked up as usual. The crude (80 mg) was used as such in the next reaction.

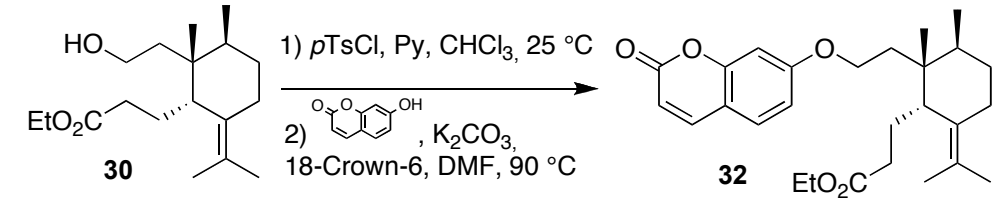
A suspension of 7-hydroxy-2*H*-chromen-2-one (44 mg, 0.27 mmol), K_2CO_3 (65 mg, 0.47 mmol) and a catalytic amount of 18-Crown-6 in dry DMF (2 mL) was stirred for 1 h at 25 °C. Then, a solution of the above-mentioned tosylate (52 mg, 0.12 mmol) in dry DMF (2 mL) was added dropwise to the suspension and the mixture was stirred overnight at 90 °C under argon atmosphere. Then, the mixture was quenched with water and extracted with AcOEt and the combined organic layers were worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 5:1 to 3:1) yielded the expected ether **31** (41 mg, 80%). Description of the product obtained as colorless crystals:



Chemical Formula: $C_{27}H_{36}O_5$
Exact Mass: 440,26

31: Mp: 72.3-73.0 °C (hexane); $[\alpha]_D^{20}$= –11 (c 0.9, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1731, 1613, 1279, 1230, 1122, 835, 615 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.01 (s, 3H, Me-15), 1.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, Me-12), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, EtO), 1.41 (bd, *J* = 13.0 Hz, 1H, H7), 1.58-1.62 (m, 1H, H8), 1.61 (bs, 3H, Me-13), 1.73 (bs, 3H, Me-14), 1.76-1.94 (m, 3H, H1+7+11), 1.96-2.14 (m, 4H, H1+2+4+6α), 2.15-2.23 (m, 1H, H2), 2.33-2.39 (m, 2H, H6β+10), 4.04-4.16 (m, 3H, H16+EtO), 4.21 (td, *J* = 5.8, 9.3 Hz, 1H, H16), 6.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H3'), 6.83-6.87 (m, 2H, H6'+8'), 7.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H5'), 7.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H4'); ^{13}C-NMR (125

MHz, $CDCl_3$): δ = 14.3 (EtO), 17.2 (C12), 20.2 (C6), 20.4 (C13), 20.5 (C14), 24.4 (C1), 27.0 (C15), 30.2 (C7), 33.1 (C2), 36.6 (C8), 36.8 (C11), 39.6 (C9), 47.1 (C10), 60.2 (EtO), 65.5 (C16), 101.4 (C8'), 112.4 (C4a'), 112.9 (C6'), 113.1 (C3'), 124.9 (C4), 128.7 (C5'), 131.0 (C5), 143.4 (C4'), 156.0 (C8a'), 161.2 (C2'), 162.4 (C7'), 174.0 (C3); ESIMS ($MeOH+CH_2Cl_2$): 463.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{36}O_5Na$ *m/z* 463.2460, found: 463.2461; Analysis: calcd. for $C_{27}H_{36}O_5$: C 73.61, H 8.24; found: C 73.54, H 8.36.

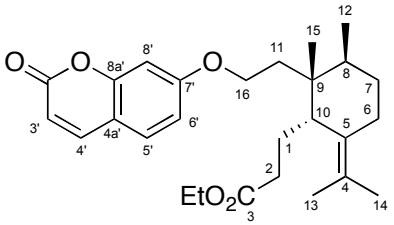


Chemical Formula: $C_{18}H_{32}O_3$
Exact Mass: 296,24

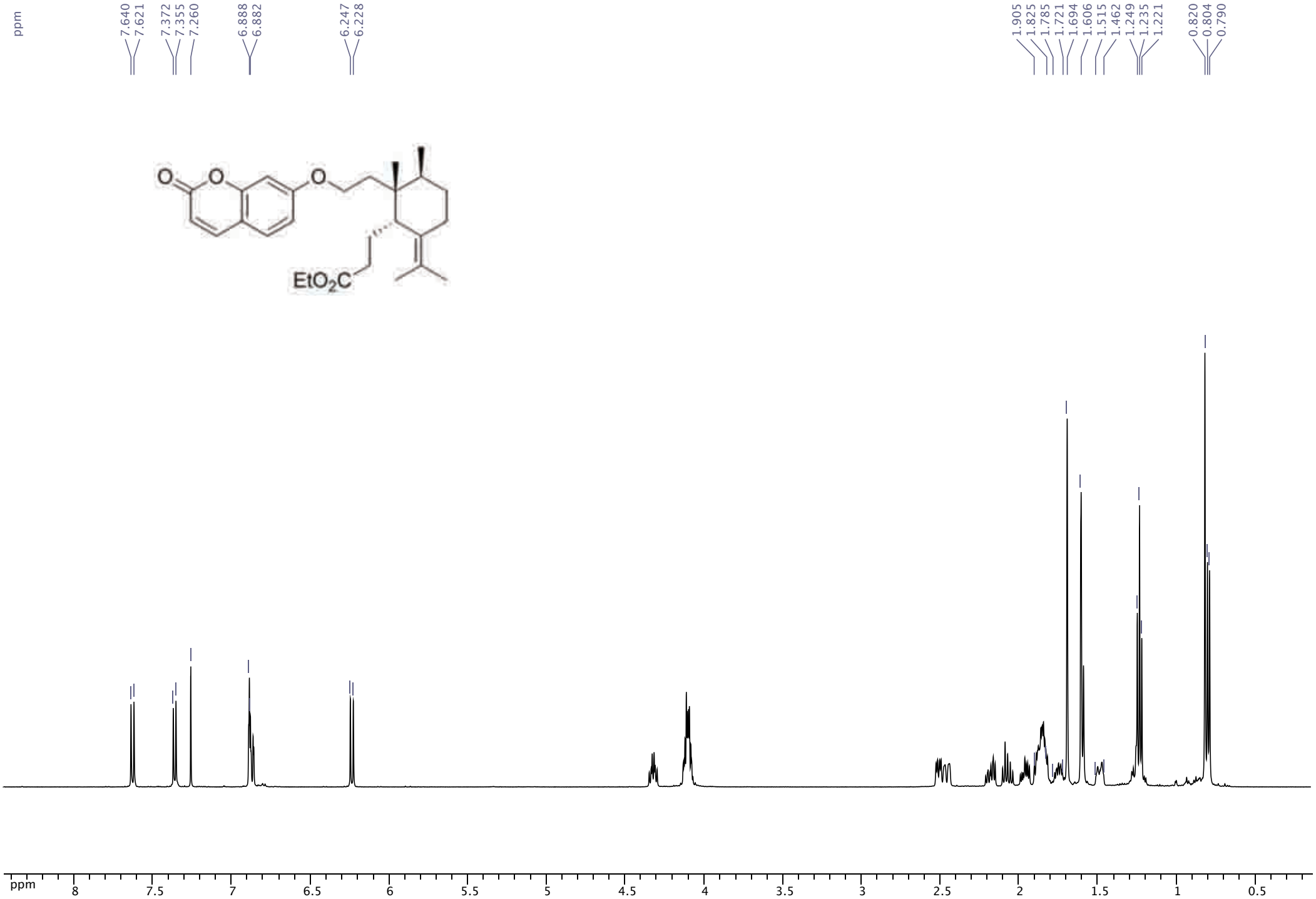
Chemical Formula: $C_{27}H_{36}O_5$
Exact Mass: 440,26

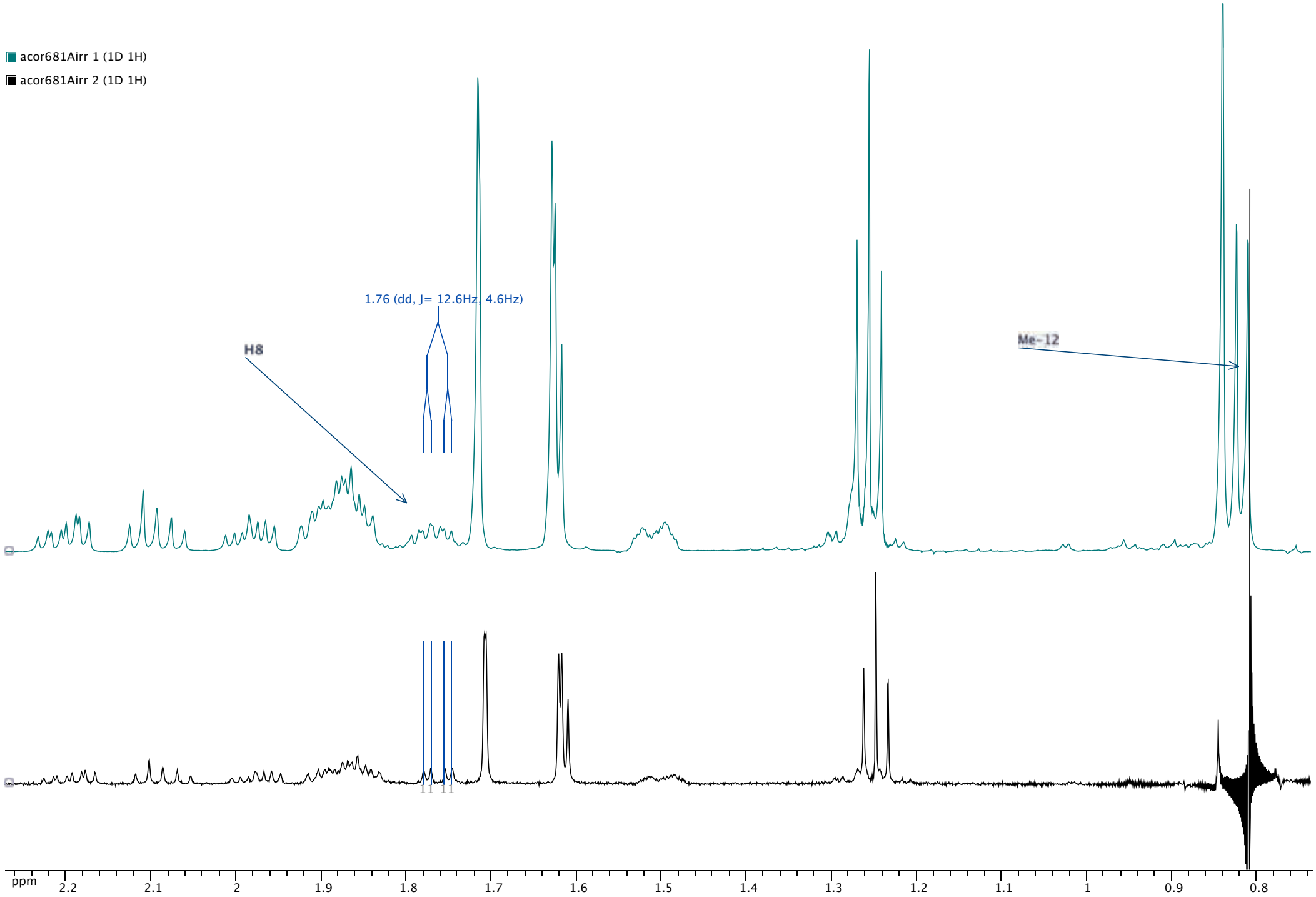
To a solution of **30** (55 mg, 0.18 mmol) in dry chlorofom (0.50 mL) at 0 °C was added dry pyridine (30 mL, 0.37 mmol), followed by portionwise addition of *p*-toluenesulfonyl chloride (53 mg, 0.28 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 5 h and then it was diluted with Et_2O, poured into water and worked up as usual. The crude (70 mg) was used as such in the next reaction.

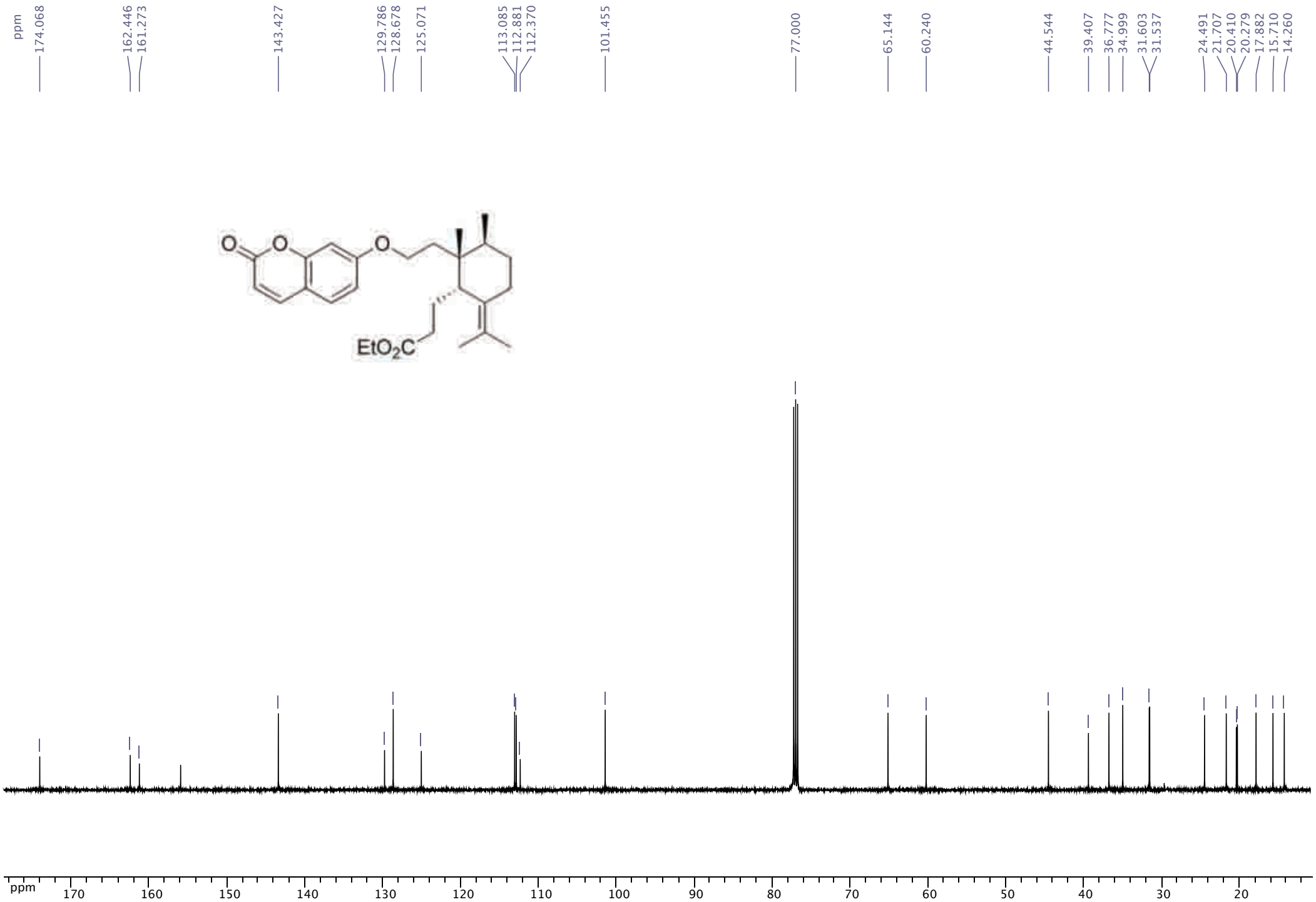
A suspension of 7-hydroxy-2*H*-chromen-2-one (38 mg, 0.23 mmol), K_2CO_3 (52 mg, 0.38 mmol) and a catalytic amount of 18-Crown-6 in dry DMF (2 mL) was stirred for 1 h at r.t. Then, a solution of the above-mentioned tosylate (70 mg, 0.15 mmol) in dry DMF (2 mL) was added dropwise to the suspension and the mixture was stirred overnight at 90 °C under argon atmosphere. Then, the mixture was quenched with water and extracted with AcOEt and the combined organic layers were worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:AcOEt, 5:1 to 3:1) yielded the expected ether **32** (49 mg, 77%). Description of the product obtained as colorless oil:

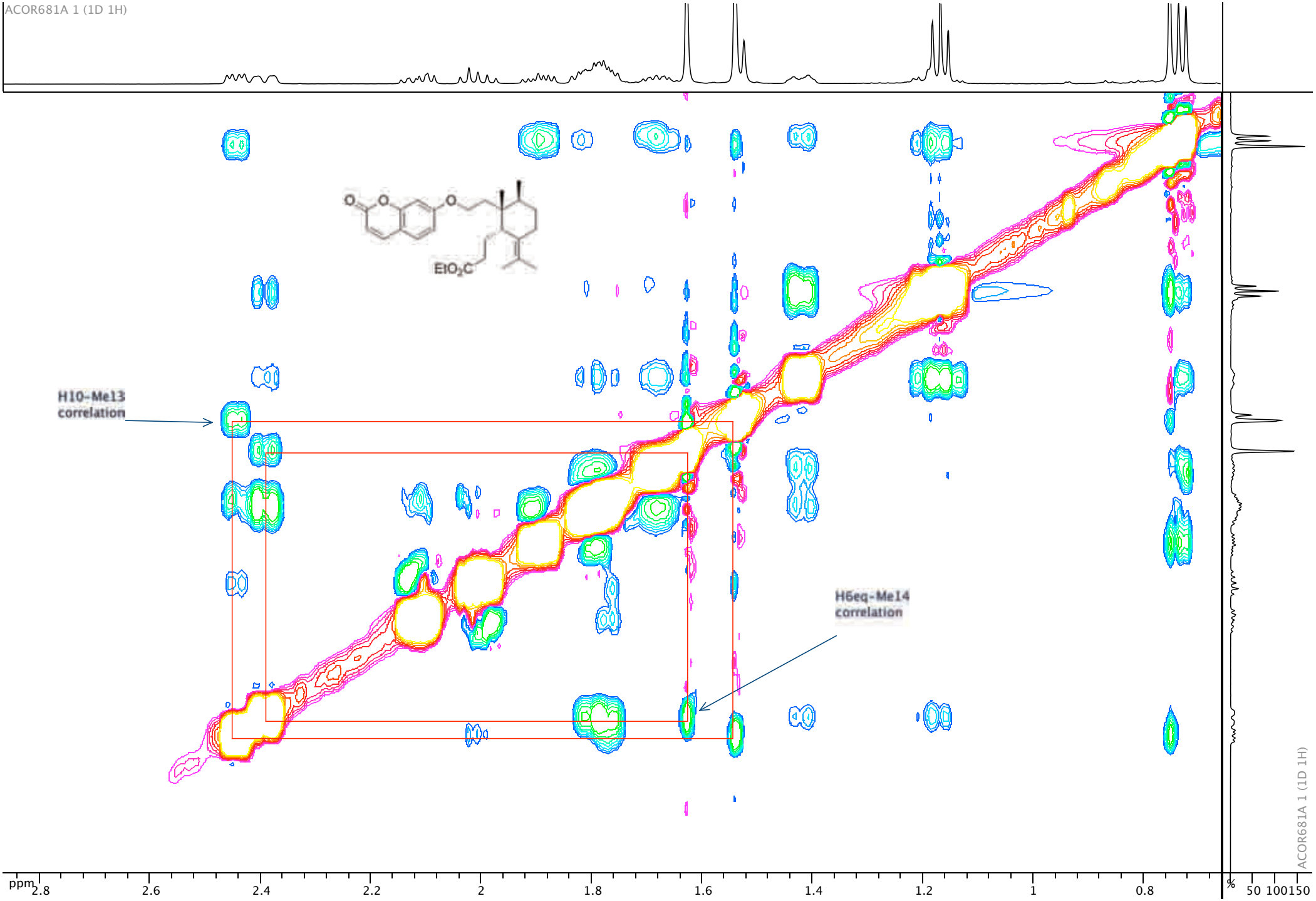


Chemical Formula: $C_{27}H_{36}O_5$
Exact Mass: 440,26


ppm
7.640
7.621
7.372
7.355
7.260
6.888
6.882
6.247
6.228
1.905
1.825
1.785
1.721
1.694
1.606
1.515
1.462
1.249
1.235
1.221
0.820
0.804
0.790
O
O
O
EtO2C
ppm
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

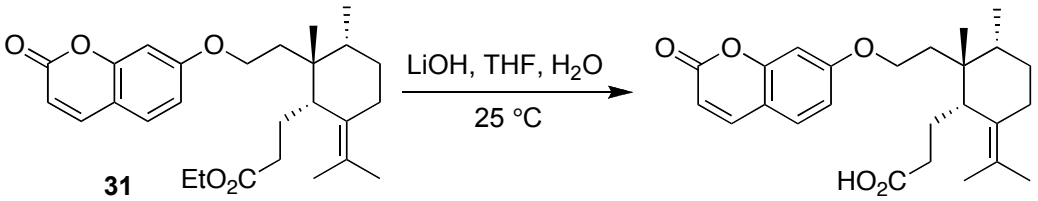

acor681Airr 1 (1D 1H)
acor681Airr 2 (1D 1H)
1.76 (dd, J= 12.6Hz, 4.6Hz)
H8
Me-12
ppm
2.2
2.1
2
1.9
1.8
1.7
1.6
1.5
1.4
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8


ppm
174.068
162.446
161.273
143.427
129.786
128.678
125.071
113.085
112.881
112.370
101.455
77.000
65.144
60.240
44.544
39.407
36.777
34.999
31.603
31.537
24.491
21.707
20.410
20.279
17.882
15.710
14.260
O
O
O
EtO2C
ppm
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20


ACOR681A 1 (1D 1H)
H10-Me13
correlation
H6eq-Me14
correlation
EtO2C
ppm
2.8
2.6
2.4
2.2
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
%
50 100150
ACOR681A 1 (1D 1H)

32: $[\alpha]_D^{20}$ = –55 (c 1.3, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1730, 1395, 1278, 1121, 1011, 834 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CHCl_3$): δ = 0.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, Me-12), 0.82 (s, 3H, Me-15), 1.24 (t, *J* = 7.1, Hz, 3H, OEt), 1.23-1.25 (m, 1H, H7), 1.46-1.51 (m, 1H, H7), 1.61 (s, 3H, Me-13), 1.69 (s, 3H, Me-14), 1.72-1.78 (m, 1H, H8), 1.82-1.90 (m, 4H, 2H1+6+11), 1.96 (ddd, *J* = 5.2, 9.7, 14.5, Hz, 1H, H11), 2.08 (td, *J* = 7.9, 16.3 Hz, 1H, H2), 2.18 (ddd, *J* = 5.7, 7.6, 16.4, 7.6, 1H, H11), 2.46 (dd, *J* = 3.1, 14.5 Hz, 1H, H6), 2.51 (dd, *J* = 4.7, 11.0 Hz, 1H, H10), 4.08-4.13(m, 3H, H16+OEt), 4.32 (dt, *J* = 6.0, 9.4 Hz, 1H, H16), 6.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H3'), 6.87 (dd, *J* = 2.0, 8.6 Hz, 1H, H6'), 6.89 (m, 1H, H8'), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H5'), 7.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H4'); ^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (EtO), 15.7 (C12), 17.9 (C15), 20.3 (C14), 20.4 (C13), 21.7 (C1), 24.5 (C6), 31.5 (C2), 31.6 (C7), 35.0 (C8), 36.8 (C11), 39.4 (C9), 44.5 (C10), 60.2 (OEt), 65.1 (C16), 101.4 (C8'), 112.4 (C4a'), 112.9 (C6'), 113.1 (C3'), 125.1 (C4), 128.7 (C5'), 129.8 (C5), 143.4 (C4'), 156.0 (C8a'), 161.3 (C2'), 162.4 (C7'), 174.1 (C3); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 463.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{36}O_5Na$ *m/z* 463.2460, found: 463.2475.

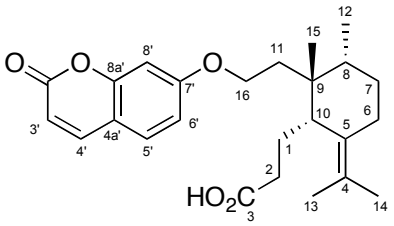
Saponification of 31: Preparation of compound the acid



Chemical Formula: $C_{27}H_{36}O_5$
Exact Mass: 440,26

Chemical Formula: $C_{25}H_{32}O_5$
Exact Mass: 412,22

To a solution of **31** (41 mg, 0.093 mmol) in THF (2.5 mL) at 0 °C was added an aqueous solution of LiOH·H_2O (21 mg in 0.5 mL) and the mixture was stirred overnight at 25 ° Then it was extracted with Et_2O and the organic layer was rejected. The aqueous layer was acidified to pH 1-2 and extracted with Et_2O. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and the solvent removed under vacuum to afford the expected acid (28 mg, 74%). Description of the product obtained as a glassy solid:

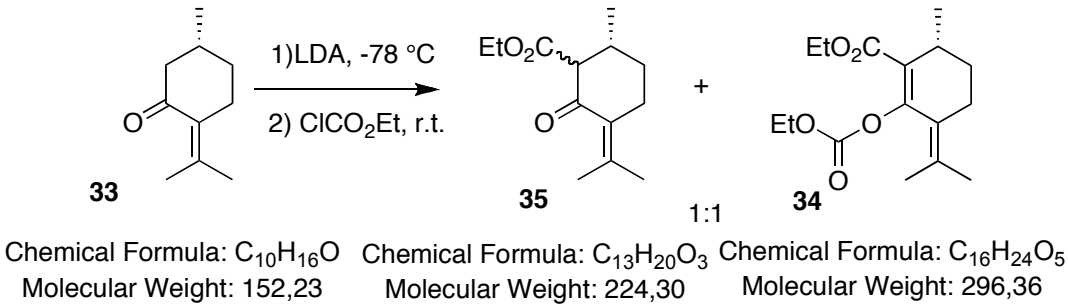


Chemical Formula: $C_{25}H_{32}O_5$
Exact Mass: 412,22

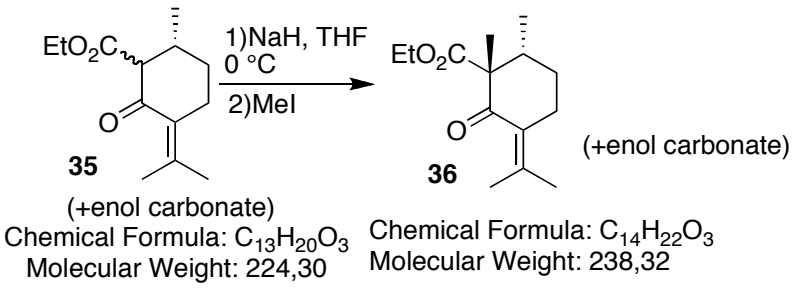
$[\alpha]_D^{20}$ = –13.0 (c 1.4, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1731, 1705, 1612, 1280, 1230, 1124, 834 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.02 (s, 3H, Me-15), 1.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, Me-12), 1.23-1.29 (m, 1H, H7), 1.38-1.45 (m, 1H, H7), 1.56-1.63 (m, 1H, H8), 1.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, Me-13), 1.73 (bs, 3H, Me-14), 1.78-1.94 (m, 3H, H1+6+11), 1.96-2.19 (m, 3H, H1+2+11), 2.26 (ddd, *J* = 5.6, 8.5, 16.4 Hz, 1H, H2), 2.34-2.41 (m, 2H, H6+10), 4.11 (td, *J* = 5.5, 9.3 Hz, 1H, H16), 4.21 (td, *J* = 5.8, 9.3 Hz, 1H, H16), 6.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H3'), 6.82-6.87 (m, 2H, H6'+8'), 7.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H5'), 7.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H, H4'); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 17.2 (C12), 20.2 (C6), 20.3 (C13), 20.6 (C14), 24.3 (C1), 27.0 (C15), 30.2 (C7), 32.5 (C2), 36.7 (C8), 36.8 (C4), 39.6 (C9), 47.0 (C10), 65.5 (C16), 101.4 (C8'), 112.4 (C4a'), 112.9 (C3'), 113.1 (C6'), 125.2 (C4), 128.7 (C5'), 130.8 (C5), 143.4 (C4'), 156.0 (C8a'), 161.3 (C2'), 162.4 (C7'), 178.5 (C3); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 435.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{25}H_{32}O_5Na$ *m/z* 435.2147, found: 435.2182.

Second synthetic approach: total synthesis of *ent*(+)Galbanic Acid

Preparation of allylic alcohol 15; the Claisen precursor

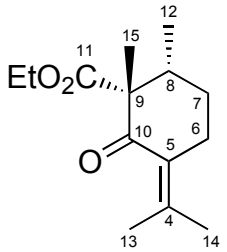


To a stirring solution of diisopropylamine (55.3 mL, 394 mmol) in 100 mL of THF, *n*-BuLi (1.6M, 246 mL) was added at 0 °C and stirring continued for 25 min. The reaction mixture was cooled to –78 °C, (*R*)-pulegone **7** (30 g, 197 mmol) was added and following 1 h additional stirring, ethyl chloroformate (75.4 mL, 789 mmol) was added and the reaction was allowed to warm up to 0 °C for 1 h. After dilution with ether and quenching with saturated aq. NH_4Cl, and washing with 1M HCl, usual worked-up and purification by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 9:1) afforded 18 g of an inseparable mixture of the desired keto-ester **35** and the enol carbonate **34** (41%) along with 20 g of a complex mixture.



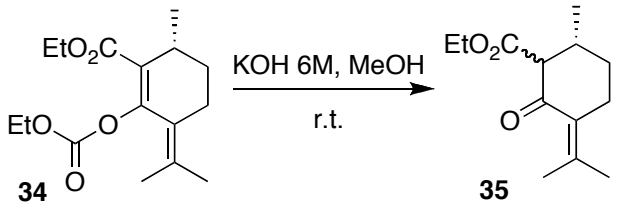
Sodium hydride (3.8 g, 60% oil suspension) was washed three times with hexane and dried under vacuum. Cooled at 0 °C, THF (100 mL) and the mixture of the keto-ester **35** and the enolcarbonate **34** was added (10 g, 44.5 mmol), and the mixture stirred for 10 min before dropwise addition of MeI (11 mL, 178 mmol). After 4 h stirring, the reaction was quenched with NH_4Cl and worked up as usual. The resulting crude was purified by silica gel flash-

chromatography (heptane-EtOAc, 20:1) yielding 3 g of the requisite methylated ketoester **36** (30%) along with 6 g of enolcarbonate **34** that could be recycled (see below).



Chemical Formula: $C_{14}H_{22}O_3$
Molecular Weight: 238,32

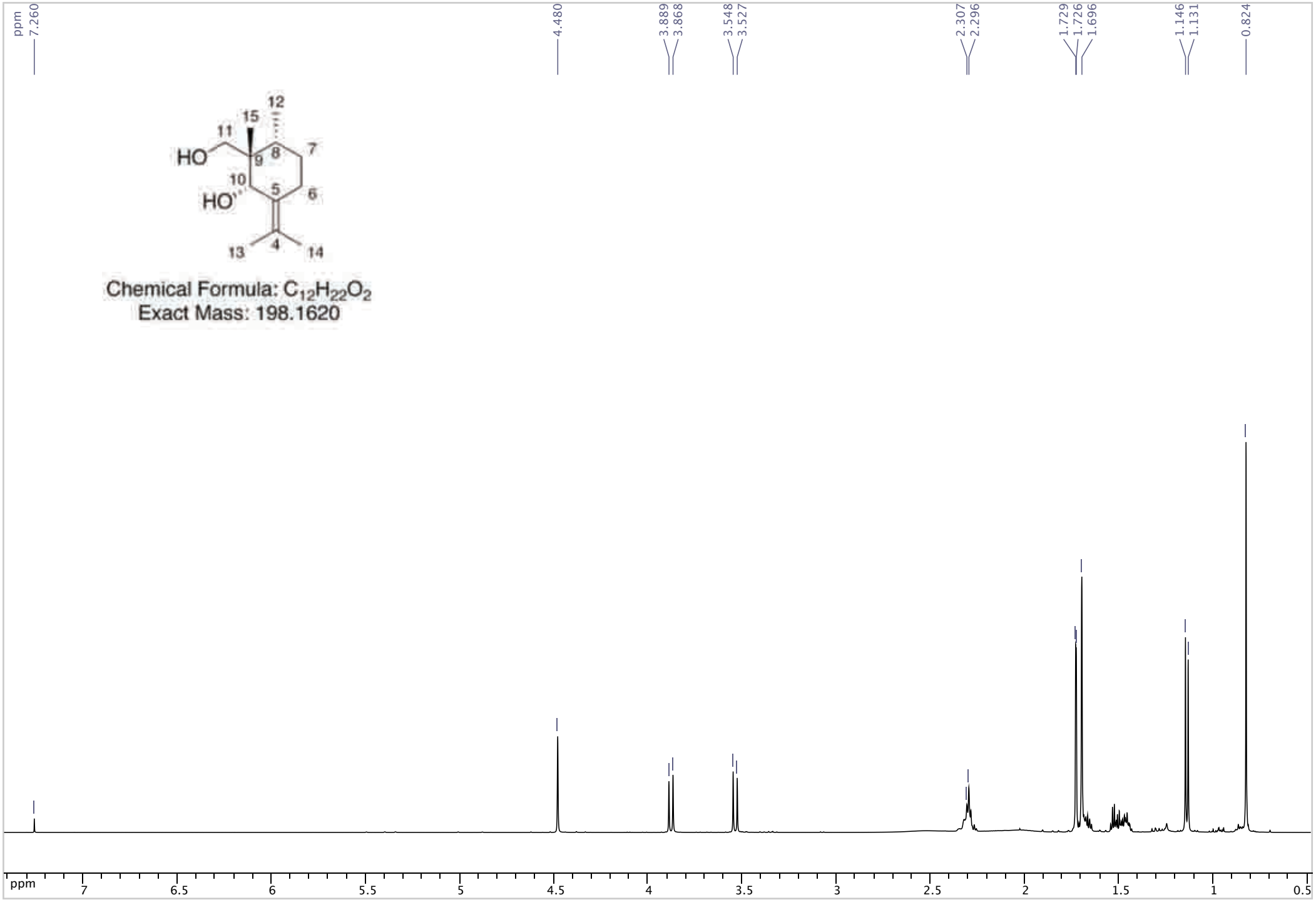
36: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = –13 (*c* 1.1, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1721, 1454, 1375, 1245, 1020, 771 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.01 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me-12), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, Et), 1.30 (s, 3H, Me-15), 1.62 (dquint., *J* = 3.0 13.4 Hz, 1H, H7), 1.71-1.78 (m, 1H, H7), 1.75 (s, 3H, Me-13), 1.85-1.94 (m, 1H, H8), 1.90 (s, 3H, Me-14), 2.30 (bt, *J* = 13.2 Hz, 1H, H6), 2.63 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H6), 4.10 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, Et); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 14.1 (Et), 16.7 (C12), 20.7 (C15), 21.9 (C13), 22.8 (C14), 28.4 (C6), 28.5 (C7), 40.6 (C8), 60.5 (Et), 60.7 (C9), 130.5 (C5), 143.9 (C4), 171.9 (C11), 202.7 (C10); ESIMS ($MeOH+CH_2Cl_2$): 261.1 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{14}H_{22}O_3Na$ *m/z* 261.1467, found 261.1476.

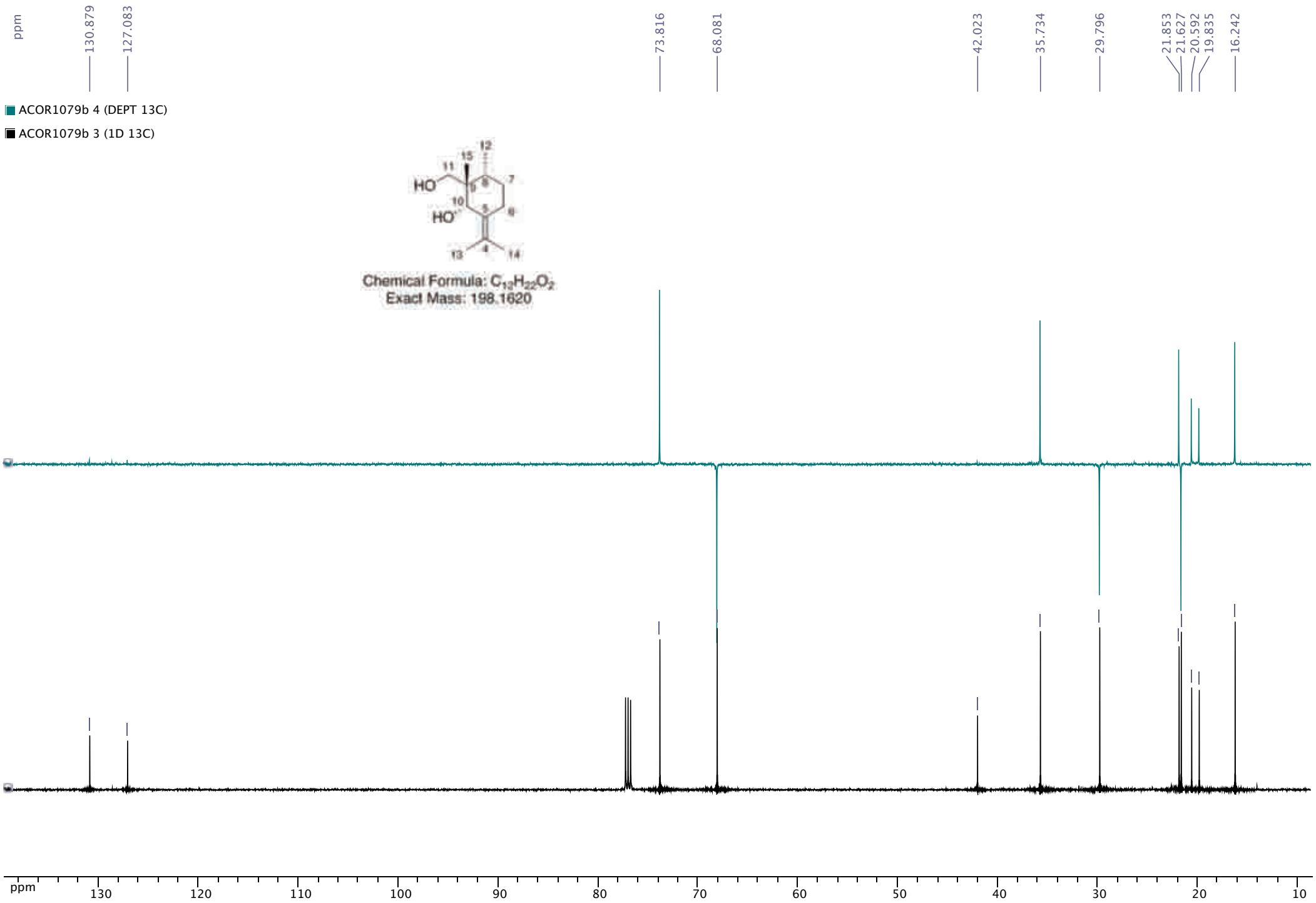


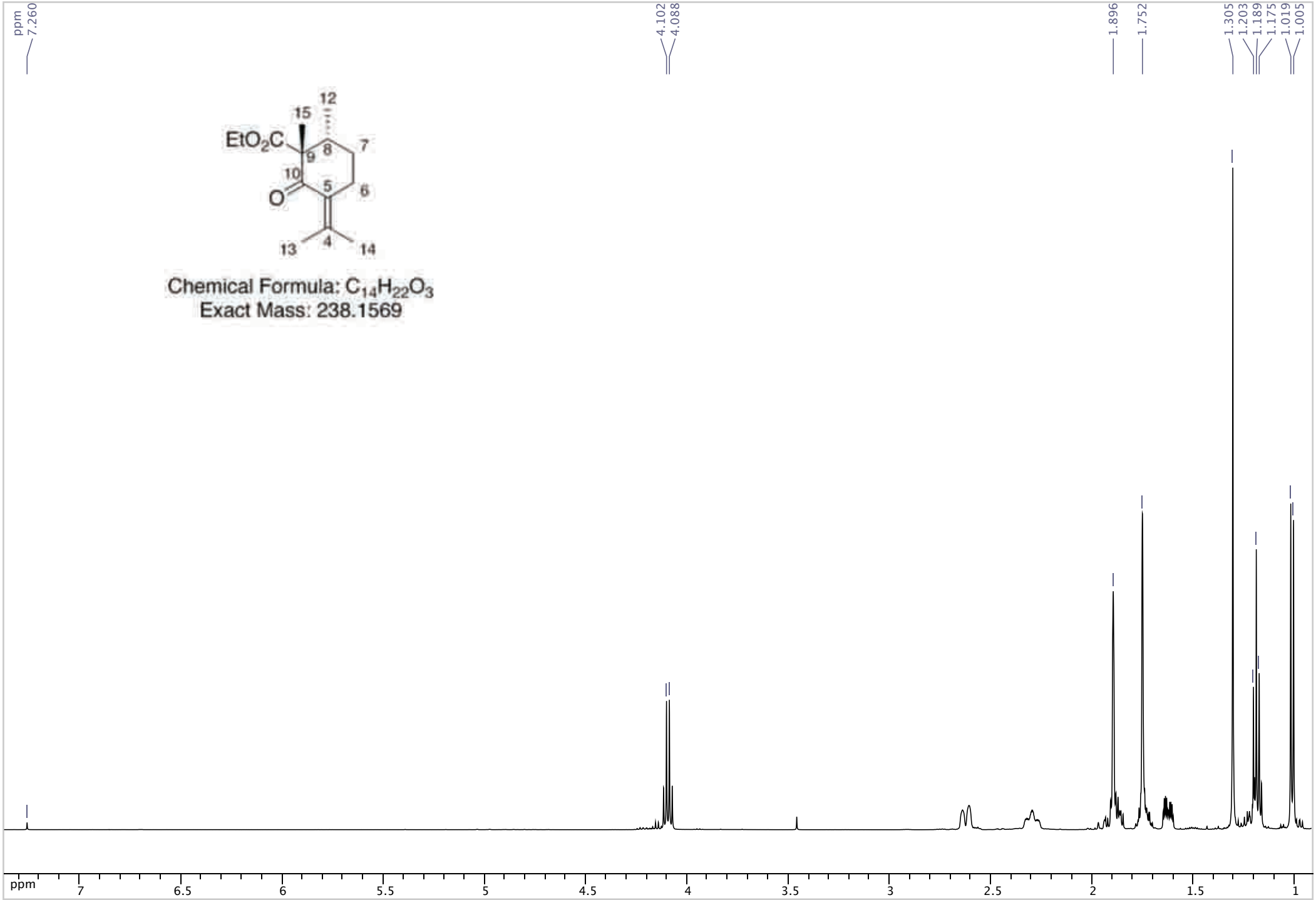
Chemical Formula: $C_{16}H_{24}O_5$
Molecular Weight: 296,36

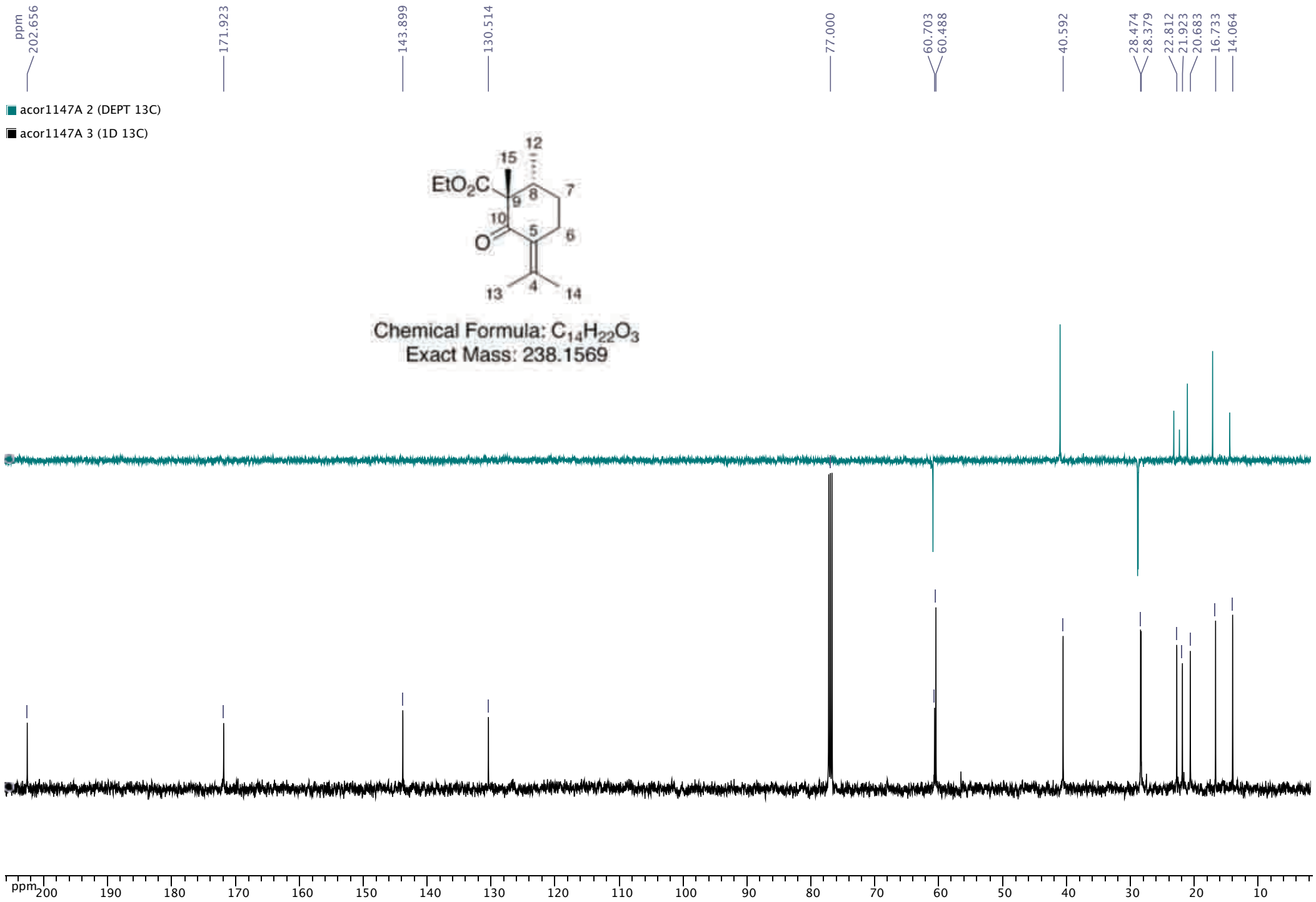
Chemical Formula: $C_{13}H_{20}O_3$
Exact Mass: 224,14

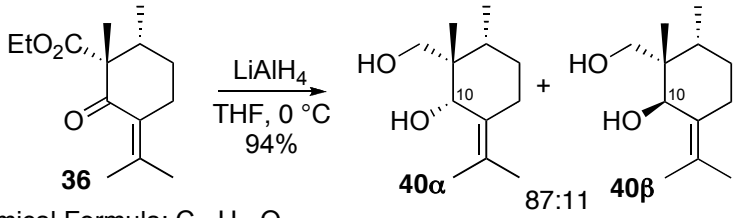
The enolcarbonate **34** (6 g, 20.2 mmol) was dissolved in MeOH (40 mL) and (6M, 10 mL) of aq. KOH was added. The reaction was stirred at 25 °C for 3h, quenched with solid NH_4Cl and the MeOH was evaporated at reduced pressure. The neutralized suspension was extracted in diethyl ether and worked up as usual. The resulting crude (4g) was resubjected to the methylation step as above.


ppm
7.260
4.480
3.889
3.868
3.548
3.527
2.307
2.296
1.729
1.726
1.696
1.146
1.131
0.824
HO
HO
Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2$
Exact Mass: 198.1620
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
130.879
127.083
73.816
68.081
42.023
35.734
29.796
21.853
21.627
20.592
19.835
16.242
ACOR1079b 4 (DEPT 13C)
ACOR1079b 3 (1D 13C)
HO
HO
Chemical Formula: C13H22O2
Exact Mass: 198.1620
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10


ppm
7.260
4.102
4.088
1.896
1.752
1.305
1.203
1.189
1.175
1.019
1.005
12
15
EtO2C
9
8
7
10
5
6
O
13
4
14
Chemical Formula: C14H22O3
Exact Mass: 238.1569
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1

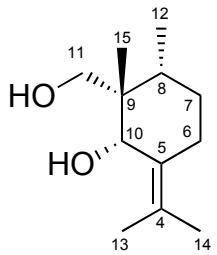

ppm
202.656
171.923
143.899
130.514
77.000
60.703
60.488
40.592
28.474
28.379
22.812
21.923
20.683
16.733
14.064
acor1147A 2 (DEPT 13C)
acor1147A 3 (1D 13C)
EtO2C
O
Chemical Formula: C14H22O3
Exact Mass: 238.1569
ppm
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10



Chemical Formula: $C_{14}H_{22}O_3$
Molecular Weight: 238,32

Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 198,30

To a magnetically stirred suspension of $LiAlH_4$ (733 mg, 19.3 mmol) in 10 mL of anhydrous THF, cooled to 0 °C, was added dropwise a solution of the keto-ester **36** (2.0 g, 8.4 mmol) in anhydrous THF (10 mL). After stirring at this temperature for 30-40 min (TLC monitoring) the mixture was diluted with wet diethyl ether and treated with a small amount of 6N NaOH solution (for each 1 g of $LiAlH_4$: 1mL of water, 1 mL of 6N NaOH and 3 mL more water were added). The white suspension was filtered, the filtrate was evaporated and the obtained crude afforded after silica gel chromatography (heptane-EtOAc, 20:1) the corresponding diols **40α** (1.4g, 7.0 mmol) and **40β** (180 mg, 0.9 mmol) in 94% combined yield.



Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 198,30

40α: White crystals; Mp: 87-88 °C; $[\alpha]_D^{20} = -45$ (*c* 1.1, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3304, 1449, 1375, 1066, 1027, 1009, 985, 943 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.82 (s, 3H, Me-15), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, Me-12), 1.46 (m, 1H, H8), 1.52 (qd, *J* = 5.1, 13.2 Hz, 1H, H7), 1.64-1.71 (m, 1H, H7), 1.70 (s, 3H, Me-14), 1.73 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, Me-13), 2.26-2.34 (m, 2H, H6), 3.54 and 3.89 (ABquartet, *J* = 10.7 Hz, 2H, H11), 4.48 (s, 1H, H10); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.2 (C12), 19.8 (C13), 20.6 (C14), 21.6 (C6), 21.8 (C15), 29.8 (C7), 35.7 (C8), 42.0 (C9), 68.1 (C11), 73.8 (C10), 127.1 (C4), 130.9 (C5); ESIMS ($MeOH+CH_2Cl_2$): 221.1 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{12}H_{22}O_2Na$ *m/z* 221.1517, found 221.1508; Analysis calcd. for $C_{12}H_{22}O_2$ (198.2): C 72.68, H 11.18; found C 72.08, H 11.14.

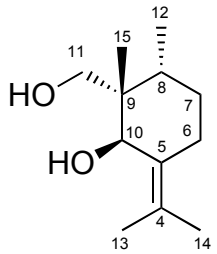
***X-Ray Structure Analysis of* 40α**

The following crystal structure has been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre and allocated the deposition number CCDC 686808.

Summary of Data CCDC 686808

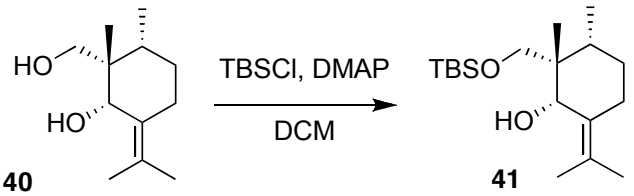
Formula: $C_{12}H_{22}O_2$

Unit cell parameters: a 12.400(2) b 18.888(3) c 21.458(3) ; space group P212121.



Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 198,30

40β: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = -11$ (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3365, 1456, 1374, 1267, 1023 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 0.96 (s, 3H, Me-15), 0.99 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-12), 1.31-1.41 (m, 1H, H8), 1.46-1.63 (m, 2H, H7), 1.69 (s, 3H, Me-14), 1.82 (s, 3H, Me-13), 1.97 (bs, 2 OH), 1.99-2.10 (m, 1H, H6), 2.35-2.44 (m, 1H, H6), 3.38 and 3.46 (ABquartet, *J* = 10.9 Hz, 2H, H11), 4.39 (s, 1H, H10); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 14.2 (C15), 16.2 (C12), 20.1 (C13), 21.3 (C14), 24.4 (C6), 30.5 (C7), 33.5 (C8), 44.0 (C9), 69.4 (C11), 76.5 (C10), 126.1 (C4), 131.0 (C5); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 221.1 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{12}H_{22}O_2Na$ *m/z* 221.11517, found 221.1510.

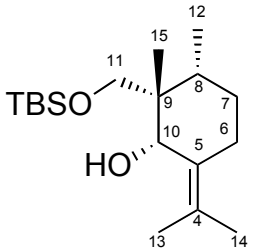


40 Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 198,30

41 Chemical Formula: $C_{18}H_{36}O_2Si$
Molecular Weight: 312,56

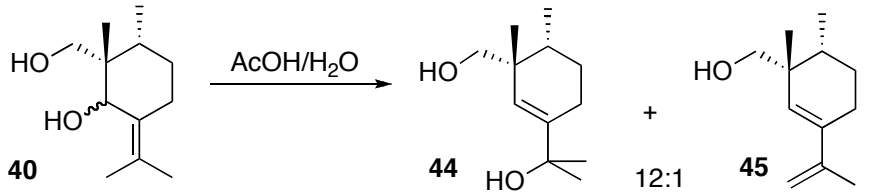
To a solution of DMAP (236 mg, 1.94 mmol) and the diol **40α** (120 mg, 0.60 mmol), in CH_2Cl_2 (5 mL), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (146 mg, 0.97 mmol) was added at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to 25 °C and stirred for 1 h (TLC monitoring). After cooling again at 0 °C, extraction with CH_2Cl_2, washings with 1N HCl, sat. $NaHCO_3$ solution

and usual workup the residue was chromatographed (heptane-EtOAc, 10:1) to give **41** (160 mg, 85%).



Chemical Formula: $C_{18}H_{36}O_2Si$
Molecular Weight: 312,56

41: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = –49 (*c* 1.1, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3497, 1470, 1374, 1255, 1082, 1006, 836, 774, 668 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.07 (s, 3H, TBS), 0.08 (s, 3H, TBS), 0.80 (s, 3H, Me-15), 0.91 (s, 9H, TBS), 1.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, Me-12), 1.44-1.49 (m, 1H, H8), 1.50-1.55 (m, 1H, H7), 1.65-1.71 (m, 1H, H7), 1.70 (s, 3H, Me-14), 1.72 (bs, 3H, Me-13), 2.26 (td, *J* = 4.8, 14.1 Hz, 1H, H6β), 2.35 (bd, *J* = 13.1 Hz, 1H, H6α), 2.39 (bs, 1H, OH), 3.62 and 3.74 (ABquartet, *J* = 10.1 Hz, 2H, H11), 4.43 (s, 1H, H10); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.6 (2C, TBS), 16.5 (C12), 18.1 (TBS), 19.8 (C13), 20.6 (C14), 21.5 (C6), 22.0 (C15), 25.8 (3C, TBS), 30.0 (C7), 35.6 (C8), 42.3 (C9), 68.5 (C11), 74.3 (C10), 126.1 (C4), 131.2 (C5); ESIMS (MeOH): 335.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{18}H_{36}O_2SiNa$ *m/z* 335.2382, found 335.2379; Analysis calcd. for $C_{18}H_{36}O_2Si$ (312.25): C 69.17, H 11.61; found C 68.51, H 11.51.

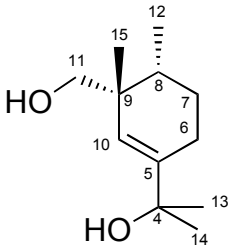


Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 198,30

Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 198,30

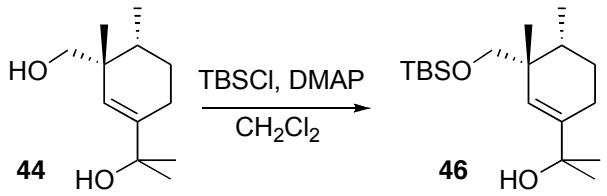
Chemical Formula: $C_{12}H_{20}O$
Molecular Weight: 180,29

A modified Eschinasi protocol was used to prepare the requisite **44**. A solution of acetic acid (20% in H_2O, 8 mL) was added to the diols **40** (2.4 g, 12.1 mmol) at 25 °C and stirred for 15 min. The acetic acid was removed *in vacuo*, then the aqueous phase was extracted 6 times with CH_2Cl_2 and worked up as usual. The resulting crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 1:1), yielding the rearranged diol **44** (1.8 g, 75%).



Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 198,30

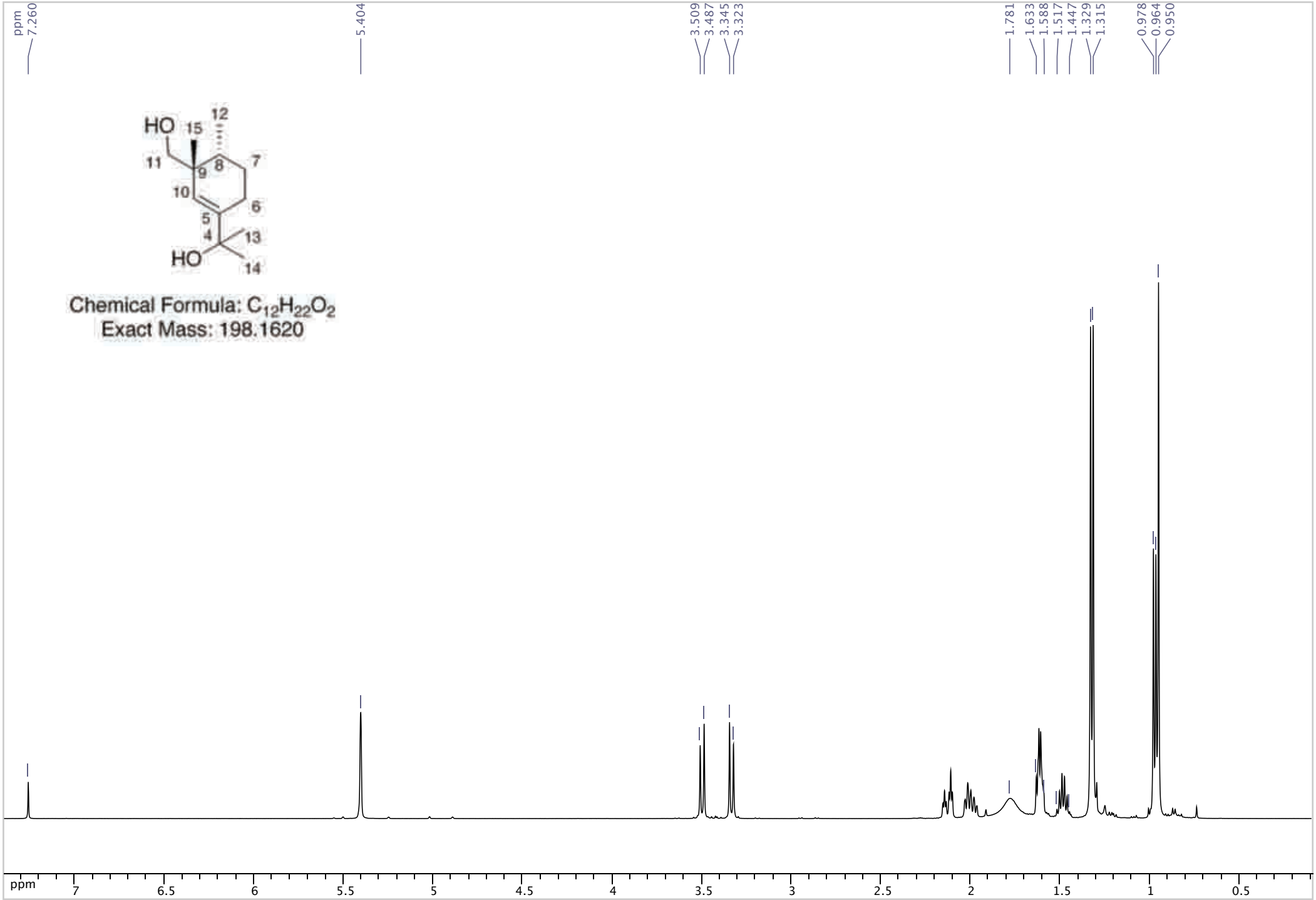
44: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 45 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3346, 1457, 1373, 1154, 1049, 1018, 935, 873 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.95 (s, 3H, Me-12), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-15), 1.31 (s, 3H, Me-13), 1.33 (s, 3H, Me-14), 1.45-1.52 (m, 1H, H8), 1.59-1.63 (m, 2H, H7), 1.78 (bs, 2OH), 2.00 (dddd, *J* = 2.2, 7.6, 8.9, 17.4 Hz, 1H, H6), 2.13 (td, *J* = 4.7, 17.3 Hz, 1H, H6), 3.33 and 3.50 (ABquartet, *J* = 10.7 Hz, 2H, H11), 5.40 (s, 1H, H10); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 15.7 (C12), 24.0 (C6), 24.6 (C15), 28.4 (C7), 29.1 (2C, C13+14), 36.8 (C8), 39.0 (C9), 68.2 (C11), 72.8 (C4), 124.9 (C10), 145.7 (C5); ESIMS ($MeOH+CH_2Cl_2$): 221.1 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{12}H_{22}O_2Na$ *m/z* 221.1517, found 221.1513.

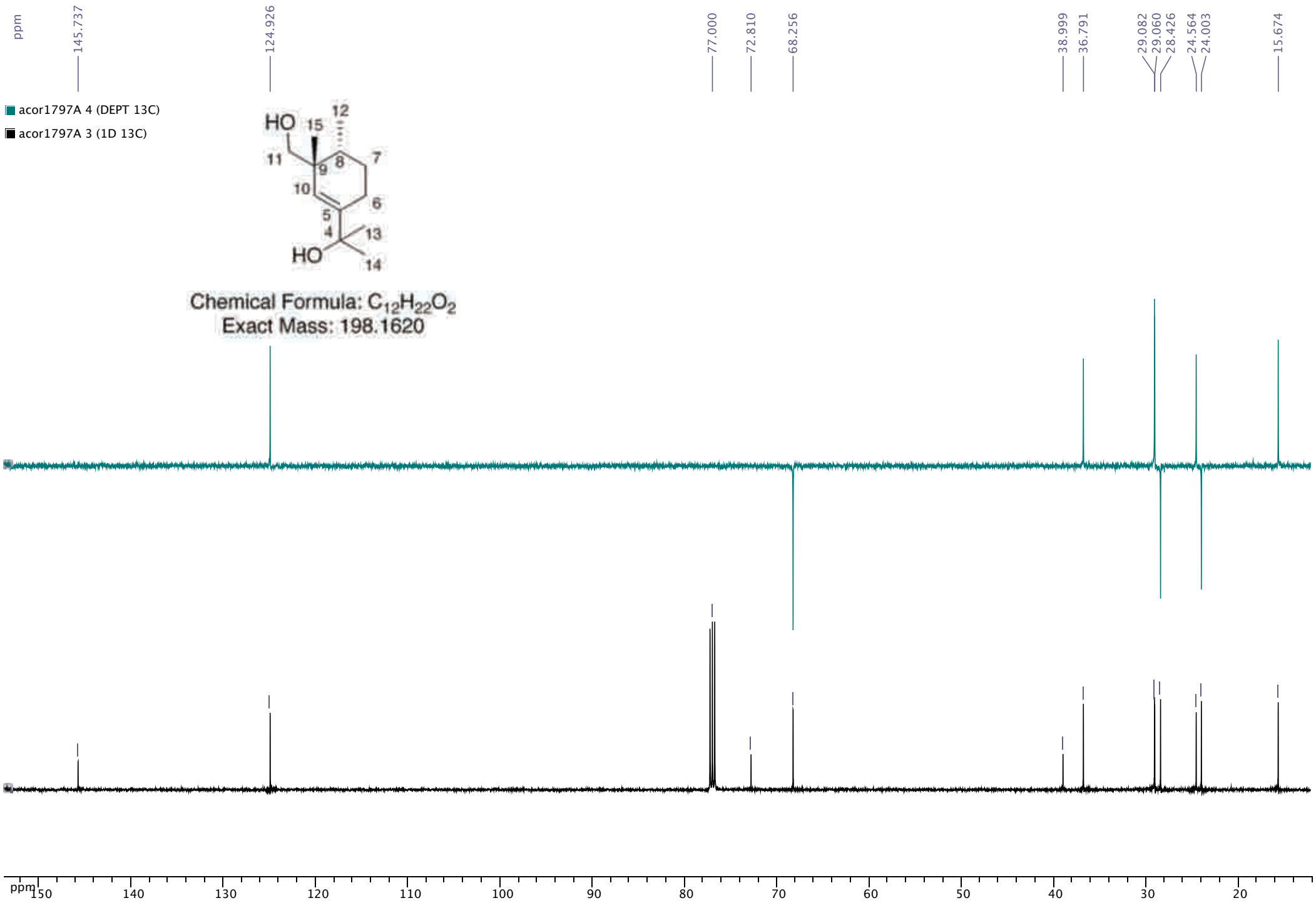


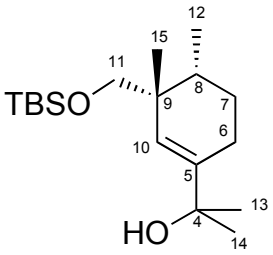
Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 198,30

Chemical Formula: $C_{18}H_{36}O_2Si$
Molecular Weight: 312,56

A solution of the diol **44** (850 mg, 4.3 mmol), DMAP (2.1 g, 17.1 mmol), and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.3 g, 8.6 mmol), in CH_2Cl_2 (15 mL), was stirred at 0 °C to 25 °C for 1 h. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2, washed with 1N HCl, then saturated aq. $NaHCO_3$ and worked up as usual to give the corresponding silyl ether that was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 6:1), yielding 1.15 g (88%) of the key silyl ether protected allylic alcohol **46**.


ppm
7.260
5.404
3.509
3.487
3.345
3.323
1.781
1.633
1.588
1.517
1.447
1.329
1.315
0.978
0.964
0.950
HO
15
12
11
9
8
7
10
6
5
4
13
HO
14
Chemical Formula: C12H22O2
Exact Mass: 198.1620
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

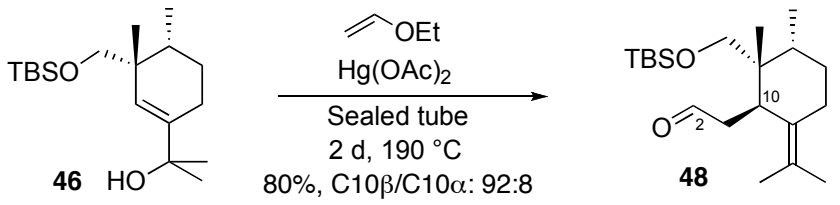

ppm
145.737
124.926
77.000
72.810
68.256
38.999
36.791
29.082
29.060
28.426
24.564
24.003
15.674
acor1797A 4 (DEPT 13C)
acor1797A 3 (1D 13C)
HO
15
12
11
9
8
7
10
6
5
4
13
HO
14
Chemical Formula: C12H22O2
Exact Mass: 198.1620
ppm
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20



Chemical Formula: $C_{18}H_{36}O_2Si$
Molecular Weight: 312,56

46: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 34 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3354, 1462, 1361, 1251, 1094, 836, 774 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.00 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-12), 0.95 (s, 3H, Me-15), 1.31 (s, 6H, Me-13+14), 1.49 (sext , *J* = 6.7 Hz, 1H, H8), 1.6 (dt, *J* = 5.8, 6.4 Hz, 2H, 2H7), 1.98 (dtd, *J* = 1.8, 7.1, 17.1 Hz, 1H, H6), 2.08 (dtd, *J* = 1.6, 5.4, 17.1 Hz, 1H, H6), 3.35 (s, 2H, H11), 5.36 (s, 1H, H10); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = –5.6 (TBS), –5.5 (TBS), 15.5 (C12), 18.2 (TBS), 23.5 (C6), 24.7 (C15), 25.8 (3C, TBS), 27.9 (C7), 29.0 (2C, C13+14), 36.2 (C8), 38.9 (C9), 68.2 (C11), 72.9 (C4), 125.9 (C10), 143.3 (C5); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 335.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{18}H_{36}O_2NaSi$ *m/z* 335.2382, found 335.2372.

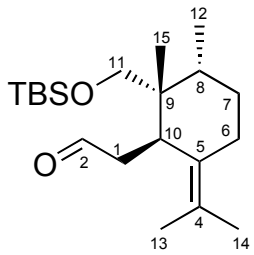
Claisen rearrangement and the synthesis of the tosylate 53



Chemical Formula: $C_{18}H_{36}O_2Si$
Molecular Weight: 312,56

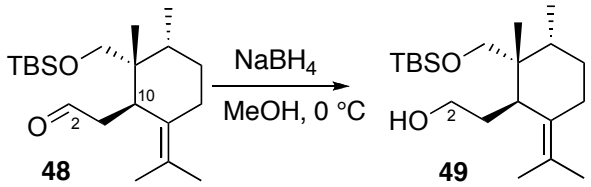
Chemical Formula: $C_{20}H_{38}O_2Si$
Molecular Weight: 338,60

To a solution of the allylic alcohol **46** (2.1 g, 6.7 mmol) in 8 mL of ethylvinylether, was added $Hg(OAc)_2$ (400 mg, 1.25 mmol) at 25 °C. The mixture was stirred in a sealed tube at 190 °C for 2 days, then directly filtered through a silica pad eluting with diethyl ether. The obtained crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 99:1) yielding 1.6 g (74%) the desired aldehyde **48**. The C10α-epimer has never been isolated pure.



Chemical Formula: $C_{20}H_{38}O_2Si$
Molecular Weight: 338,60

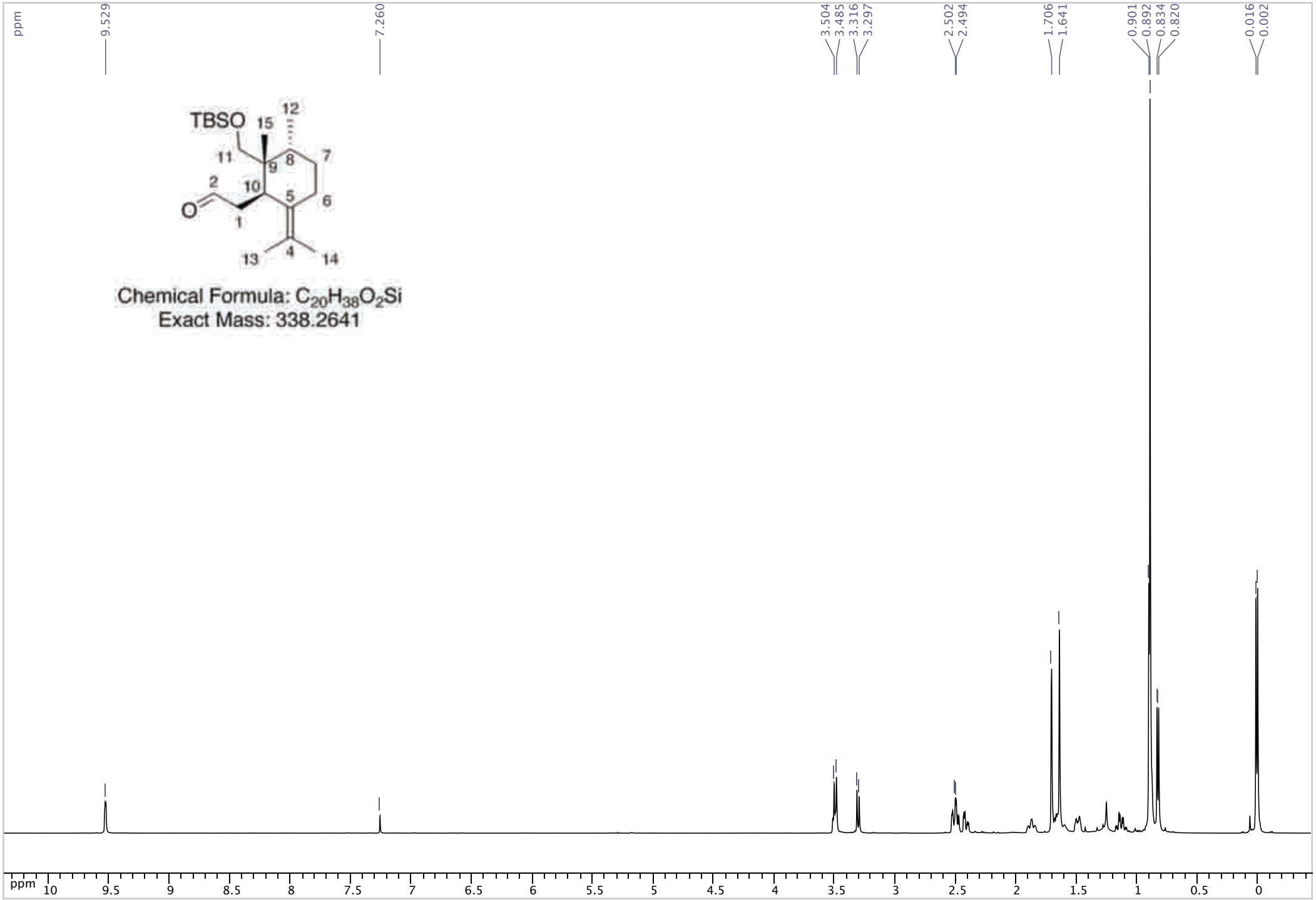
48: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 81 (*c* 1.2, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1726, 1462, 1257, 1098, 1023, 836, 774 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.00 (s, 3H, TBS), 0.01 (s, 3H, TBS), 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.90 (s, 3H, Me-15), 1.13 (qd, *J* = 4.8, 13.3 Hz, 1H, H7), 1.46-1.51 (m, 1H, H7), 1.64 (s, 3H, Me-14), 1.65-1.69 (m, 1H, H8), 1.71 (s, 3H, Me-13), 1.87 (bt, *J* = 13.5 Hz, 1H, H6β), 2.41 (ddd, *J* = 1.6, 5.0, 14.8 Hz, 1H, H1), 2.47-2.53 (m, 2H, H1+H6α), 3.31 and 3.49 (ABquartet, *J* = 9.5 Hz, 2H, H11), 3.49-3.52 (m, 1H, H10), 9.53 (dd, *J* = 1.6, 3.8 Hz, 1H, H2); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.6 (TBS), –5.4 (TBS), 15.9 (C12), 18.3 (TBS), 20.2 (C14), 20.7 (C13), 22.5 (C15), 25.0 (C6), 26.0 (3C, TBS), 31.5 (C7), 34.9 (C8), 38.0 (C10), 41.2 (C9), 42.6 (C1), 64.3 (C11), 125.0 (C4), 130.1 (C5), 203.7 (C2); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 361.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{20}H_{38}O_2NaSi$ *m/z* 361.2539, found 361.2541.

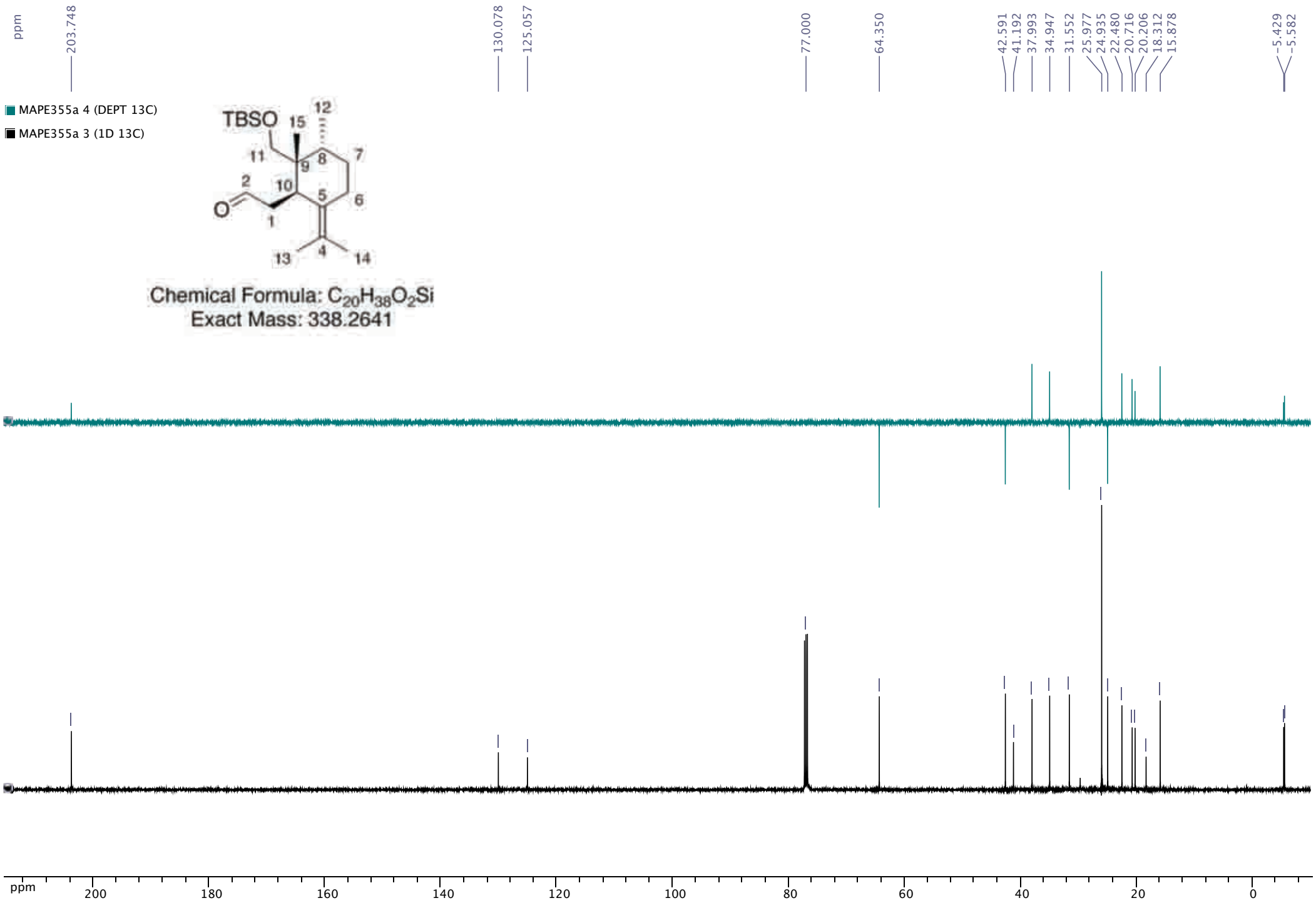


Chemical Formula: $C_{20}H_{38}O_2Si$
Molecular Weight: 338,60

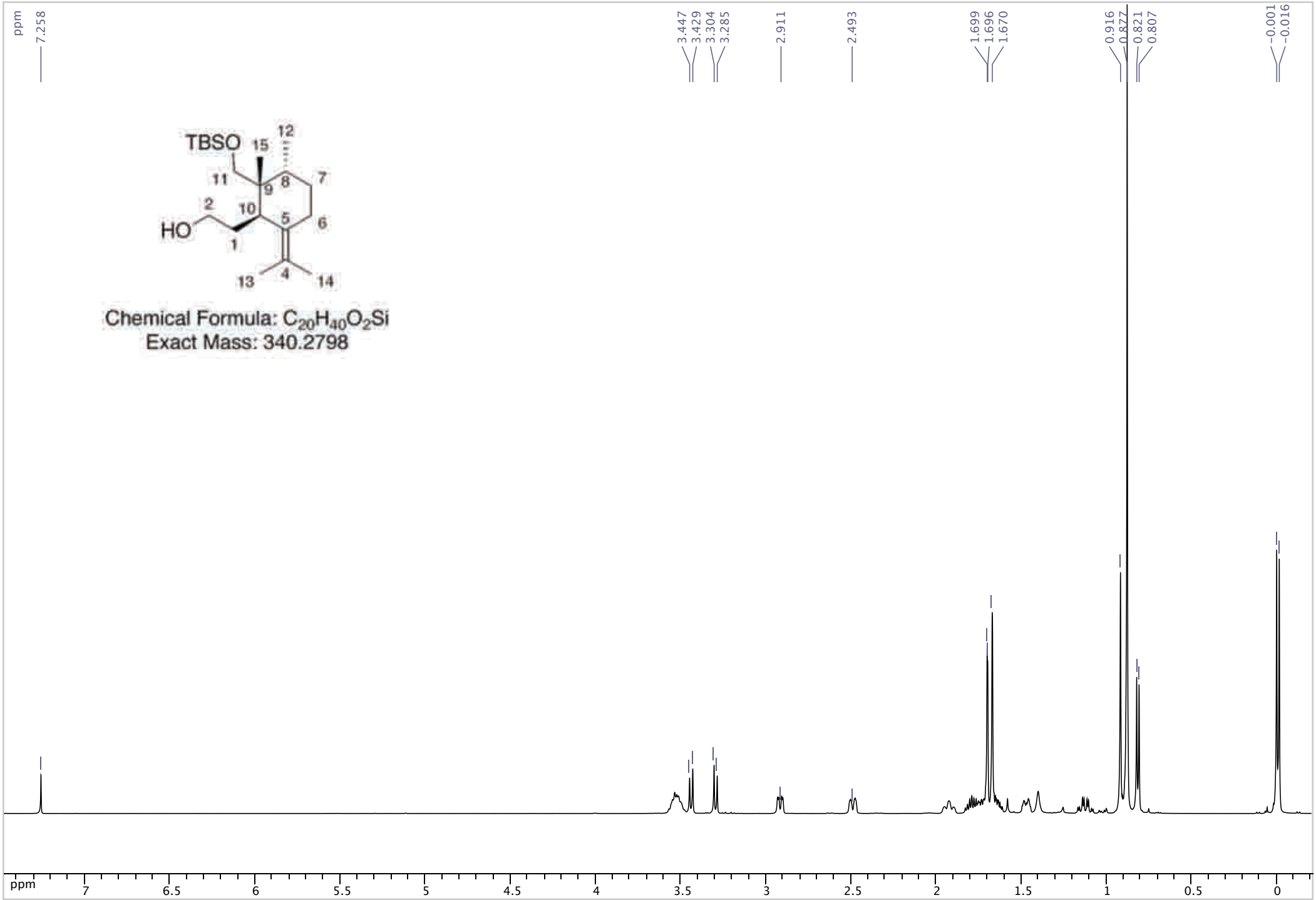
Chemical Formula: $C_{20}H_{40}O_2Si$
Molecular Weight: 340,62

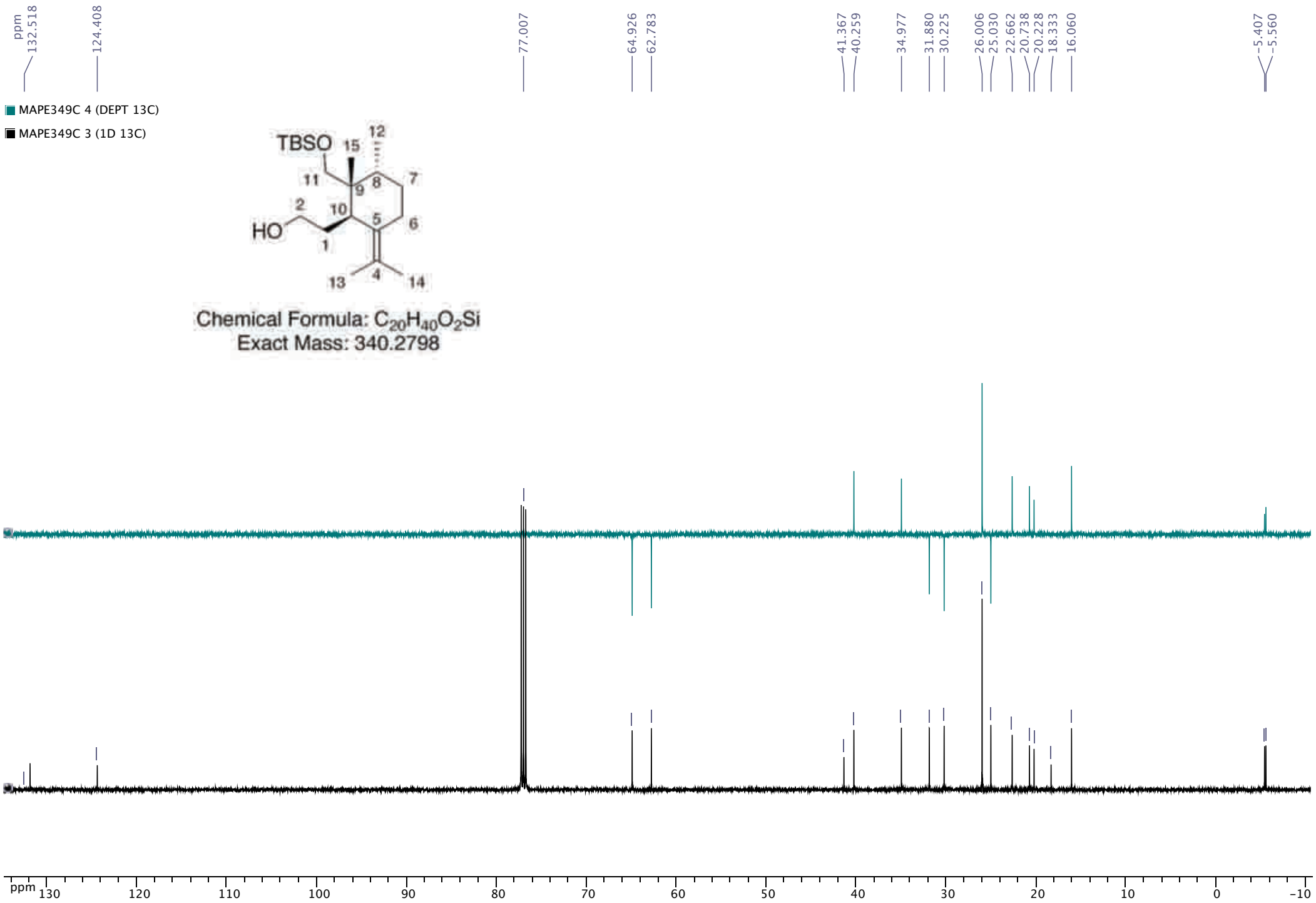
To a solution of the aldehyde **48** (208 mg, 0.61 mmol) in MeOH (25 mL) at 0 ºC, was added $NaBH_4$ (30 mg, 1.08 mmol) and the reaction was stirred for 1 h. After dilution with EtOAc and addition of one drop of HCl (1.0 N), the mixture was extracted with CH_2Cl_2, and worked up as usual. The resulting crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 95:5) yielding 170 mg (81%) of the alcohol **49**. Single crystals suitable for X-ray crystallography were obtained by recrystallization of the compound from hexane.

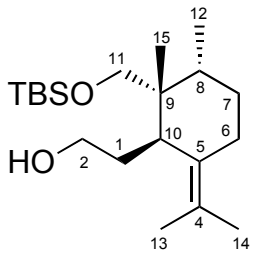

ppm
9.529
7.260
3.504
3.485
3.316
3.297
2.502
2.494
1.706
1.641
0.901
0.892
0.834
0.820
0.016
0.002
TBSO
15
12
11
9
8
7
2
10
5
6
O
1
13
4
14
Chemical Formula: $C_{20}H_{38}O_2Si$
Exact Mass: 338.2641
ppm
10
9.5
9
8.5
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
203.748
130.078
125.057
77.000
64.350
42.591
41.192
37.993
34.947
31.552
25.977
24.935
22.480
20.716
20.206
18.312
15.878
-5.429
-5.582
MAPE355a 4 (DEPT 13C)
MAPE355a 3 (1D 13C)
TBSO
Chemical Formula: C20H38O2Si
Exact Mass: 338.2641
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

Chemical Formula: $C_{20}H_{40}O_2Si$
Exact Mass: 340.2798




ppm
132.518
124.408
77.007
64.926
62.783
41.367
40.259
34.977
31.880
30.225
26.006
25.030
22.662
20.738
20.228
18.333
16.060
-5.407
-5.560
MAPE349C 4 (DEPT 13C)
MAPE349C 3 (1D 13C)
TBSO
HO
Chemical Formula: $C_{20}H_{40}O_2Si$
Exact Mass: 340.2798
ppm
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10



Chemical Formula: $C_{20}H_{40}O_2Si$
Molecular Weight: 340,62

49: White crystals; Mp: 75.5-77.5 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 49 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3270, 1461, 1254, 1092, 1078, 1053, 1034, 1018, 856, 834, 815, 773, cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = –0.01 (s, 3H, TBS), 0.00 (s, 3H, TBS), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.92 (s, 3H, Me-15), 1.13 (qd, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 1H, H7), 1.15 (m, 1H, H7), 1.61-1.66 (m, 1H, H1), 1.66 (s, 3H, Me-14), 1.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, Me-13), 1.71-1.76 (m, 1H, H8), 1.76-1.83 (m, 1H, H1), 1.93 (bt, *J* = 13.2 Hz, 1H, H6β), 2.49 (bd, *J* = 13.5 Hz, 1H, H6α), 2.92 (dd, *J* = 3.5, 12.0 Hz, 1H, H10), 3.30 and 3.44 (ABquartet, *J* = 9.1 Hz, 2H, H11), 3.53 (m, 2H, H2); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.6 (TBS), –5.4 (TBS), 16.0 (C12), 18.3 (TBS), 20.2 (C14), 20.7 (C13), 22.6 (C15), 25.0 (C6), 26.0 (3C, TBS), 30.2 (C1), 31.9 (C7), 35.0 (C8), 40.2 (C10), 41.4 (C9), 62.8 (C2), 64.9 (C11), 124.4 (C4), 131.9 (C5); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 363.3 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{20}H_{40}O_2NaSi$ *m/z* 363.2695, found 361.2680.

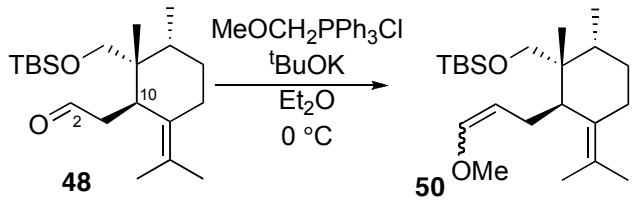
***X-Ray Structure Analysis of* 49**

The following crystal structure has been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre and allocated the deposition number CCDC 686807.

Summary of Data CCDC 686808

Formula: $C_{20}H_{40}O_2Si$

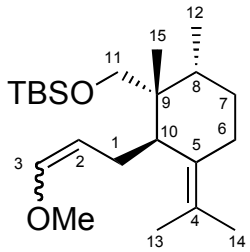
Unit cell parameters: a 24.631(7) c 7.397(3) ; space group I41.



Chemical Formula: $C_{20}H_{38}O_2Si$
Molecular Weight: 338,60

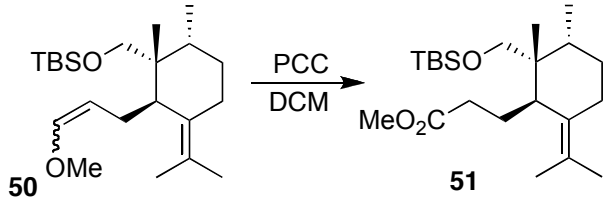
Chemical Formula: $C_{22}H_{42}O_2Si$
Molecular Weight: 366,65

A solution of potassium *tert*-butoxide (2.36 g, 21.1 mmol) in 70 mL of dry diethyl ether was stirred under argon at room temperature as (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (7.21 g, 21.1 mmol) was added. The resulting bright orange solution was stirred for 1 h, cooled to 0 °C before **48** (1.93 g, 5.67 mmol) was added in dry diethyl ether (40 mL). The ice bath was removed and the solution was stirred at room temperature while the reaction progress was monitored by TLC. After TLC analysis indicated consumption of the starting aldehyde (1 h), the reaction mixture was diluted with pentane, filtered over a Celite pad and evaporated. The crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 99:1) yielding an inseparable mixture of Z/E isomers **50** (2.0 g, 90%, only the major isomer is described).



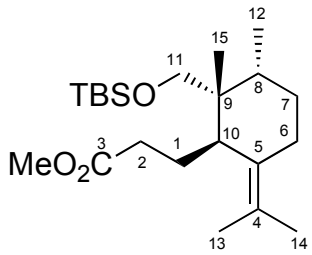
Chemical Formula: $C_{22}H_{42}O_2Si$
Molecular Weight: 366,65

50: Colorless oil; IR (film): ν= 1461, 1386, 1254, 1213, 1107, 1080, 1026, 1005, 935, 852, 835, 773 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = –0.02 (s, 3H, TBS), 0.00 (s, 3H, TBS), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.94 (s, 3H, Me-15), 1.11 (ddd, *J* = 5.4, 14.0, 26.0 Hz, 1H, H7), 1.38-1.51 (m, 1H, H7)), 1.65 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H, Me-13), 1.66 (s, 3H, Me-14), 1.69-1.96 (m, 2H, H1), 2.22 (m, 2H, H6β+H8), 2.43 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, H6α), 2.83 (dd, *J* = 5.6, 10.7 Hz, 1H, H10), 3.31 and 3.43 (ABquartet, *J* = 9.0 Hz, 2H, H11), 3.54 (s, 3H, Me-ether), 4.20 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H, H2), 5.79 (dt, *J* = 1.5, 6.3 Hz, 1H, H3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = –5.6 (TBS), –5.4 (TBS), 16.1 (C12), 18.3 (TBS), 20.2 (C13), 20.9 (C14), 22.5 (C1), 22.6 (C15), 24.7 (C6), 26.0 (3C, TBS), 31.9 (C7), 34.7 (C8), 41.4 (C9), 42.8 (C10), 59.4 (Me-ether), 65.4 (C11), 106.4 (C2), 123.4 (C4), 131.5 (C5), 145.6 (C3).



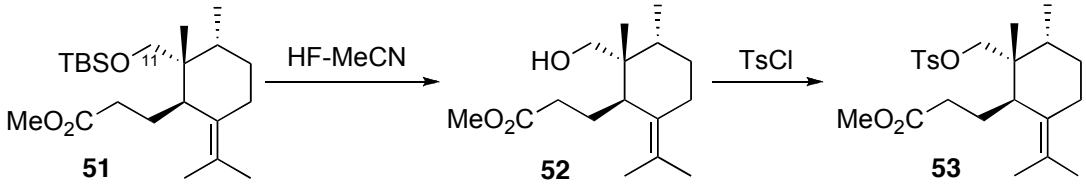
Chemical Formula: $C_{22}H_{42}O_2Si$ Chemical Formula: $C_{22}H_{42}O_3Si$
Molecular Weight: 366,65 Molecular Weight: 382,65

To a stirred solution of **50** (1.81 g, 4.9 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL), was added pyridinium chlorochromate (PCC, 3.2 g, 14.8 mmol) and stirring was continued for 1 h at 25 °C. The reaction mixture was treated with Florisil® and diethyl ether, and filtered through Celite. The crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 99:1), yielding 1.43 g (76%) of the ester **51**.



Chemical Formula: $C_{22}H_{42}O_3Si$
Molecular Weight: 382,65

51: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 44 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1741, 1462, 1435, 1361, 1249, 1167, 1097, 1080, 852, 835, 773 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = –0.03 (s, 3H), –0.01 (s, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 0.86 (s, 9H, TBS), 0.93 (s, 3H, Me-15), 1.10 (m, 1H, H7), 1.45 (m, 1H, H7), 1.62 (s, 3H, Me-13), 1.65 (s, 3H, Me-14), 1.66-1.80 (m, 3H, 2H1+H8), 1.83 (bt, *J* = 12.0 Hz, 1H, H6β), 2.11 (m, 2H, H2), 2.44 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H6α), 2.78 (dd, *J* = 4.4, 11.35 Hz, 1H, H10), 3.28 and 3.43 (ABquartet, *J* = 9.1 Hz, 2H, H11), 3.62 (s, 3H, Me-ester). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.6 (TBS), –5.5 (TBS), 16.0 (C12), 18.3 (TBS), 20.2 (C13), 20.8 (C14), 22.5 (C1), 22.6 (C15), 24.7 (C6), 26.0 (3C, TBS), 31.8 (C7), 32.4 (C2), 34.8 (C8), 41.4 (C9), 42.3 (C10), 51.3 (Me-ester), 65.1 (C11), 125.0 (C4), 130.4 (C5), 174.8 (C3); ESIMS (MeOH+ CH_2Cl_2): 405.3 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{22}H_{42}O_3NaSi$ *m/z* 405.2801, found 405.2789.

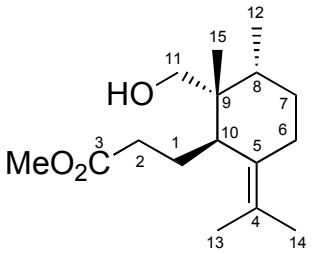


Chemical Formula: $C_{22}H_{42}O_3Si$
Molecular Weight: 382,65

Chemical Formula: $C_{16}H_{28}O_3$
Molecular Weight: 268.3917

Chemical Formula: $C_{23}H_{34}O_5S$
Molecular Weight: 422.5781

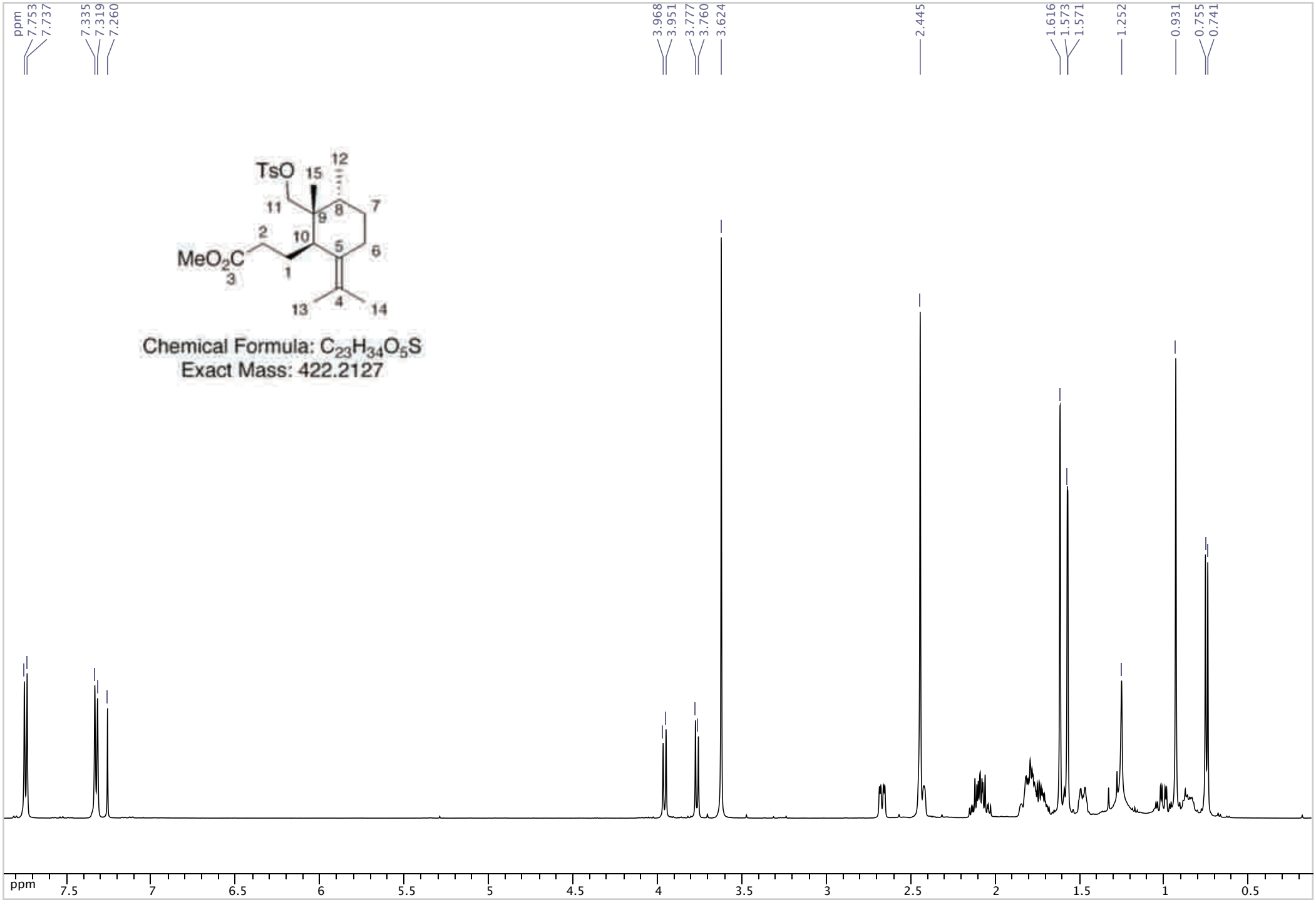
To a solution of silyl ether **51** (90 mg, 0.23 mmol) in CH_3CN (1 mL), was added HF (5% in CH_3CN, 1 mL) and the solution was stirred for 2h at 25 °C. The reaction was quenched with saturated aq. $NaHCO_3$, stirred for 20 min, the mixture was extracted with EtOAc and worked up as usual. The resulting crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 9:1), yielding 60 mg of the alcohol **52** (97%).

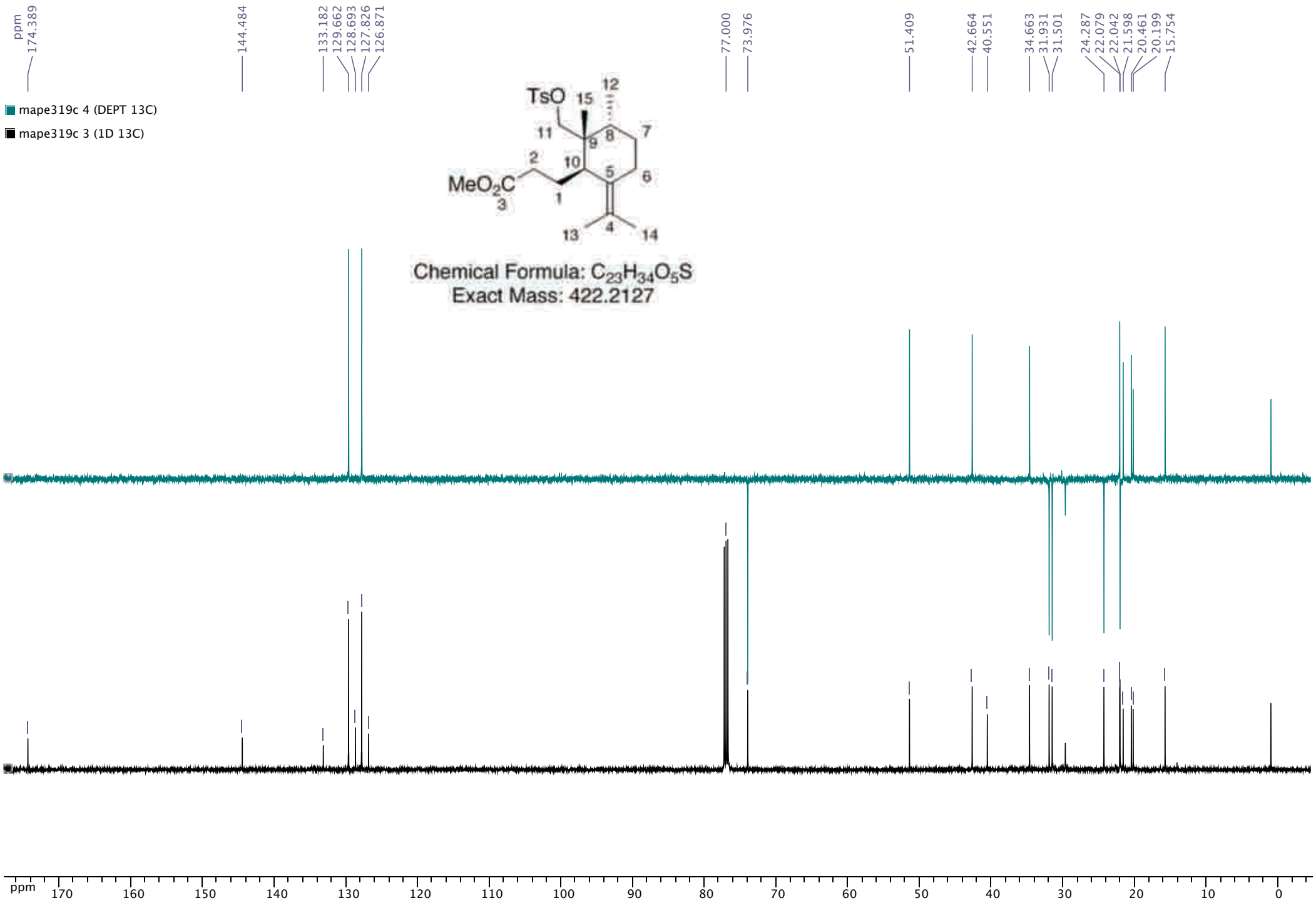


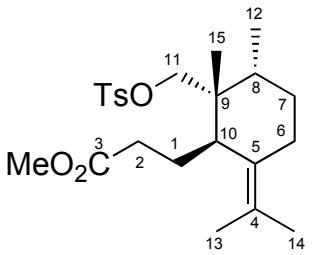
Chemical Formula: $C_{16}H_{28}O_3$
Molecular Weight: 268,39

52: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 69 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3550, 1734, 1450, 1435, 1167, 1008 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 0.97 (s, 3H, Me-15), 1.20 (m, 1H, H7), 1.49 (m, 1H, H7), 1.68 (s, 6H, Me-13+14), 1.73-1.88 (m, 4H, 2H1+H6β+H8), 2.03-2.20 (m, 2H, H2), 2.47 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H6α), 2.73 (dd, *J* = 4.4, 11.3 Hz, 1H, H10), 3.39 and 3.54 (ABquartet, *J* = 10.7 Hz, 2H, H11), 3.64 (s, 3H, Me-ester). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 15.8 (C12), 20.2 (C13), 20.4 (C14), 22.1 (C15), 22.4 (C1), 24.6 (C6), 31.8 (C7), 32.0 (C2), 34.8 (C8), 41.3 (C9), 42.9 (C10), 51.4 (Me-ester), 66.7 (C11), 125.2 (C4), 131.0 (C5), 174.6 (C3); ESIMS (MeOH+DCM): 291.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{16}H_{28}O_3Na$ *m/z* 291.1936, found 291.1937.

To a stirred solution of the alcohol **52** (50 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) at 0 ºC, was added pyridine (0.5 mL) and *p*TsCl (106 mg, 0.55 mmol). The mixture was stirred at 25 ºC for 9 h, cooled at 0 °C, with cold water and extracted with EtOAc. Following usual work-up the resulting crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 9:1), yielding 65 mg of **53** (86%).


ppm
7.753
7.737
7.335
7.319
7.260
3.968
3.951
3.777
3.760
3.624
2.445
1.616
1.573
1.571
1.252
0.931
0.755
0.741
TsO
15
12
11
9
8
7
2
10
5
6
MeO2C
3
1
4
13
14
Chemical Formula: C23H34O5S
Exact Mass: 422.2127
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

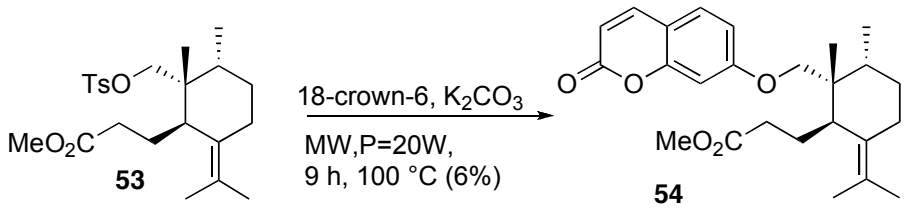

ppm
174.389
144.484
133.182
129.662
128.693
127.826
126.871
77.000
73.976
51.409
42.664
40.551
34.663
31.931
31.501
24.287
22.079
22.042
21.598
20.461
20.199
15.754
mape319c 4 (DEPT 13C)
mape319c 3 (1D 13C)
TsO
MeO2C
Chemical Formula: C23H34O5S
Exact Mass: 422.2127
ppm
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



Chemical Formula: $C_{23}H_{34}O_5S$
Molecular Weight: 422,58

53: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 30 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1735, 1456, 1362, 1176, 1098, 961, 840, 667 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 3H, Me-12), 0.93 (s, 3H, Me-15), 1.00 (dq, *J* = 4.7, 13.5 Hz, 1H, H7), 1.46-1.51 (m, 1H, H7), 1.57 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, Me-13), 1.61 (s, 3H, Me-14), 1.69-1.85 (m, 4H, 2H1+H6β+H8), 2.02-2.15 (m, 2H, H2), 2.41-2.46 (m, 1H, H6α), 2.44 (s, 3H, Me-Ts), 2.67 (dd, *J* = 3.8, 11.6 Hz, 1H, H10), 3.62 (s, 3H, Me-ester), 3.77 and 3.96 (ABquartet, *J* = 8.3 Hz, 2H, H11), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ts), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ts); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 15.7 (C12), 20.2 (C13), 20.5 (C14), 21.6 (Me-Ts), 22.0 (C1), 22.1 (C15), 24.3 (C6), 31.5 (C7), 31.9 (C2), 34.7 (C8), 40.5 (C9), 42.7 (C10), 51.4 (Me-ester), 74.0 (C11), 126.9 (C4), 127.8 (2C, Ts), 128.7 (C5), 129.7 (2C, Ts), 133.2 (Ts), 144.5 (Ts), 174.4 (C3); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 445.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{23}H_{34}O_5NaS$ *m/z* 445.2025, found 445.2030.

Completion of the synthesis of (+)-Galbanic Acid 1

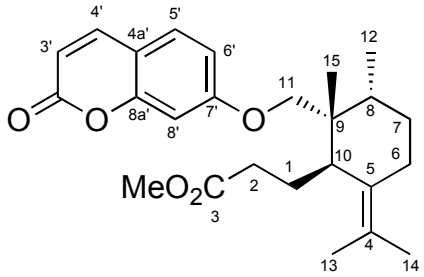


Chemical Formula: $C_{23}H_{34}O_5S$
Molecular Weight: 422,58

Chemical Formula: $C_{25}H_{32}O_5$
Molecular Weight: 412,52

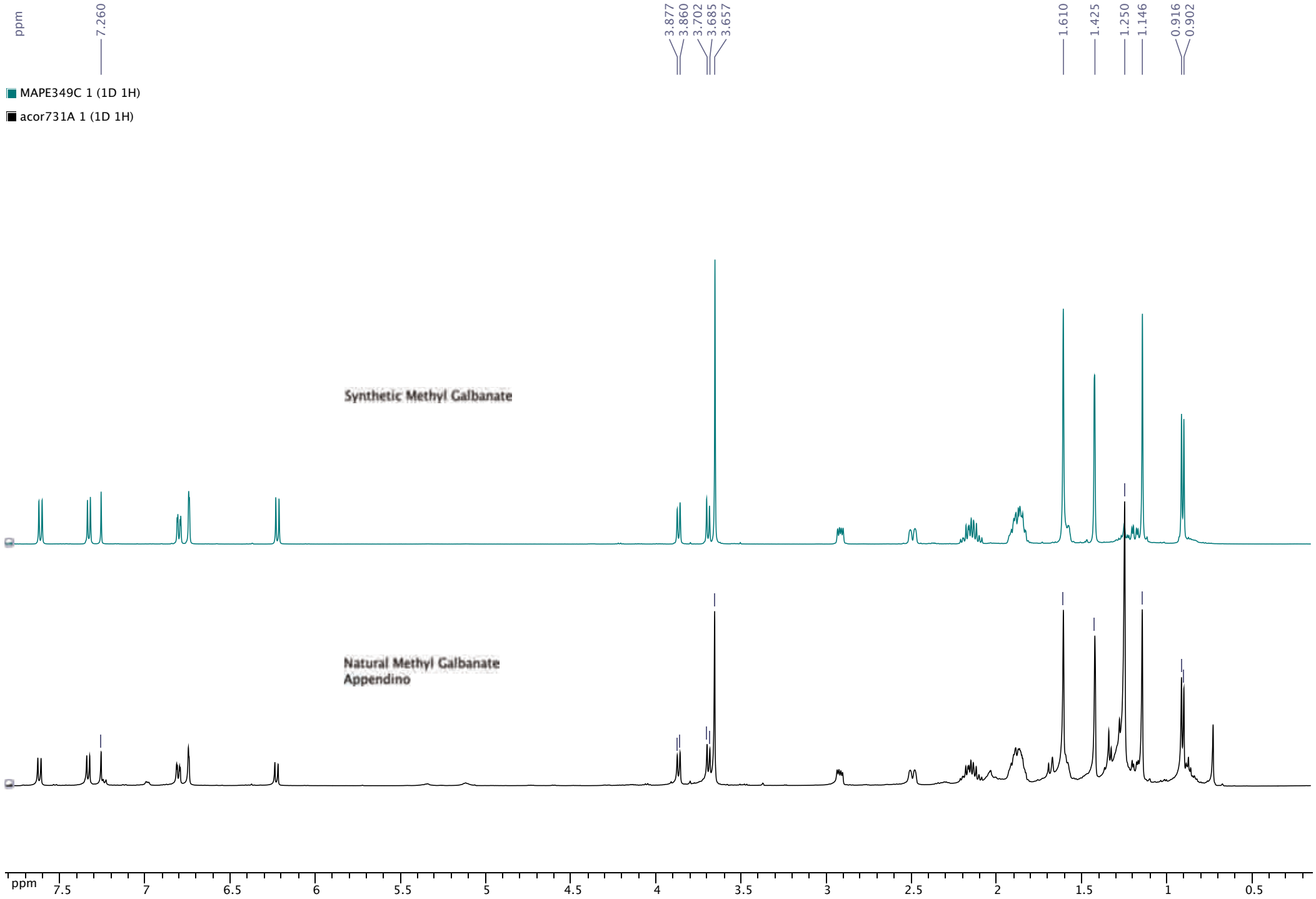
A microwave tube was charged with a suspension of umbelliferone (77 mg, 0.47 mmol), 18-crown-6 (catalytic) and K_2CO_3 (98 mg, 0.71 mmol) in DMF (1.5 mL). After stirring for 1.5 h, **53** (100 mg, 0.24 mmol) in DMF (1.5 mL) was added and the tube was inserted inside the microwave cavity. The reaction mixture was magnetically stirred for 9 h (P = 20 W, t = 100

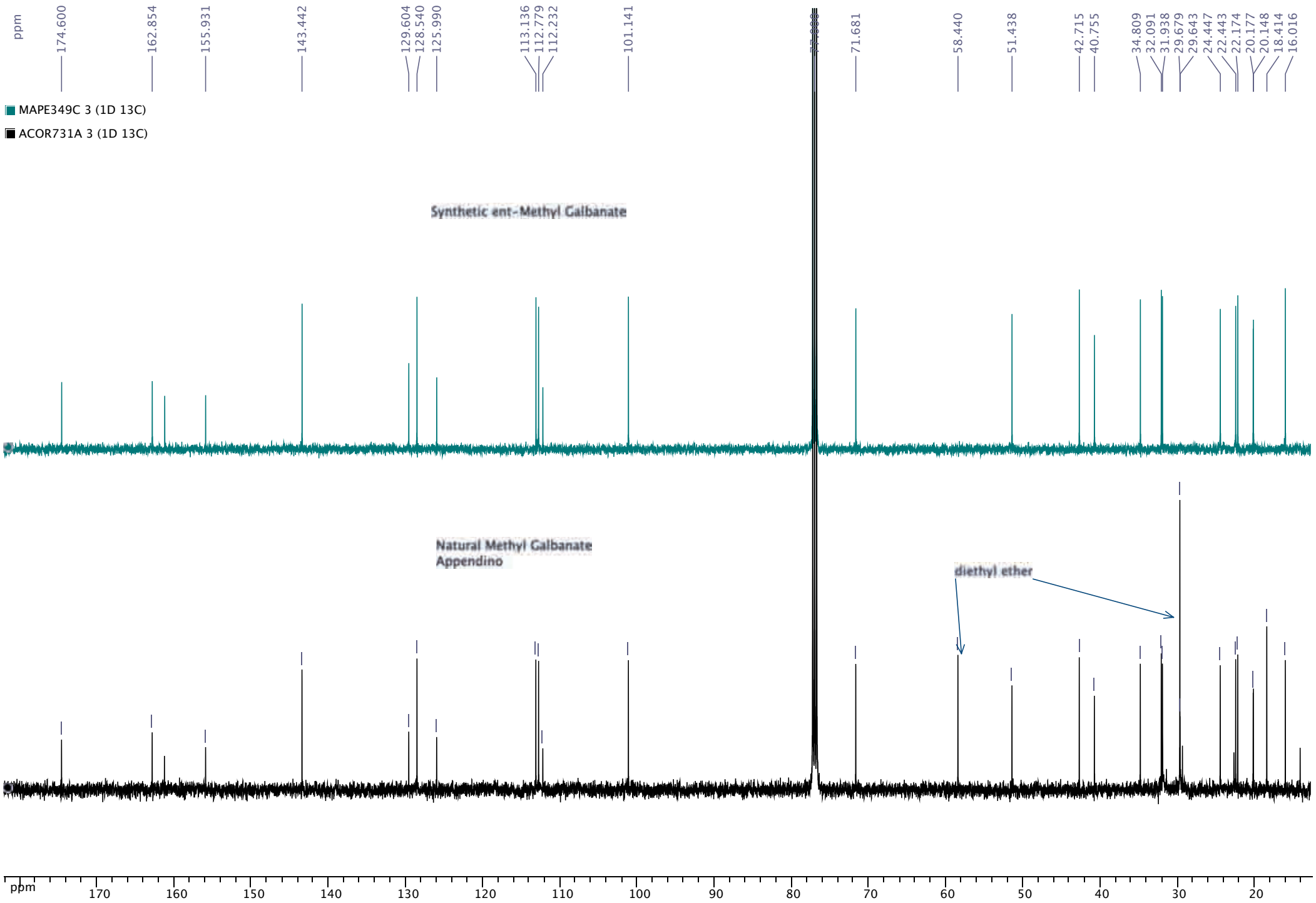
ºC). The reaction mixture was quenched with water, extracted with diethyl ether and worked up as usual. The resulting crude was purified by silica gel flash-chromatography over (heptane-EtOAc, 9:1), yielding 70 mg of starting material (70%) and 10 mg of **54** that was repurified by preparative HPLC (Column: Sunfire C18 III (4.6x150 mm), isocratic 15% H_2O, 85% CH_3CN) yielding 6 mg (6%) of pure **54**.

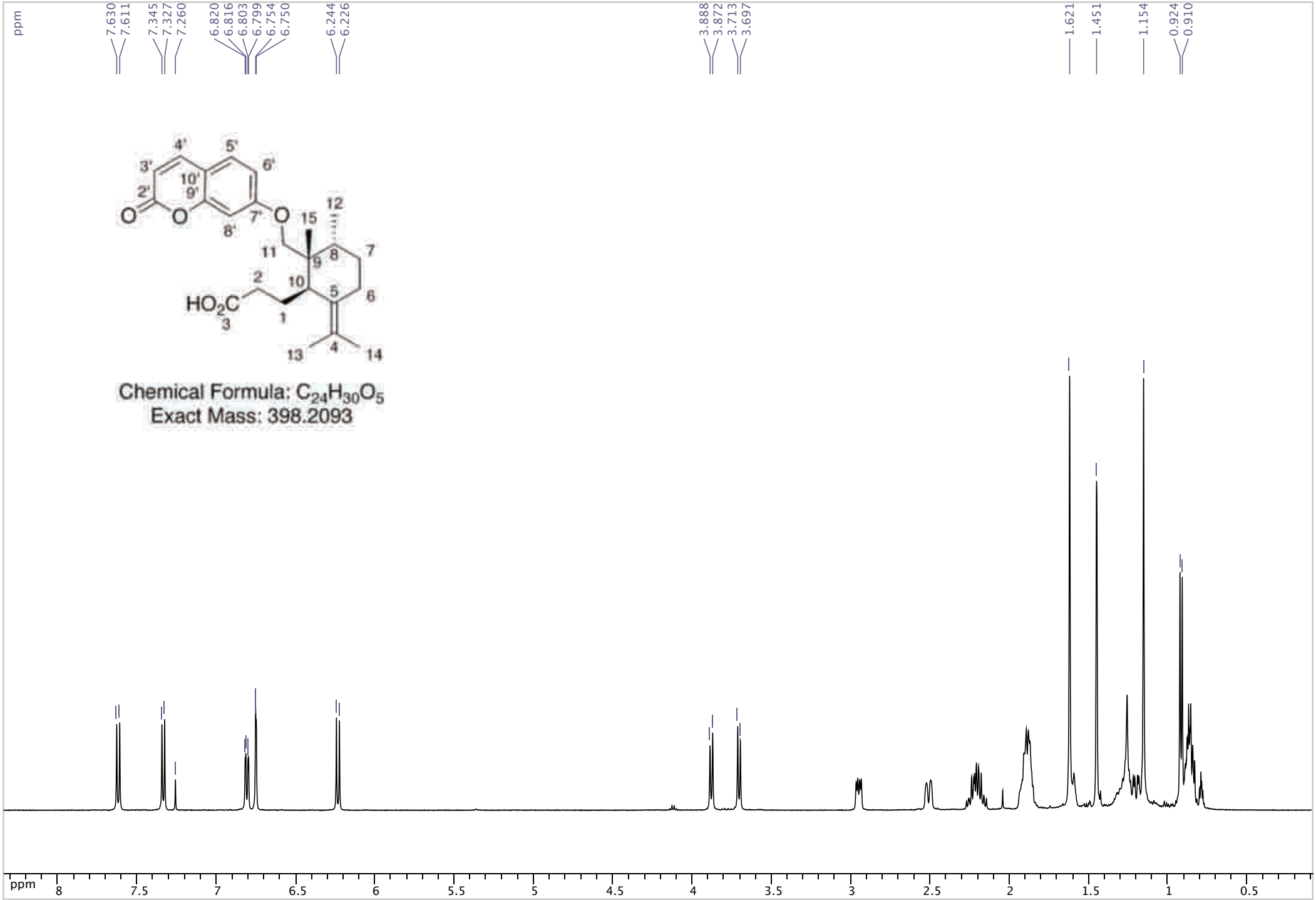


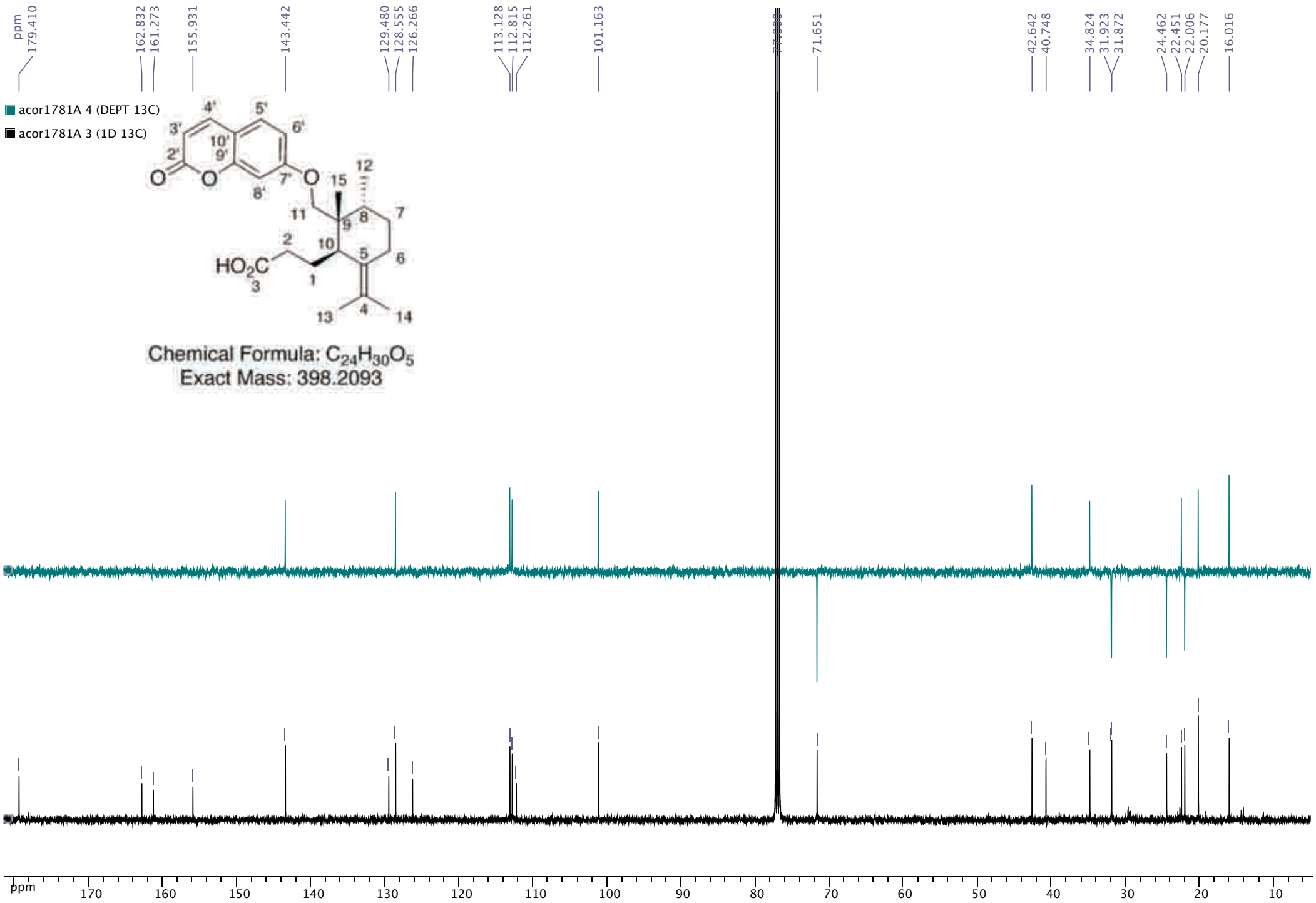
Chemical Formula: $C_{25}H_{32}O_5$
Molecular Weight: 412,52

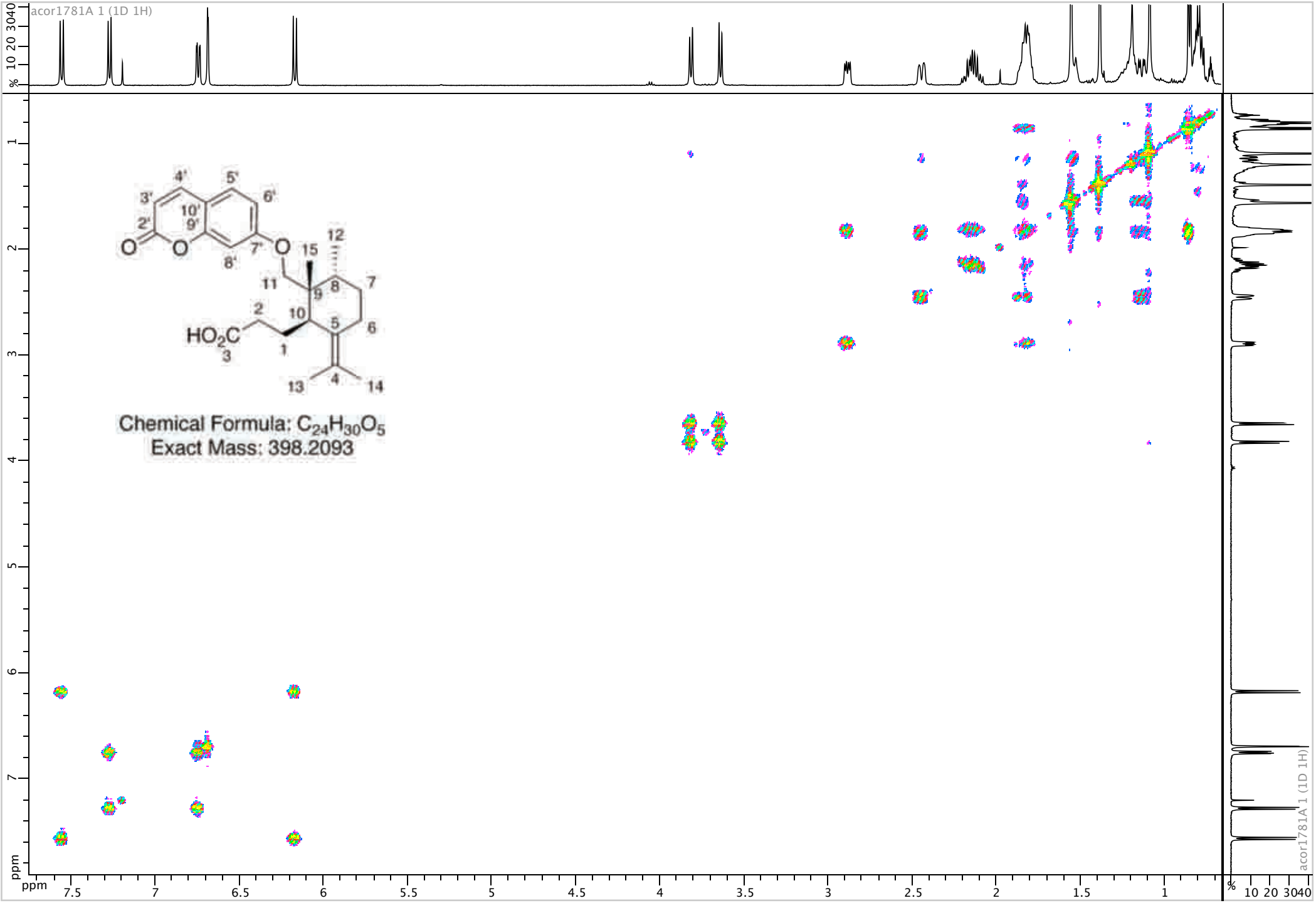
54: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 24 (*c* 0.9, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1736, 1613, 1282, 1229, 1120, 1011, 835 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.91 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 1.14 (s, 3H, Me-15), 1.15-1.23 (m, 1H, H7), 1.43 (s, 3H, Me-13), 1.57-1.61 (m, 1H, H7), 1.61 (s, 3H, Me-14), 1.83-1.93 (m, 4H, 2H1+H6β+H8), 2.12 (ddd, *J* = 7.0, 8.8, 16.4 Hz, 1H, H2), 2.18 (ddd, *J* = 5.8, 8.8, 16.4 Hz, 1H, H2), 2.50 (bd, *J* = 13.6 Hz, 1H, H6α), 2.92 (dd, *J* = 5.4, 10.4 Hz, 1H, H10), 3.65 (s, 3H, Me-ester), 3.70 and 3.87 (ABquartet, *J* = 8.5 Hz, 2H, H11), 6.23 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H6'), 6.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H9'), 6.8 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1H, H2'), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H3'), 7.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H6'); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.0 (C12), 20.1 (C13), 20.2 (C14), 22.2 (C1), 22.4 (C15), 24.4 (C6), 31.9 (C7), 32.1 (C2), 34.8 (C8), 40.7 (C9), 42.7 (C10), 51.4 (Me-ester), 71.7 (C11), 101.1 (C9'), 112.2 (C4'), 112.8 (C6'), 113.1 (C2'), 126.0 (C4), 128.5 (C3'), 130.0 (C5), 143.4 (C6'), 155.9 (C8'), 161.2 (C7'), 162.8 (C1'), 174.6 (C3); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 435.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{25}H_{32}O_5Na$ *m/z* 435.2147, found 435.2148.

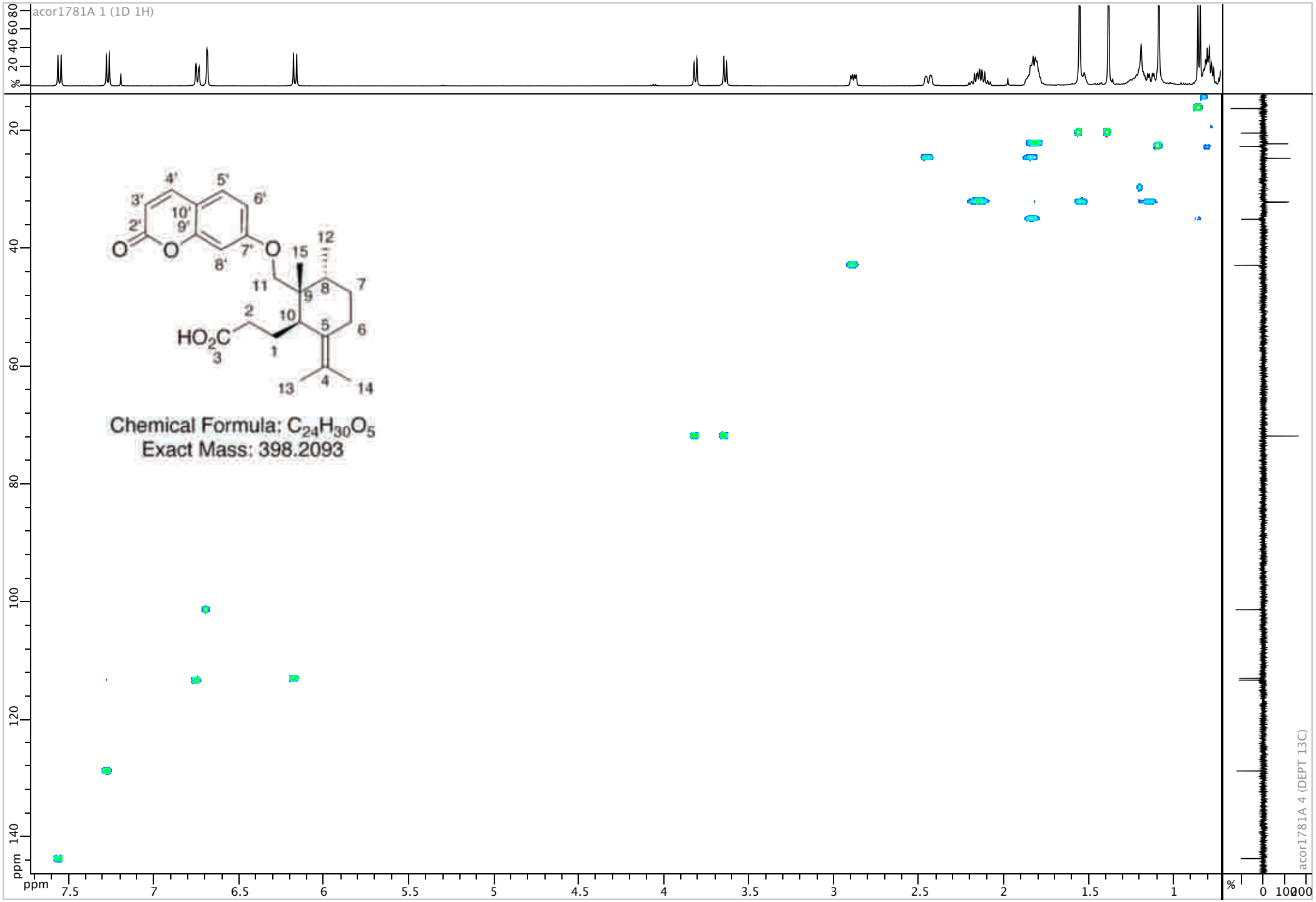

ppm
7.260
3.877
3.860
3.702
3.685
3.657
1.610
1.425
1.250
1.146
0.916
0.902
MAPE349C 1 (1D 1H)
acor731A 1 (1D 1H)
Synthetic Methyl Galbanate
Natural Methyl Galbanate
Appendino
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

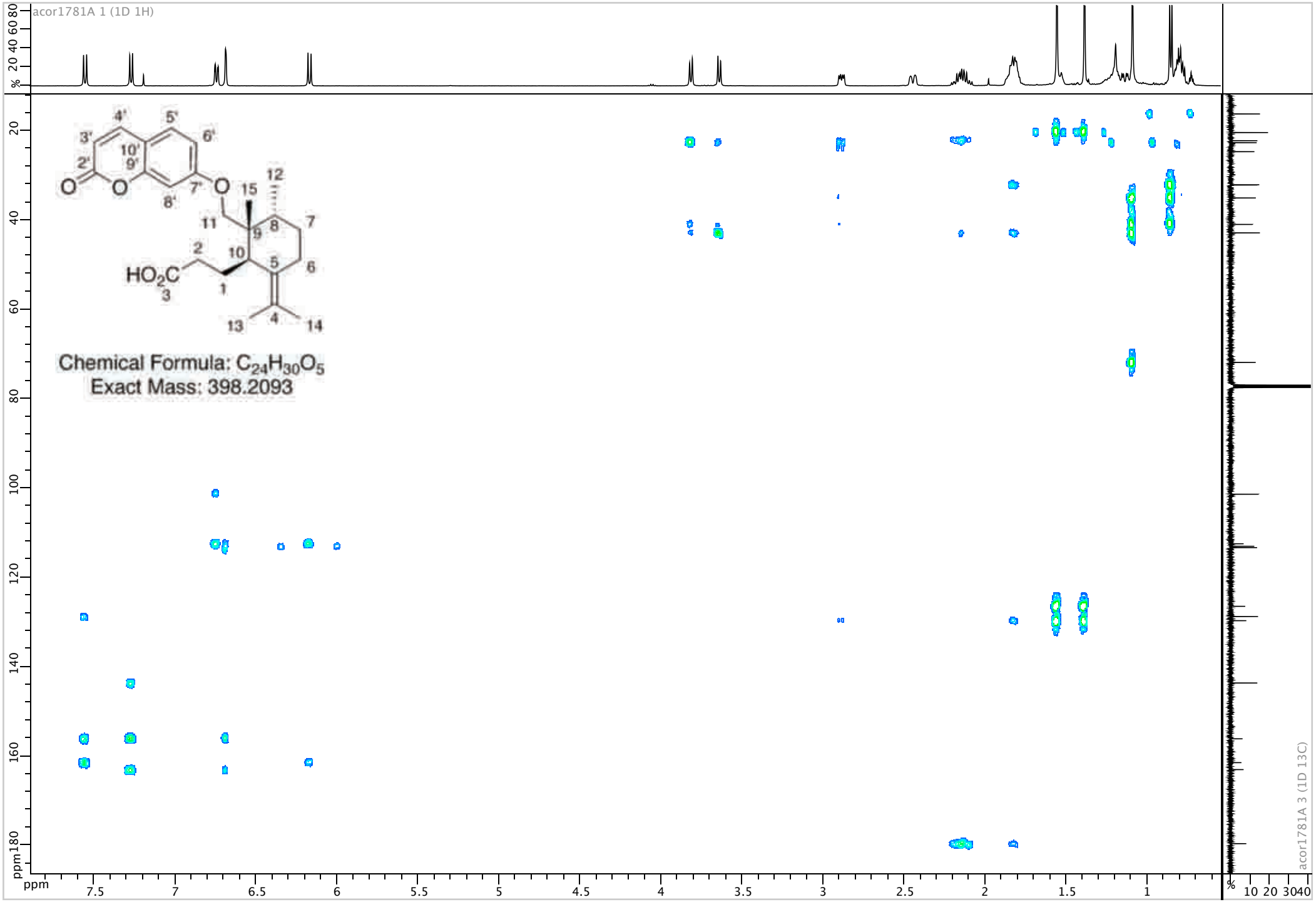

ppm
174.600
162.854
155.931
143.442
129.604
128.540
125.990
113.136
112.779
112.232
101.141
77.000
71.681
58.440
51.438
42.715
40.755
34.809
32.091
31.938
29.679
29.643
24.447
22.443
22.174
20.177
20.148
18.414
16.016
MAPE349C 3 (1D 13C)
ACOR731A 3 (1D 13C)
Synthetic ent-Methyl Galbanate
Natural Methyl Galbanate
Appendino
diethyl ether
ppm
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20

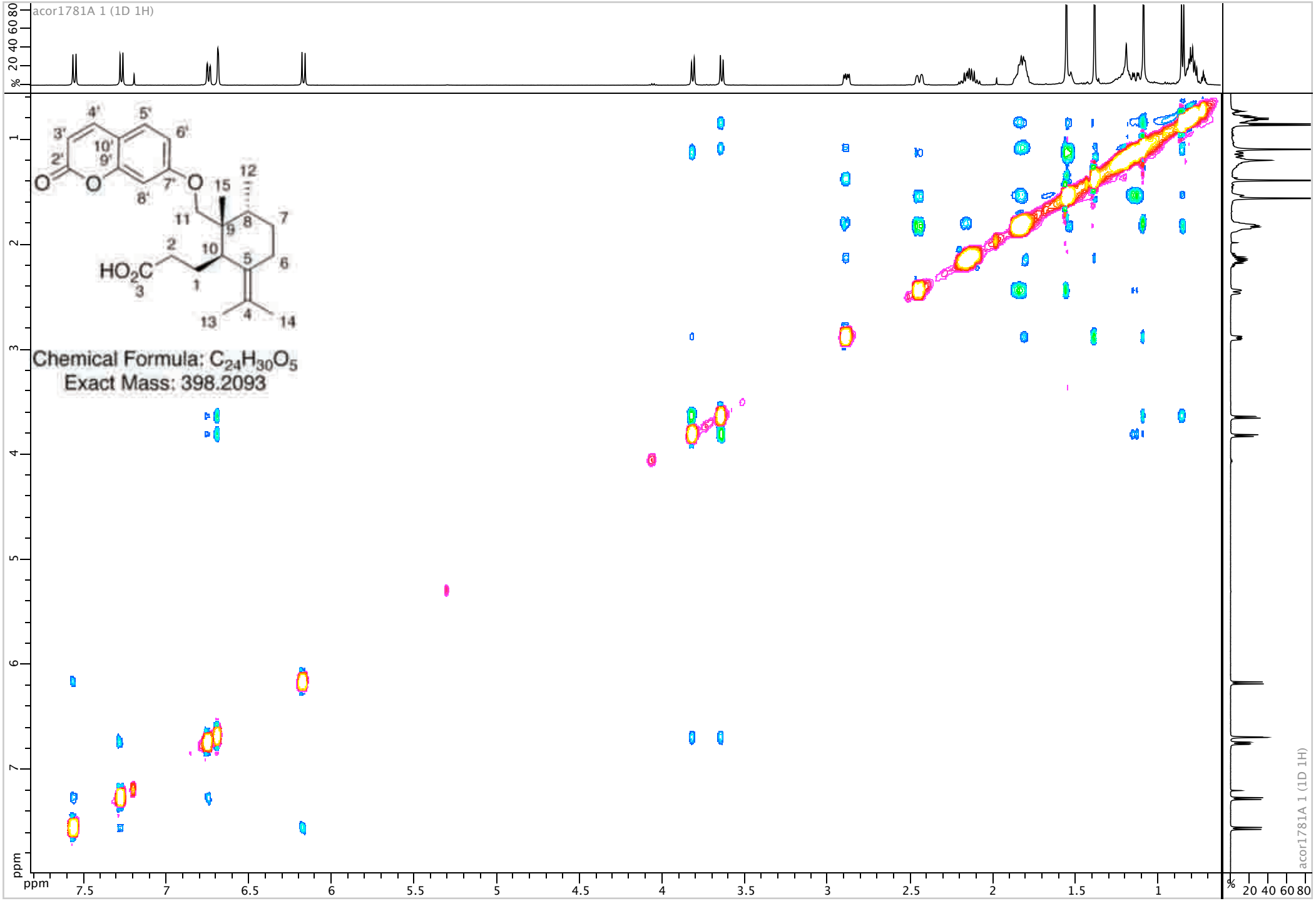

ppm
7.630
7.611
7.345
7.327
7.260
6.820
6.816
6.803
6.799
6.754
6.750
6.244
6.226
3.888
3.872
3.713
3.697
1.621
1.451
1.154
0.924
0.910
Chemical Formula: $C_{24}H_{30}O_5$
Exact Mass: 398.2093
ppm
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

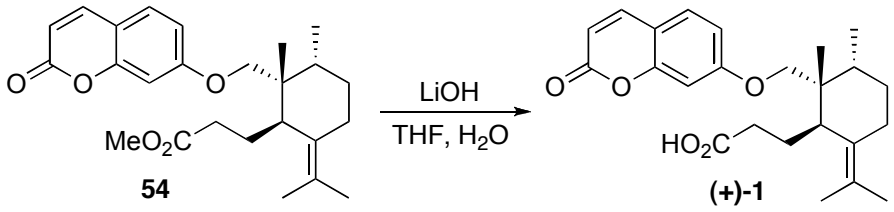

ppm
179.410
162.832
161.273
155.931
143.442
129.480
128.555
126.266
113.128
112.815
112.261
101.163
77.000
71.651
42.642
40.748
34.824
31.923
31.872
24.462
22.451
22.006
20.177
16.016
acor1781A 4 (DEPT 13C)
acor1781A 3 (1D 13C)
Chemical Formula: $C_{24}H_{30}O_5$
Exact Mass: 398.2093
ppm
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10


acor1781A 1 (1D 1H)
Chemical Formula: $C_{24}H_{30}O_5$
Exact Mass: 398.2093
ppm
%
acor1781A 1 (1D 1H)


acor1781A 1 (1D 1H)
acor1781A 4 (DEPT 13C)
Chemical Formula: $C_{24}H_{30}O_5$
Exact Mass: 398.2093
ppm
%


acor1781A 1 (1D 1H)
acor1781A 3 (1D 13C)
Chemical Formula: $C_{24}H_{30}O_5$
Exact Mass: 398.2093
ppm
%

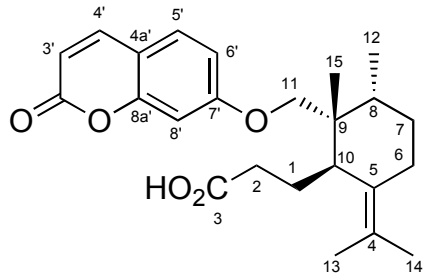

acor1781A 1 (1D 1H)
Chemical Formula: C24H30O5
Exact Mass: 398.2093
ppm
%
acor1781A 1 (1D 1H)



Chemical Formula: $C_{25}H_{32}O_5$
Molecular Weight: 412,52

Chemical Formula: $C_{24}H_{30}O_5$
Exact Mass: 398,21

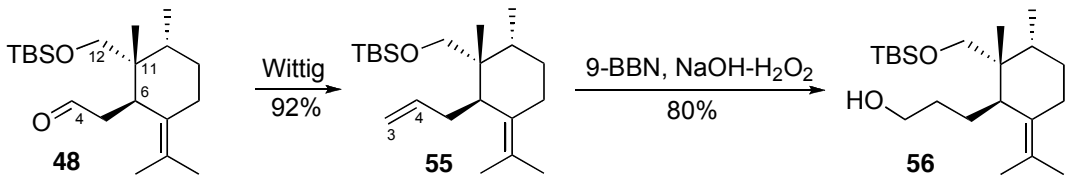
To a solution of (+)-methyl galbanate **54** (5 mg. 0.012 mmol) in THF/H_2O (0.5 mL/0.1 mL) was added LiOH (1.5 mg, 0.061 mmol). After stirring for 24 h, the reaction was acidified to pH=2 with HCl 1N, extracted 5 times with EtOAc and worked up as usual. The crude was purified by silica gel column chromatography (heptane:EtOAc, 1:1), yielding 3 mg (67%) of (+)-galbanic acid **1**.



Chemical Formula: $C_{24}H_{30}O_5$
Exact Mass: 398,21

White foam; Mp: 92-94 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 26 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3200 (broad), 1730, 1706, 1613, 1508, 1454, 1404, 1353, 1280, 1231, 1199, 1122, 1010, 835 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 1.16 (s, 3H, Me-15), 1.18-1.22 (m, 1H, H7), 1.45 (br s, 3H, Me-13), 1.58-1.62 (m, 1H, H7), 1.62 (br s, 3H, Me-14), 1.85-1.93 (m, 4H, 2H1+H6β+H8), 2.18 (ddd, *J* = 6.1, 9.0, 16.3 Hz, 1H, H2), 2.24 (ddd, *J* = 6.1, 9.0, 16.3 Hz, 1H, H2), 2.51 (br d, *J* = 13.8 Hz, 1H, H6α), 2.95 (dd, *J* = 5.0, 11.3 Hz, 1H, H10), 3.70 and 3.88 (ABquartet, *J* = 8.2 Hz, 2H, H11), 6.24 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H6'), 6.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H9'), 6.81 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1H, H2'), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H3'), 7.62 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H6'); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.0 (C12), 20.2 (2C, C13+14), 22.0 (C1), 22.4 (C15), 24.5 (C6), 31.9 (C7), 32.0 (C2), 34.8 (C8), 40.7 (C9), 42.6 (C10), 71.6 (C11), 101.2 (C9'), 112.3 (C4'), 112.8 (C6'), 113.1 (C2'), 126.3 (C4), 128.5 (C3'), 129.5 (C5), 143.4 (C6'), 155.9 (C8'), 161.3 (C7'), 162.8 (C1'), 179.4 (C3); ESIMS (MeOH+ CH_2Cl_2): 421.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{24}H_{30}O_5Na$ *m/z* 421.1991, found 421.1976.

Analog synthesis: "DTS" concept – Total synthesis of homogalbanic acid

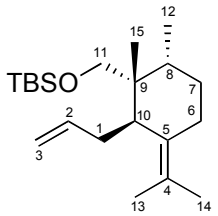


Chemical Formula: $C_{20}H_{38}O_2Si$
Molecular Weight: 338,60

Chemical Formula: $C_{21}H_{40}OSi$
Molecular Weight: 336,63

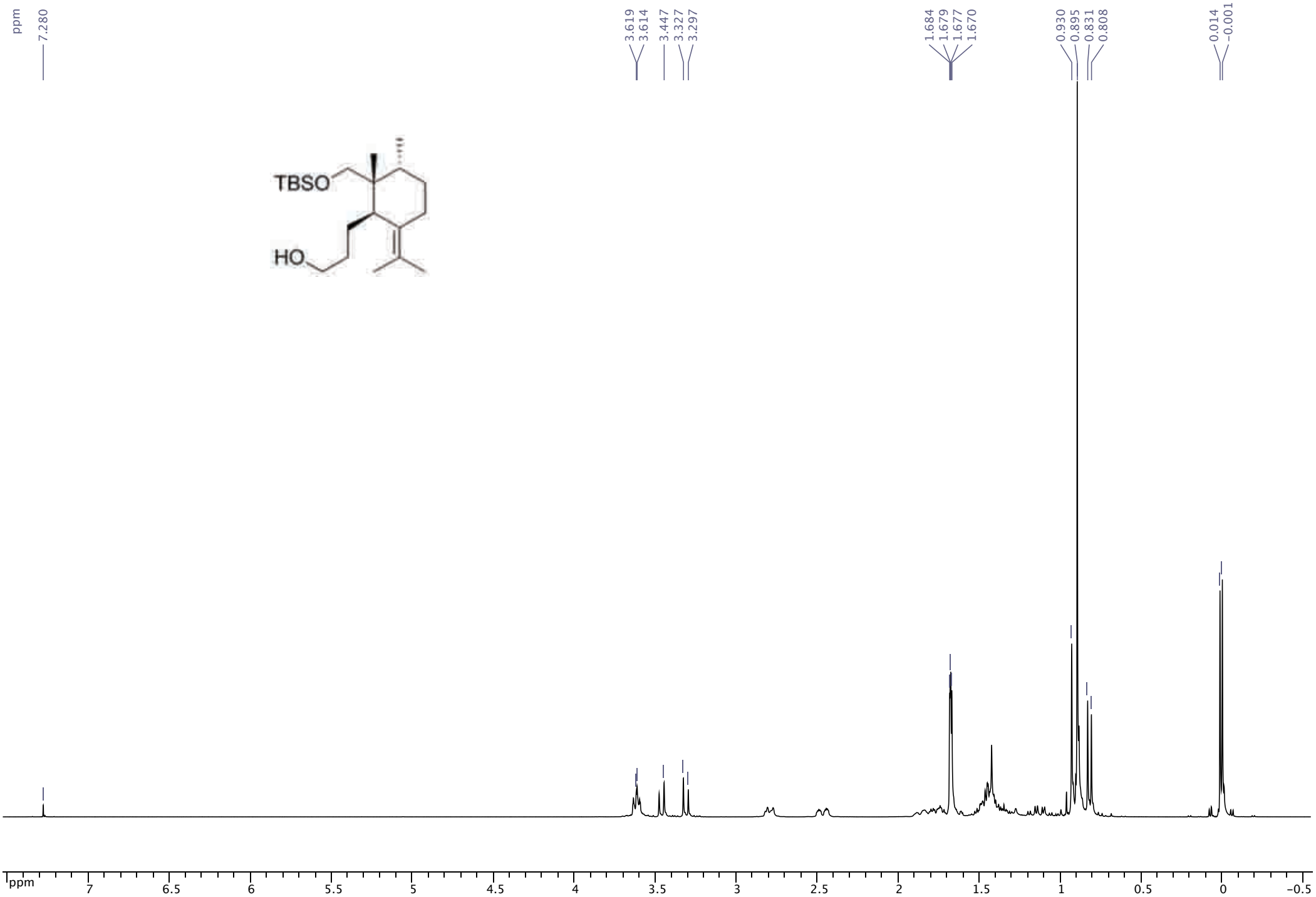
Chemical Formula: $C_{21}H_{42}O_2Si$
Molecular Weight: 354,64

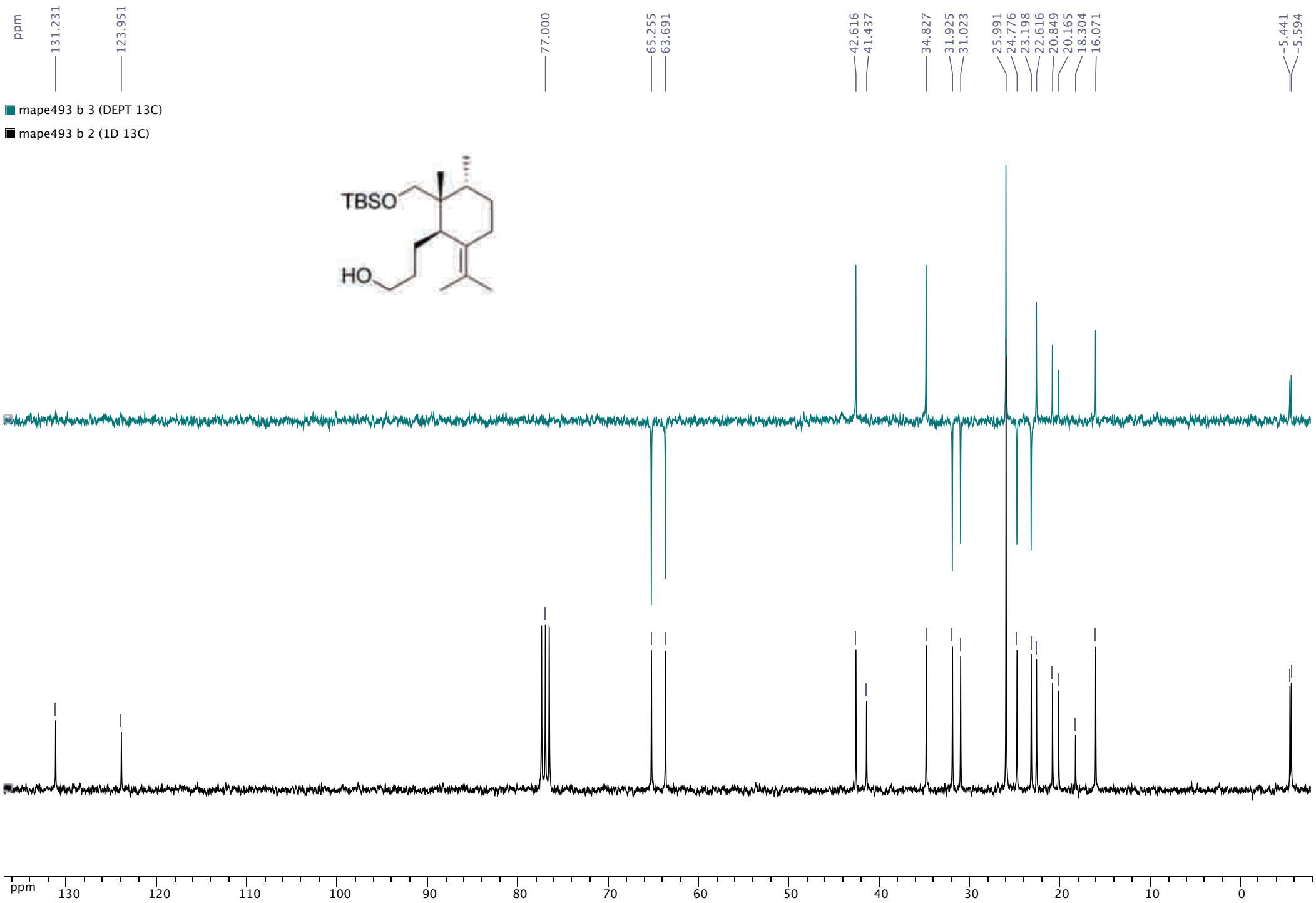
A solution of potassium *tert*-butoxide (1.82 g, 16.25 mmol) in 20 mL of dry toluene was stirred under argon at room temperature as methyltriphenylphosphonium bromide (6.97 g, 19.52 mmol) was added. The resulting bright yellow solution was stirred for 1 h, cooled to 0 °C before **48** (2.2 g, 6.50 mmol) was added in dry toluene (20 mL). The ice bath was removed and the solution was stirred at 25 °C while the reaction progress was monitored by TLC. After TLC analysis indicated consumption of the starting aldehyde (1 h), the reaction mixture was diluted with pentane and worked up as usual. Rapid filtration on silica gel with heptane as eluent afforded 2.01 g (92%) of the desired compound **55**.



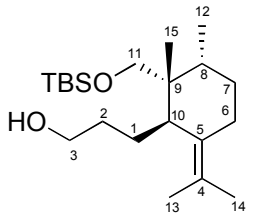
Chemical Formula: $C_{21}H_{40}OSi$
Molecular Weight: 336,63

55: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 60 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1462, 1254, 1097, 905, 836, 774 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = –0.01 (s, 3H, TBS), 0.00 (s, 3H, TBS), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-12), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.92 (s, 3H, Me-15), 1.12 (qd, *J* = 4.5, 13.4 Hz, 1H, H7), 1.46 (m, 1H, H7), 1.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, Me-13), 1.65 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H, Me-14), 1.73 (m, 1H, H8), 1.85 (bt, *J* = 13.7 Hz, 1H, H6β), 2.18 (m, 2H, H1), 2.47 (dt, *J* = 2.1, 13.9 Hz, 1H, H6α), 2.88 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H, H10), 3.30 and 3.44 (ABquartet, *J* = 9.0 Hz, 2H, H11), 4.83 (dq, *J* = 1.1, 10.0 Hz, 1H, H3-*Z*), 4.93 (dq, *J* = 1.3, 16.9 Hz, 1H, H3-*E*), 5.63 (m, 1H, H2); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = –5.6 (TBS), –5.4 (TBS), 16.1 (C12), 18.3 (TBS), 20.1 (C14), 20.8 (C13), 22.5 (C15), 24.9 (C6), 26.0 (3C, TBS), 31.9 (C7), 32.0 (C1), 34.8 (C8), 41.3 (C9), 42.9 (C10), 65.2 (C11), 114.8 (C3), 123.8 (C4), 130.7 (C5), 138.7 (C2); IE (50eV): 295.4, 279.3, 191.3, 163.2, 121.2, 107.2, 89.1.


ppm
7.280
3.619
3.614
3.447
3.327
3.297
1.684
1.679
1.677
1.670
0.930
0.895
0.831
0.808
0.014
-0.001
TBSO
HO
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5

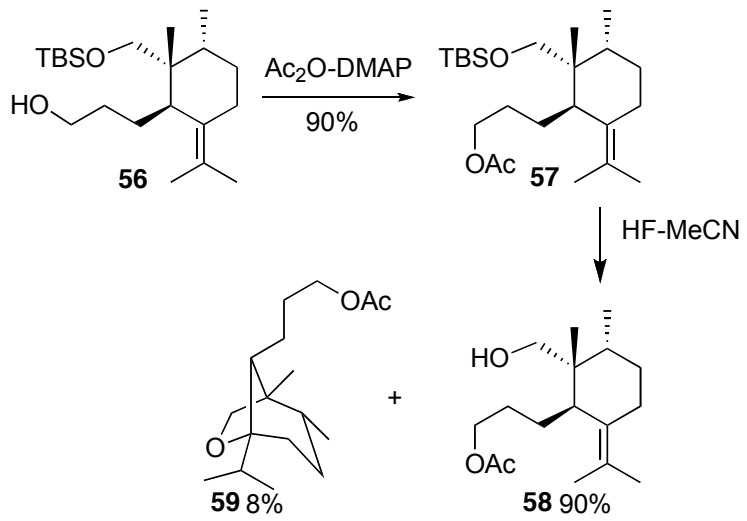

ppm
131.231
123.951
77.000
65.255
63.691
42.616
41.437
34.827
31.925
31.023
25.991
24.776
23.198
22.616
20.849
20.165
18.304
16.071
-5.441
-5.594
mape493 b 3 (DEPT 13C)
mape493 b 2 (1D 13C)
TBSO
HO
ppm
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

To a solution cooled at 0 ºC, containing the alkene **55** (2.2 g, 6.55 mmol) in THF (22 mL) under argon, was added a solution of 9-BBN (0.5 M in THF, 39 mL, 19.6 mmol), and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 3 h. After cooling the mixture to 0 ºC, ethanol (29.7 mL) and a solution of 6N NaOH (8 mL) were added followed by the addition of 30% H_2O_2 (30%, 4.4 mL). The mixture was left under stirring at 25 °C for 1 h. The mixture was then extracted with EtOAc and the organic layer was worked up as usual to give, after silica gel flash chromatography (heptane-EtOAc, 95:5), the desired alcohol **56** (1.9 g, 80%).

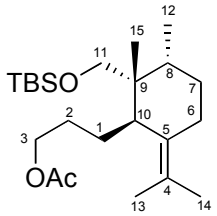


Chemical Formula: $C_{21}H_{42}O_2Si$
Molecular Weight: 354,64

56: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 49 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3320, 1471, 1462, 1387, 1360, 1255, 1096, 1060, 1023, 1005, 849, 835, 772, cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = –0.02 (s, 3H, TBS), 0.00 (s, 3H, TBS), 0.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.91 (s, 3H, Me-15), 1.11 (qd, *J* = 4.7, 13.2 Hz, 1H, H7), 1.30-1.50 (m, 5H, 2H2+2H1+H7), 1.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, Me-13), 1.66 (s, 3H, Me-14), 1.74 (m, 1H, H8), 1.82 (bt, *J* = 13.2 Hz, 1H, H6β), 2.45 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H6α), 2.80 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, H10), 3.30 and 3.44 (ABquartet, *J* = 9.1 Hz, 2H, H11), 3.60 (m, 2H, H3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.6 (TBS), –5.4 (TBS), 16.0 (C12), 18.3 (TBS), 20.2 (C14), 20.8 (C13), 22.6 (C15), 23.2 (C1), 24.8 (C6), 26.0 (3C, TBS), 31.0 (C2), 31.9 (C7), 34.8 (C8), 41.4 (C9), 42.6 (C10), 63.7 (C3), 65.2 (C11), 123.9 (C4), 131.2 (C5); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 377.3 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{21}H2_2O_2NaSi$ *m/z* 377.2852, found 377.2852.

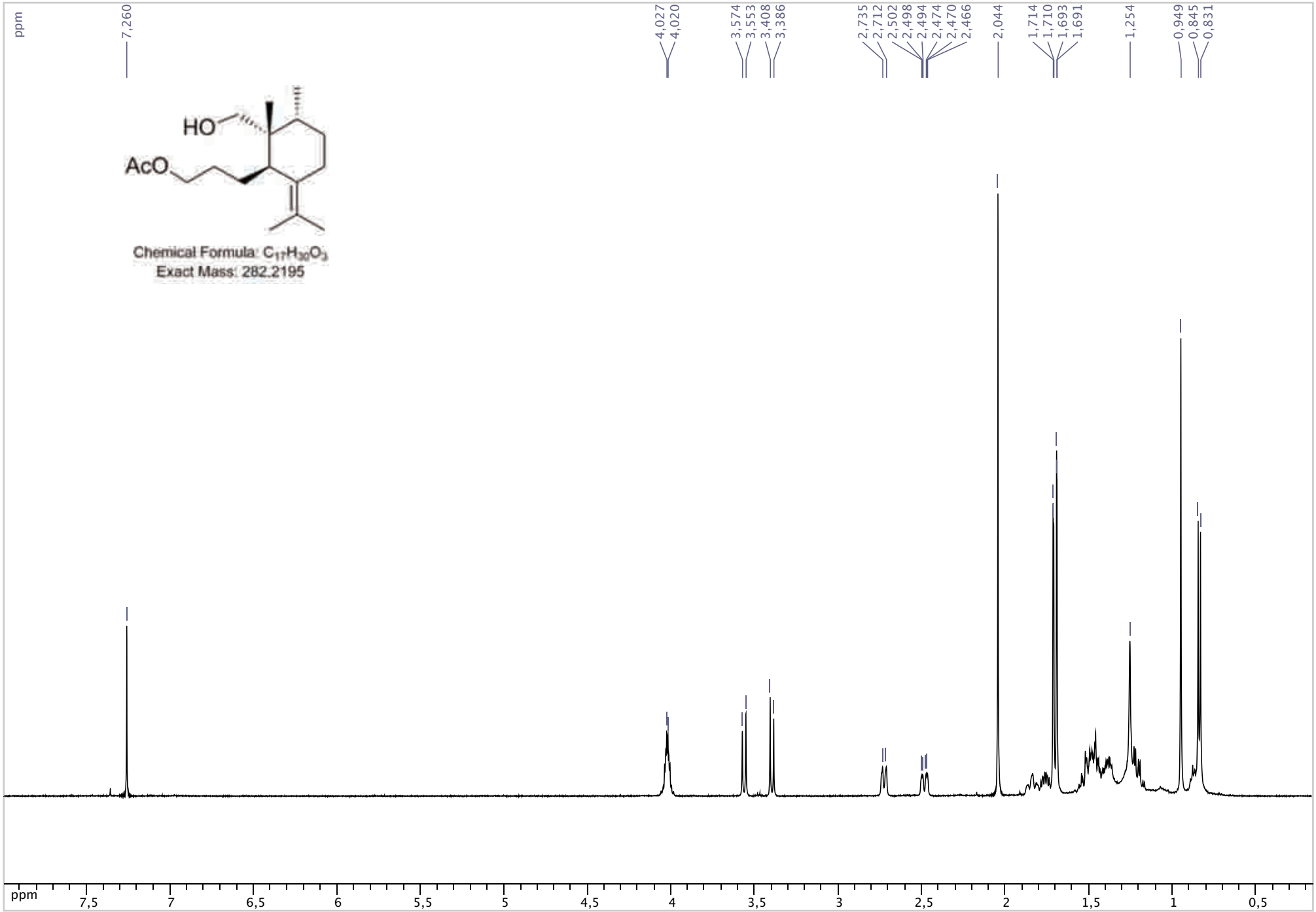


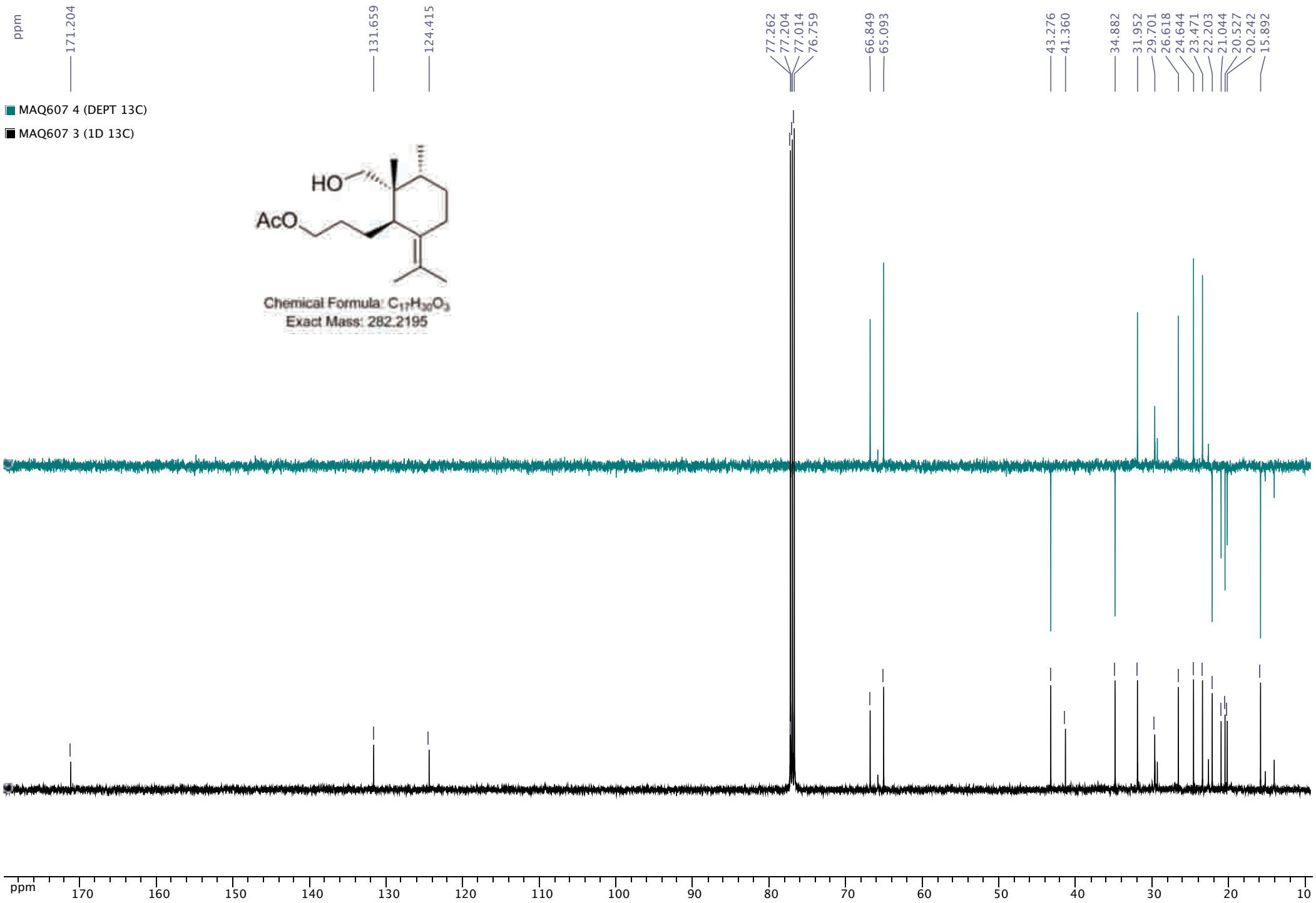
Acetic anhydride (2.3 mL, 25.4 mmol) was added to a stirring mixture of **56** (900 mg, 2.54 mmol) and DMAP (cat.) in pyridine (8 ml) at 0 °C under argon. After 1 h, the mixture was diluted with CH_2Cl_2, washed with dilute hydrochloric acid, aq. $NaHCO_3$, and worked up as usual. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 1:1) to give 905 mg (90%) of **57**.

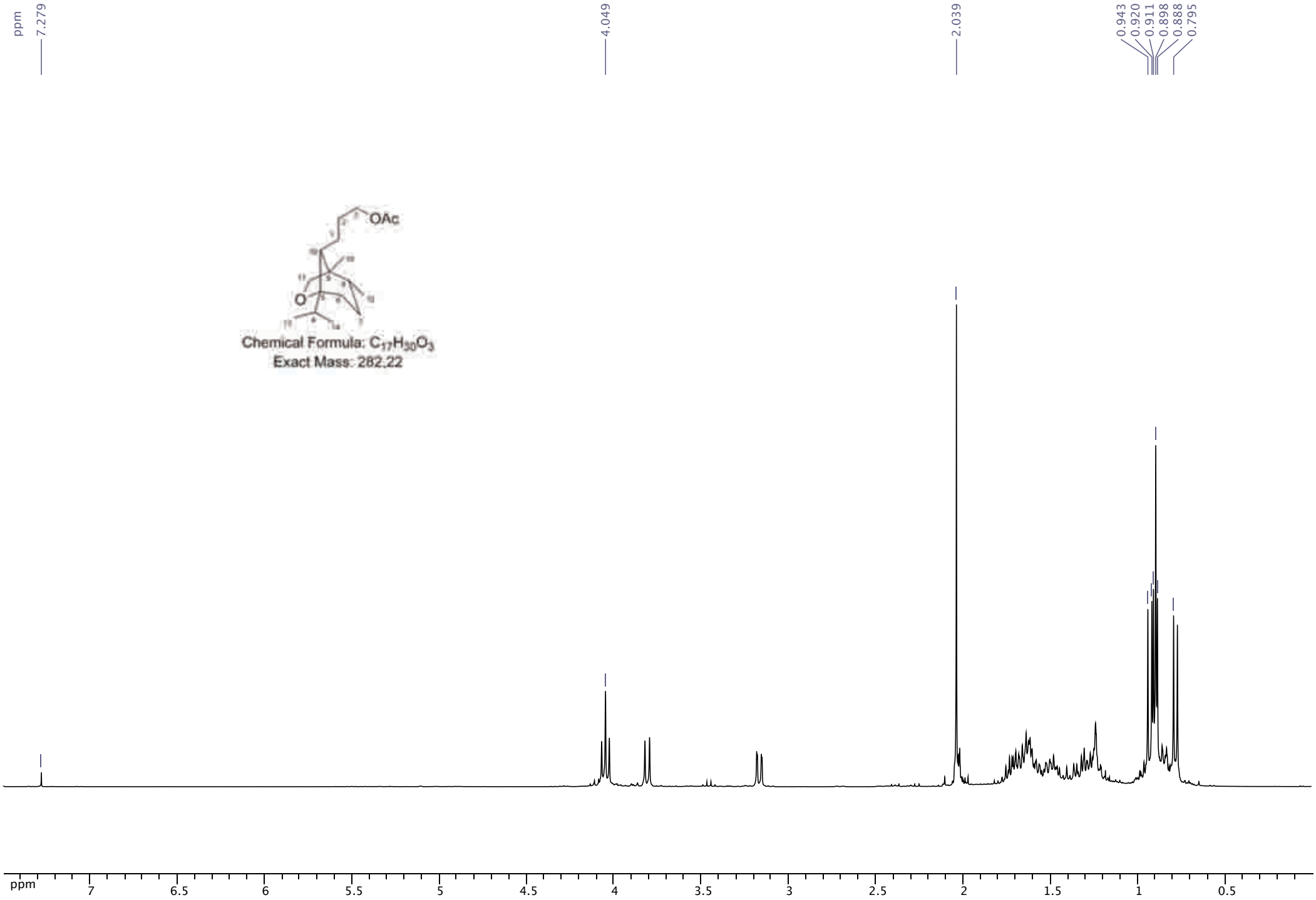


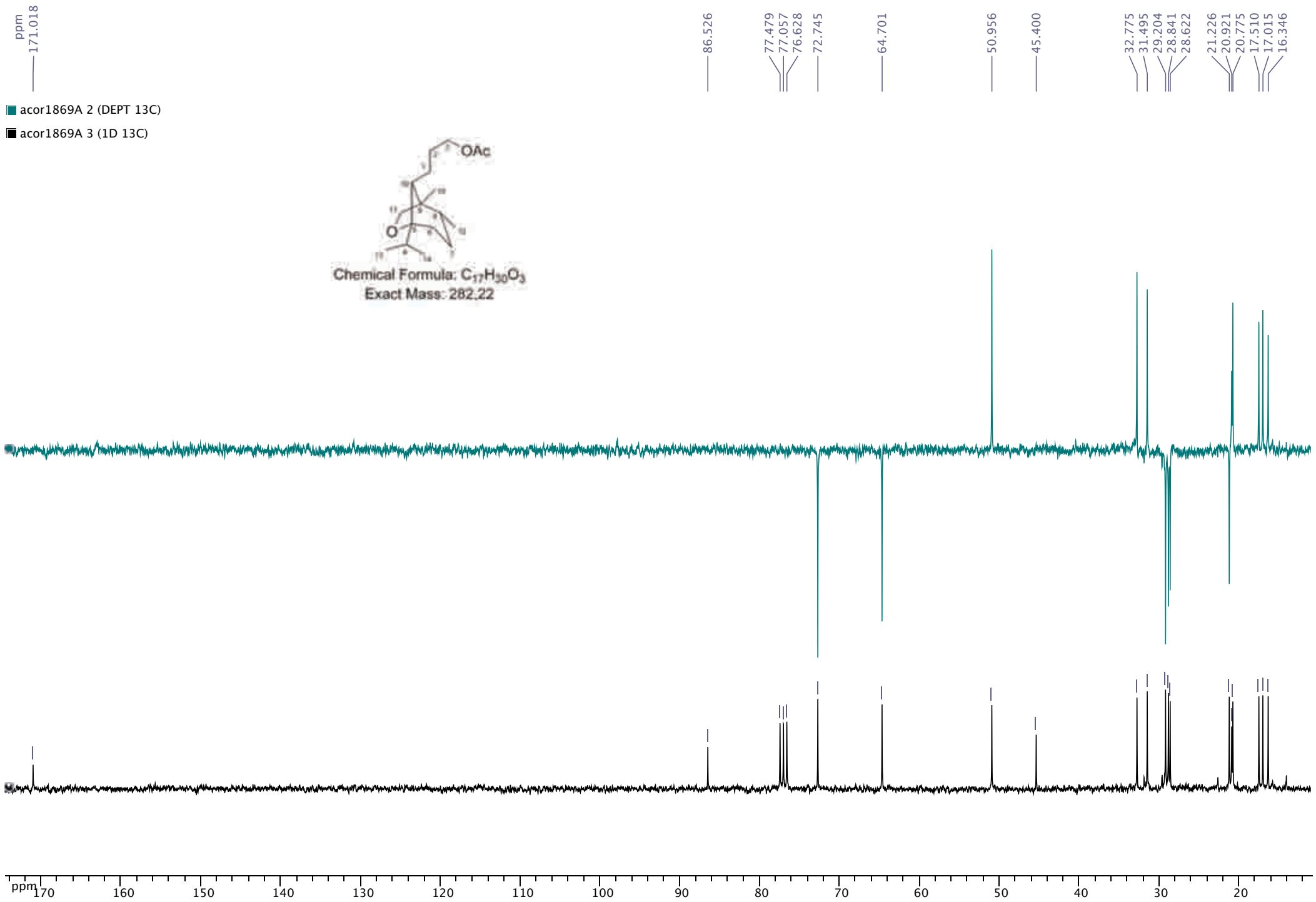
Chemical Formula: $C_{23}H_{44}O_3Si$
Molecular Weight: 396,68

57: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 36 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1743, 1365, 1453, 1363, 1243, 1097, 836 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = –0.02 (s, 3H, TBS), –0.01 (s, 3H, TBS), 0.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-12), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.91 (s, 3H, Me-15), 1.11 (dt, *J* = 5.0, 13.3 Hz, 1H, H7), 1.33-1.51 (m, 5H, 2H2+2H1+H7), 1.65 (s, 3H, Me-13), 1.67 (s, 3H, Me-14), 1.72 (dddd, *J* = 4.0, 7.2, 9.2, 16.2 Hz, 1H, H8), 1.81 (dd, *J* = 12.9, 15.6 Hz, 1H, H6β), 2.04 (s, 3H, Ac), 2.45 (ddd, *J* = 2.3, 4.6, 14.0 Hz, 1H, H6α), 2.78 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H10), 3.30 and 3.44 (ABquartet, *J* = 9.1 Hz, 2H, H11), 3.98-4.06 (m, 2H, H3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.6 (TBS), –5.4 (TBS), 16.1 (C12), 18.3 (TBS), 20.2 (C14), 20.9 (C13), 21.0 (Ac), 22.6 (C15), 23.4 (C1), 24.7 (C6), 26.0 (3C, TBS), 26.8 (C2), 31.9 (C7), 34.8 (C8), 41.4 (C9), 42.5 (C10), 65.2 (C3), 65.3 (C11), 124.2 (C4), 131.0 (C5), 171.2 (Ac); ESIMS


ppm
7,260
4,027
4,020
3,574
3,553
3,408
3,386
2,735
2,712
2,502
2,498
2,494
2,474
2,470
2,466
2,044
1,714
1,710
1,693
1,691
1,254
0,949
0,845
0,831
HO
AcO
Chemical Formula: C17H30O3
Exact Mass: 282.2195
ppm
7,5
7
6,5
6
5,5
5
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5

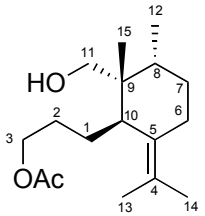

ppm
171.204
131.659
124.415
77.262
77.204
77.014
76.759
66.849
65.093
43.276
41.360
34.882
31.952
29.701
26.618
24.644
23.471
22.203
21.044
20.527
20.242
15.892
MAQ607 4 (DEPT 13C)
MAQ607 3 (1D 13C)
HO
AcO
Chemical Formula: C17H30O3
Exact Mass: 282.2195
ppm
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10


ppm
7.279
4.049
2.039
0.943
0.920
0.911
0.898
0.888
0.795
OAc
O
Chemical Formula: C17H30O3
Exact Mass: 282.22
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
171.018
86.526
77.479
77.057
76.628
72.745
64.701
50.956
45.400
32.775
31.495
29.204
28.841
28.622
21.226
20.921
20.775
17.510
17.015
16.346
acor1869A 2 (DEPT 13C)
acor1869A 3 (1D 13C)
OAc
O
Chemical Formula: C17H30O3
Exact Mass: 282.22
ppm
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20

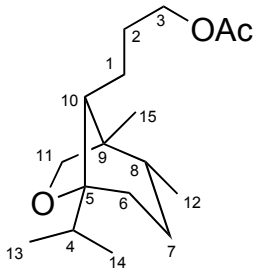
($MeOH+CH_2Cl_2$): 419.3 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{23}H2_4O_3SiNa$ *m/z* 419.2957, found 419.2966.

To a solution of silyl ether **57** (280 mg, 0.71 mmol) in CH_3CN (1.5 mL) was added HF (5% in CH_3CN, 1.5 mL) and the solution was stirred for 2h at 25 °C. The reaction was quenched with saturated aq. $NaHCO_3$, stirred for 20 min, the mixture was extracted with EtOAc and worked up as usual. The resulting crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 4:1), yielding 180 mg of the C12-unprotected alcohol **58** (90%) along with 16 mg (8%) of bicyclic ether **59**.



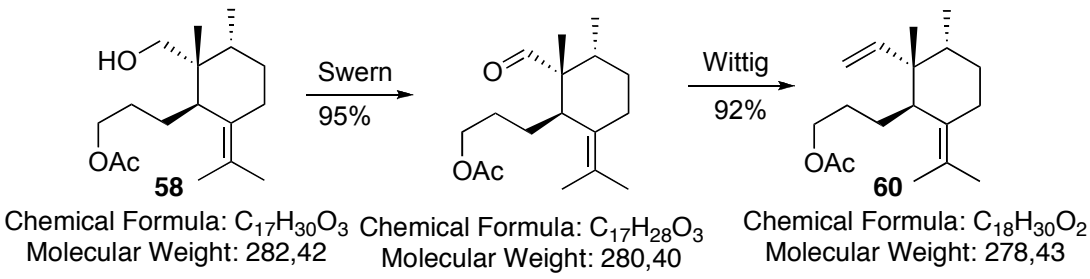
Chemical Formula: $C_{17}H_{30}O_3$
Molecular Weight: 282,42

58: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 40 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3475, 1741, 1455, 1365, 1242, 1040, 1012 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, Me-12), 0.95 (s, 3H, Me-15), 1.17-1.23 (m, 1H, H7), 1.36-1.42 (m, 1H, H2), 1.44-1.58 (m, 4H, H2+2H1+H7), 1.69 (s, 3H, Me-14), 1.71 (s, 3H, Me-13), 1.76 (dddd, *J* = 4.0, 7.2, 9.2, 16.2 Hz, 1H, H8), 1.84 (dd, *J* = 12.9, 15.6 Hz, 1H, H6β), 2.04 (s, 3H, Ac), 2.49 (ddd, *J* = 2.3, 4.6, 14.0 Hz, 1H, H6α), 2.73 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H10), 3.39 and 3.56 (ABquartet, *J* = 10.7 Hz, 2H, H11), 3.99-4.06 (m, 2H, H3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 15.9 (C12), 20.2 (C14), 20.5 (C13), 21.0 (Ac), 22.2 (C15), 23.5 (C1), 24.6 (C6), 26.6 (C2), 31.9 (C7), 34.9 (C8), 41.3 (C9), 43.3 (C10), 65.1 (C3), 66.8 (C11), 124.4 (C4), 131.6 (C5), 171.2 (Ac); ESIMS (MeOH+DCM): 305.2 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{17}H_{30}O_3Na$ *m/z* 305.2093, found 305.2088.



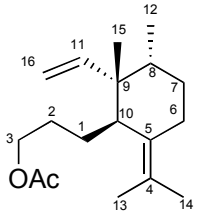
Chemical Formula: $C_{17}H_{30}O_3$
Exact Mass: 282,22

59: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = –18 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1739, 1454, 1382, 1364, 1233, 1019, 963, 927, 888 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, Me-12), 0.88 (s, 3H, Me-15), 0.89 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H, Me-13 or 14), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me-13 or 14), 1.19-1.29 (m, 2H, H1+6), 1.34 (td, , *J* = 5.4, 12.6 Hz, 1H, H7), 1.44-1.51 (m, 2H, H1+6), 1.55-1.58 (m, 1H, H7), 1.59-1.65 (m, 3H, H4+8+10), 1.67-1.75 (m, 2H, H2), 2.02 (s, 3H, OAc), 3.15 and 3.79 (ABquartet, *J* = 7.9 Hz, 2H, H11), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H3) ; ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.3 (C12), 16.9 (C13), 17.4 (C14), 20.7 (C15), 20.9 (OAc), 21.2 (C6), 28.6 (C2), 28.8 (C1), 29.1 (C7), 31.4 (C8), 32.7 (C4), 45.3 (C9), 50.9 (C10), 64.6 (C3), 72.7 (C11), 86.5 (C5), 171.0 (OAc); IE (50eV): 268.0, 239.0, 225.0, 197.0, 179.0, 149.0, 136.0, 121.0, 95.0, 71.0, 55.0, 43.0.



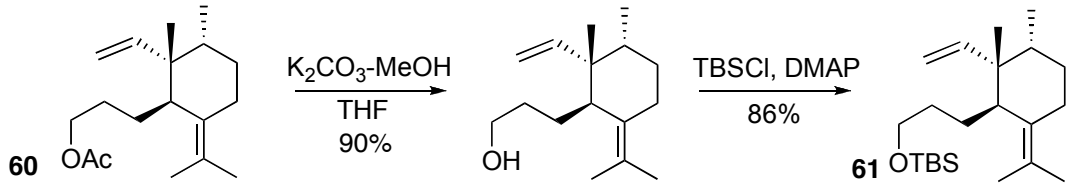
Oxalyl chloride (2.1 mL, 2.0 M in CH_2Cl_2, 4.25 mmol) was added to a solution of dry DMSO (0.6 mL, 8.5 mmol) in dry CH_2Cl_2 (15 mL) at –60 °C, under argon. The mixture was stirred for 30 min and a solution of the alcohol **58** (400 mg, 1.42 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added. Upon 30 min additional stirring at –60 °C, Et_3N (1.9 mL, 14.2 mmol) was added, and the mixture was allowed to warm up to 0 °C, poured into ice cold water, diluted with CH_2Cl_2 and worked up in the usual way to give 378 mg of the corresponding crude aldehyde, directly used in the next step.

A solution of potassium *tert*-butoxide (370 mg, 1.32 mmol) in 8 mL of dry toluene was stirred under argon at room temperature as methyltriphenylphosphonium bromide (1.4 g, 3.96 mmol) was added. The resulting bright yellow solution was stirred for 1 h, cooled to 0 °C before the aldehyde (370 mg, 1.32 mmol) was added in dry toluene (5 mL). The ice bath was removed and the solution was stirred at room temperature while the reaction progress was monitored by TLC. After TLC analysis indicated consumption of the starting aldehyde (45 min), the reaction mixture was diluted with pentane and worked up as usual. Rapid filtration on silica gel with heptane as eluent afforded 330 mg (87% over two steps) of the desired compound **60**.



Chemical Formula: $C_{18}H_{30}O_2$
Molecular Weight: 278,43

60: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 52 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1741, 1456, 1365, 1239, 1043, 910 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, Me-12), 1.01 (s, 3H, Me-15), 1.19 (qd, *J* = 4.1, 13.6 Hz, 1H, H7), 1.30-1.37 (m, 1H, H2), 1.41-1.48 (m, 2H, H2+7), 1.50-1.56 (m, 2H, H1), 1.58 (s, 3H, Me-13), 1.65-1.71 (m, 1H, H8), 1.69 (s, 3H, Me-14), 1.84 (dd, *J* = 12.9, 15.6 Hz, 1H, H6β), 2.03 (s, 3H, Ac), 2.37 (dd, *J* = 6.4, 10.2 Hz, 1H, H10), 2.50 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H6α), 4.01 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, H3), 4.90-4.95 (m, 2H, H16), 6.00 (dd, *J* = 11.2, 17.6 Hz, 1H, H11); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.1 (C12), 20.2 (C14), 20.4 (C13), 21.0 (Ac), 22.4 (C15), 23.9 (C1), 24.9 (C6), 26.4 (C2), 32.0 (C7), 35.0 (C8), 43.3 (C9), 48.2 (C10), 65.1 (C3), 112.1 (C16), 123.8 (C4), 131.1 (C5), 143.5 (C11), 171.1 (Ac); IE (50eV): 278, 235, 203, 175, 150, 123, 107, 95, 81.

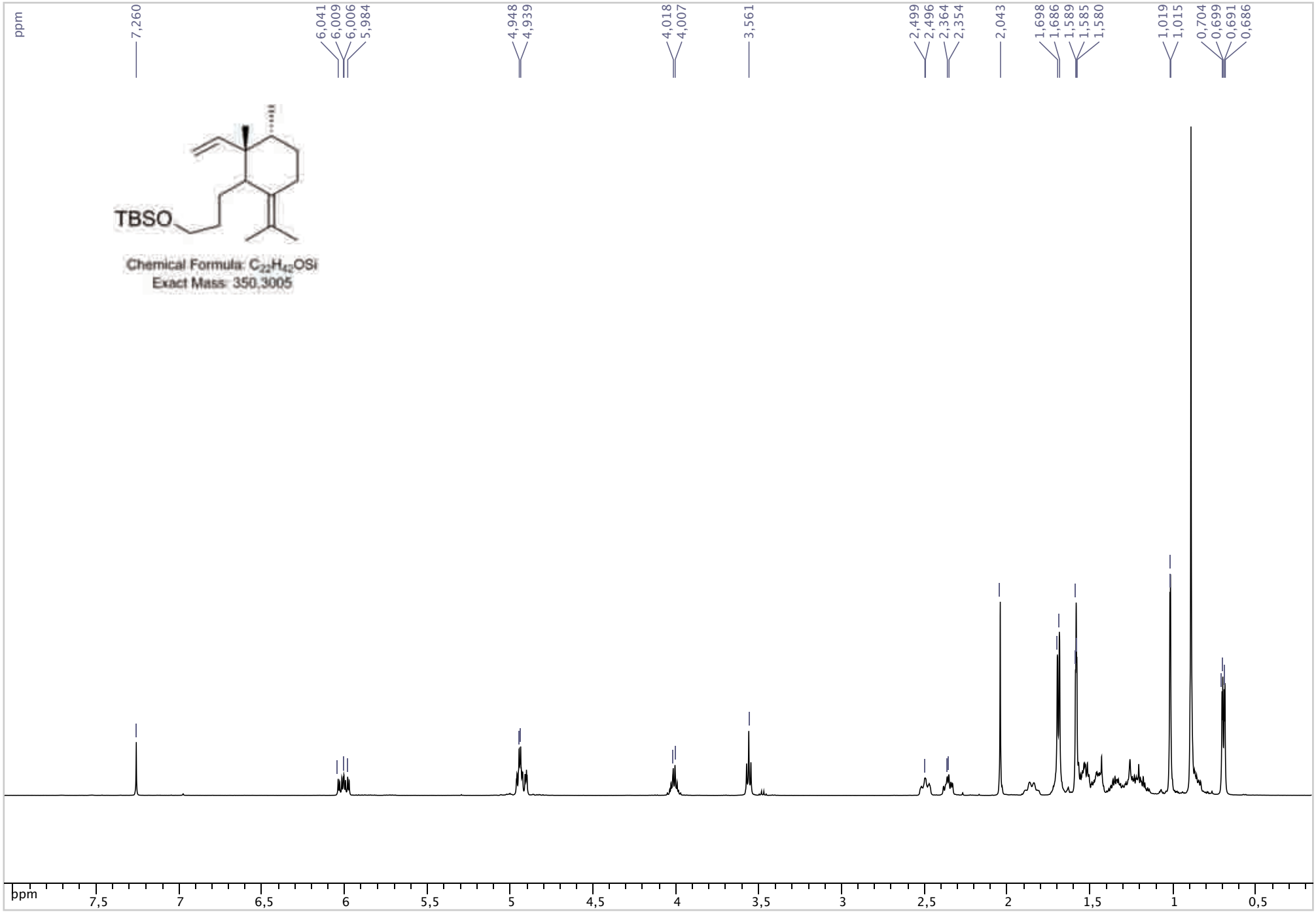


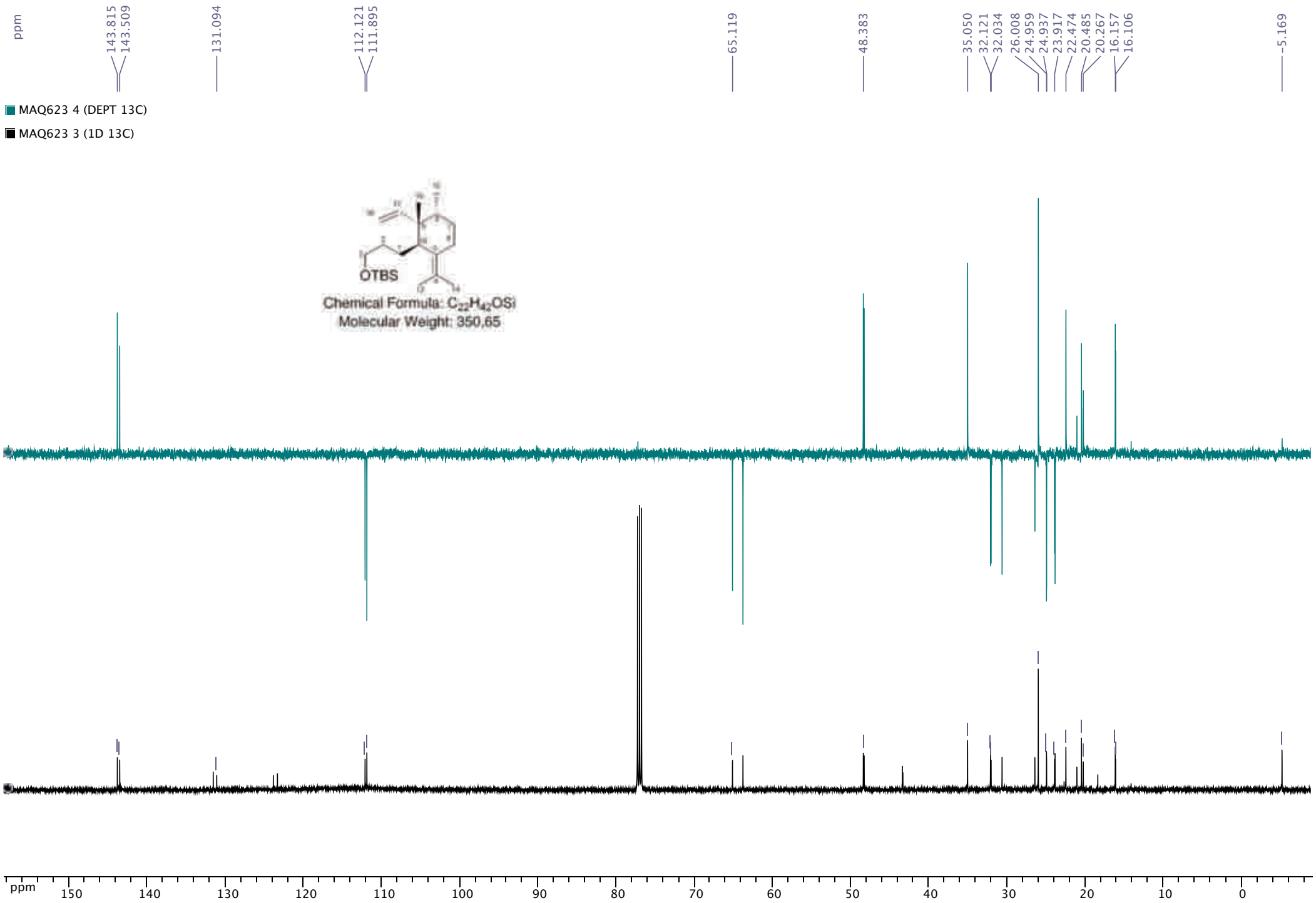
Chemical Formula: $C_{18}H_{30}O_2$
Molecular Weight: 278,43

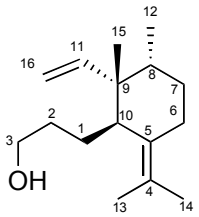
Chemical Formula: $C_{16}H_{28}O$
Molecular Weight: 236,39

Chemical Formula: $C_{22}H_{42}OSi$
Molecular Weight: 350,65

K_2CO_3 (490 mg, 0.214 mmol) was added over a solution of acetate **60** (330 mg, 1.18 mmol) in 4 mL of MeOH-H_2O (4:1) at 25 °C and after 3 h stirring, MeOH was removed under reduced pressure. The reaction mixture was extracted with diethyl ether, then worked-up as usual. The residue was purified by silica gel flash-chromatography (heptane:EtOAc, 2:1) to give 250 mg of the corresponding alcohol (90%).


ppm
7,260
6,041
6,009
6,006
5,984
4,948
4,939
4,018
4,007
3,561
2,499
2,496
2,364
2,354
2,043
1,698
1,686
1,589
1,585
1,580
1,019
1,015
0,704
0,699
0,691
0,686
TBSO
Chemical Formula: C22H42OSi
Exact Mass: 350,3005
bpm
7,5
7
6,5
6
5,5
5
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5

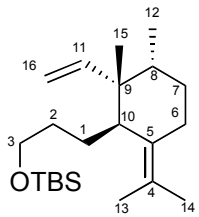

ppm
143.815
143.509
131.094
112.121
111.895
65.119
48.383
35.050
32.121
32.034
26.008
24.959
24.937
23.917
22.474
20.485
20.267
16.157
16.106
-5.169
MAQ623 4 (DEPT 13C)
MAQ623 3 (1D 13C)
OTBS
Chemical Formula: C22H42OSi
Molecular Weight: 350,65
ppm
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



Chemical Formula: $C_{16}H_{28}O$
Molecular Weight: 236,39

Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 59 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3330, 1451, 1372, 1045, 1019, 908 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, Me-12), 1.02 (s, 3H, Me-15), 1.15-1.33 (m, 2H, H7+2), 1.37-1.47 (m, 2H, H7+2), 1.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2H1), 1.59 (s, 3H, Me-13), 1.67-1.73 (m, 1H, H8), 1.69 (s, 3H, Me-14), 1.79 (t, *J* = 13.7 Hz, 1H, H6β), 2.37 (dd, *J* = 6.7, 9.2 Hz, 1H, H10), 2.50 (ddd, *J* = 2.5, 4.4, 13.9 Hz, 1H, H6α), 3.53 (m, 2H, H3), 4.91-4.95 (m, 2H, H16), 6.01 (dd, *J* = 11.2, 17.6 Hz, 1H, H11); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.1 (C12), 20.2 (C14), 20.5 (C13), 22.5 (C15), 23.7 (C1), 24.9 (C6), 30.6 (C2), 32.0 (C7), 35.0 (C8), 43.3 (C9), 48.4 (C10), 63.6 (C3), 112.0 (C16), 123.6 (C4), 131.3 (C5), 143.6 (C11); IE (50eV): 236, 221, 207, 193, 177, 163, 55.

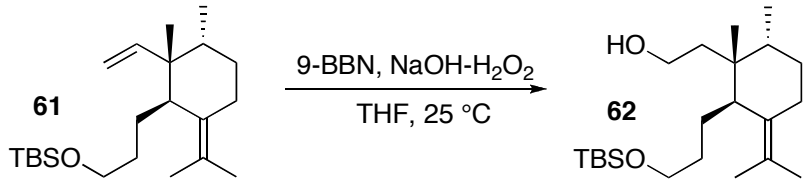
A solution of the alcohol (250 mg, 1.06 mmol), DMAP (340 mg, 2.7 mmol), and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (211 mg, 1.4 mmol), in CH_2Cl_2 (6 mL), was stirred at 0 °C to room temperature for 1 h. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2, washed with 1N HCl, then saturated aq. $NaHCO_3$ and worked up as usual to give 320 mg (86%) of the corresponding silyl ether **61** that was filtered on silica and taken as such to the next step.



Chemical Formula: $C_{22}H_{42}OSi$
Molecular Weight: 350,65

61: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 48 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1744, 1239, 1096, 908, 828 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.04 (s, 6H, TBS), 0.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, Me-12), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.02 (s, 3H, Me-15), 1.15-1.24 (m, 2H, H7+2), 1.32-1.42 (m, 1H, H2), 1.42-1.47 (m, 1H, H7), 1.49-1.56 (m, 2H, 2H1), 1.58 (s, 3H, Me-13), 1.66-1.74 (m, 1H, H8), 1.69 (s, 3H, Me-14), 1.86 (dd, *J* = 13.8, 15.9 Hz, 1H, H6β), 2.35 (dd, *J* = 4.9, 11.0 Hz, 1H, H10), 2.49 (dd, *J* = 4.5, 13.8 Hz, 1H, H6α), 3.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, 2H3), 4.90-4.95 (m, 2H, 2H16), 6.01

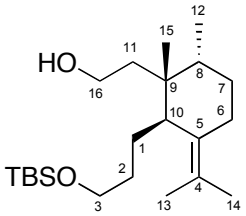
(dd, J = 11.2, 17.5 Hz, 1H, H11); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.2 (2C, TBS), 16.1 (C12), 18.4 (TBS), 20.2 (C14), 20.5 (C13), 22.5 (C15), 23.8 (C1), 24.9 (C6), 26.0 (3C, TBS), 30.6 (C2), 32.1 (C7), 35.0 (C8), 43.4 (C9), 48.4 (C10), 63.8 (C3), 111.9 (C16), 123.3 (C4), 131.5 (C5), 143.8 (C11); IE (50eV): 350, 237, 217, 203, 175, 150, 123, 95, 75.



Chemical Formula: $C_{22}H_{42}OSi$
Exact Mass: 350,30

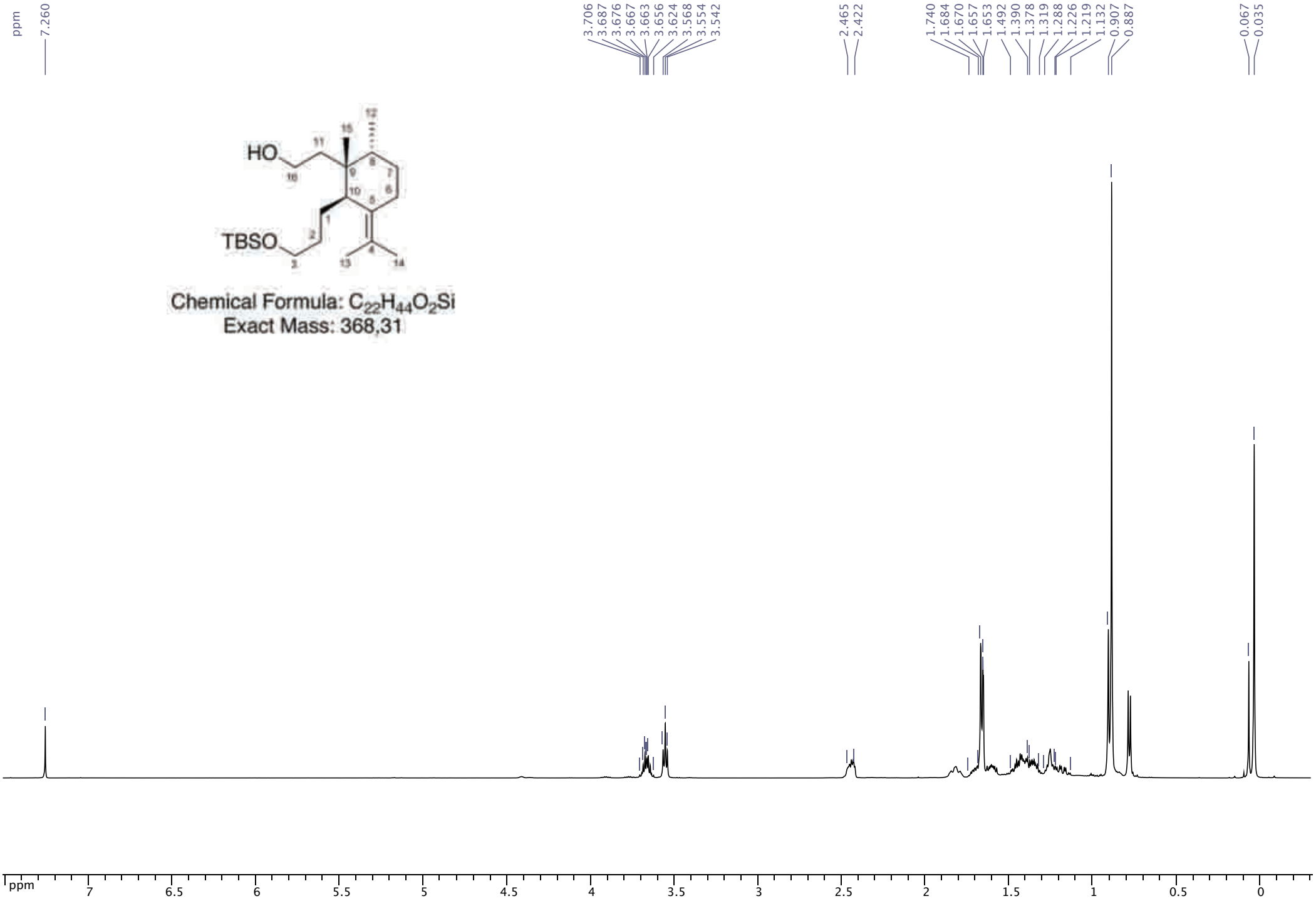
Chemical Formula: $C_{22}H_{44}O_2Si$
Exact Mass: 368,31

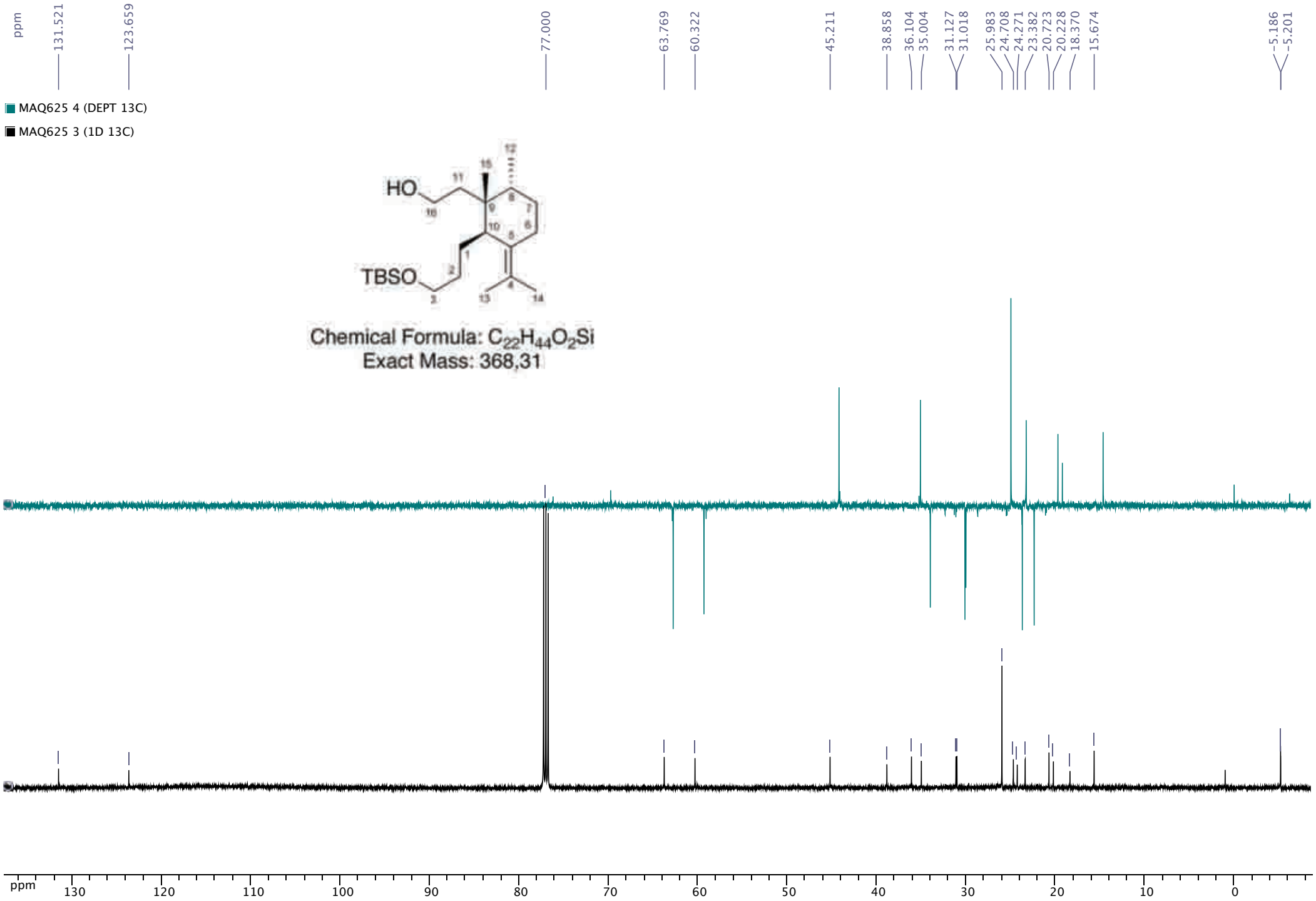
To a solution cooled at 0 ºC, containing the alkene **61** (1.6 g, 4.5 mmol) in THF (20 mL) under argon, was added a solution of 9-BBN (0.5 M in THF, 27 mL, 13.7 mmol), and the reaction mixture was stirred at 25 °C for 3 h. After cooling the mixture to 0 ºC, ethanol (20 mL) and a solution of 6N NaOH (5.5 mL) were added followed by the addition of 30% H_2O_2 (30%, 2.9 mL). The mixture was left under stirring at 25 °C for 1 h. The mixture was then extracted with EtOAc and the organic layer was worked up as usual to give, after silica gel flash chromatography (heptane-EtOAc, 9:1), the desired alcohol **62** (1.35 g, 82%).



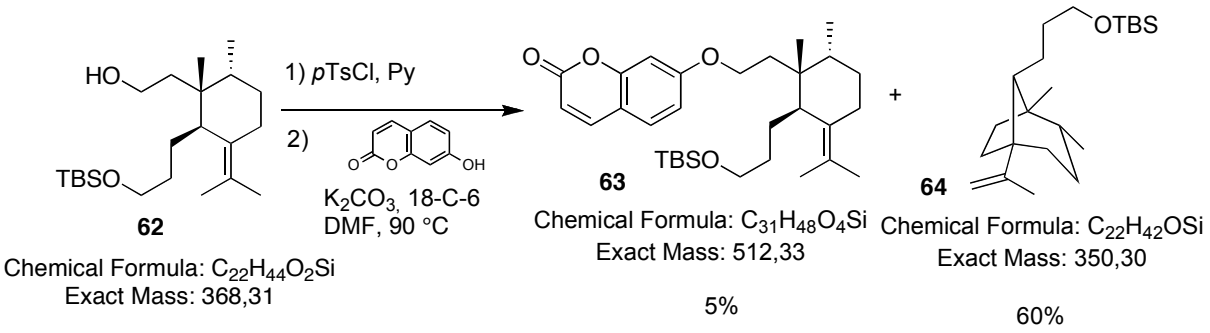
Chemical Formula: $C_{22}H_{44}O_2Si$
Exact Mass: 368,31

62: $[\alpha]_D^{20}$ = 36 (c 0.9, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3326, 1459, 1253, 1100, 835, 774 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 6H, OTBS), 0.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 0.89 (s, 9H, OTBS), 0.91 (s, 3H, Me-15), 1.13-1.22 (m, 1H, H7), 1.23-1.29 (m, 1H, H2), 1.32-1.49 (m, 5H, H1+2+7+11), 1.60 (ddd, J = 5.7, 9.8, 12.9 Hz, 1H, H11), 1.65 (d, J = 1.8 Hz, 3H, Me-13), 1.67 (s, 3H, Me-14), 1.68-1.74 (m, 1H, H8), 1.82 (dd, J = 12.2, 15.3 Hz, 1H, H6), 2.42-2.46 (m, 2H, H6+10), 3.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H3), 3.62-3.71 (m, 2H, H16); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.2 (2C, OTBS), 15.7 (C12), 18.4 (OTBS), 20.2 (C13), 20.7 (C14), 23.4


ppm
7.260
3.706
3.687
3.676
3.667
3.663
3.656
3.624
3.568
3.554
3.542
2.465
2.422
1.740
1.684
1.670
1.657
1.653
1.492
1.390
1.378
1.319
1.288
1.226
1.219
1.132
0.907
0.887
0.067
0.035
HO
TBSO
Chemical Formula: $C_{22}H_{44}O_2Si$
Exact Mass: 368,31
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0

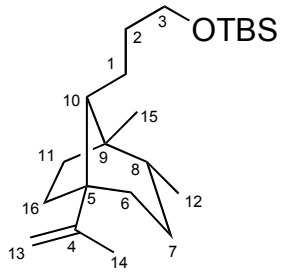

ppm
131.521
123.659
77.000
63.769
60.322
45.211
38.858
36.104
35.004
31.127
31.018
25.983
24.708
24.271
23.382
20.723
20.228
18.370
15.674
-5.186
-5.201
MAQ625 4 (DEPT 13C)
MAQ625 3 (1D 13C)
HO
TBSO
Chemical Formula: C22H44O2Si
Exact Mass: 368,31
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

(C1), 24.3 (C15), 24.7 (C6), 26.0 (3C, OTBS), 31.0 (C2), 31.1 (C7), 35.0 (C11), 36.1 (C8), 38.8 (C9), 45.2 (C10), 60.3 (C16), 63.8 (C3), 123.6 (C4), 131.5 (C5); IE (50eV): 368, 219, 191, 177, 163, 149, 135, 123, 109, 95, 81, 75, 69, 55.

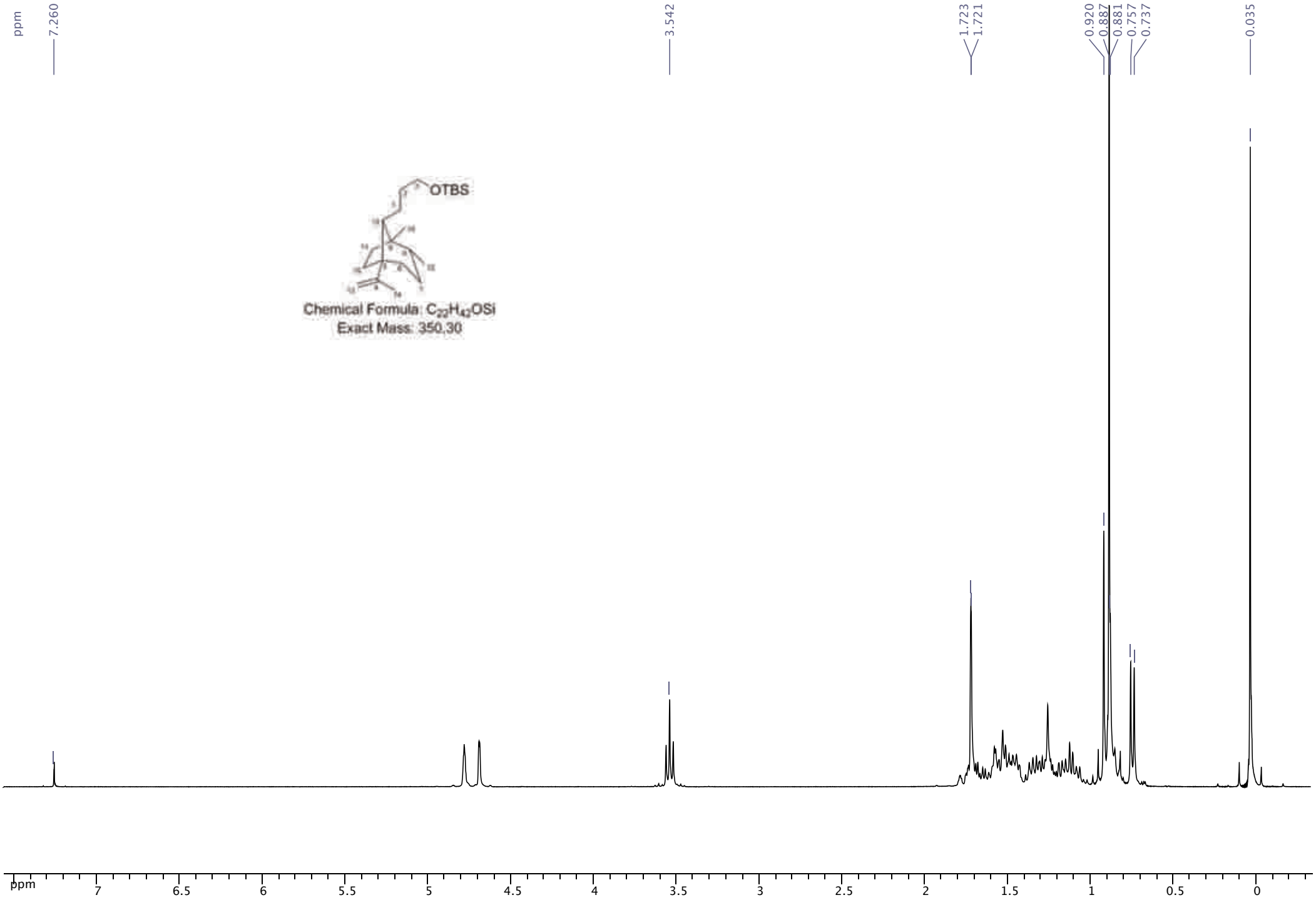


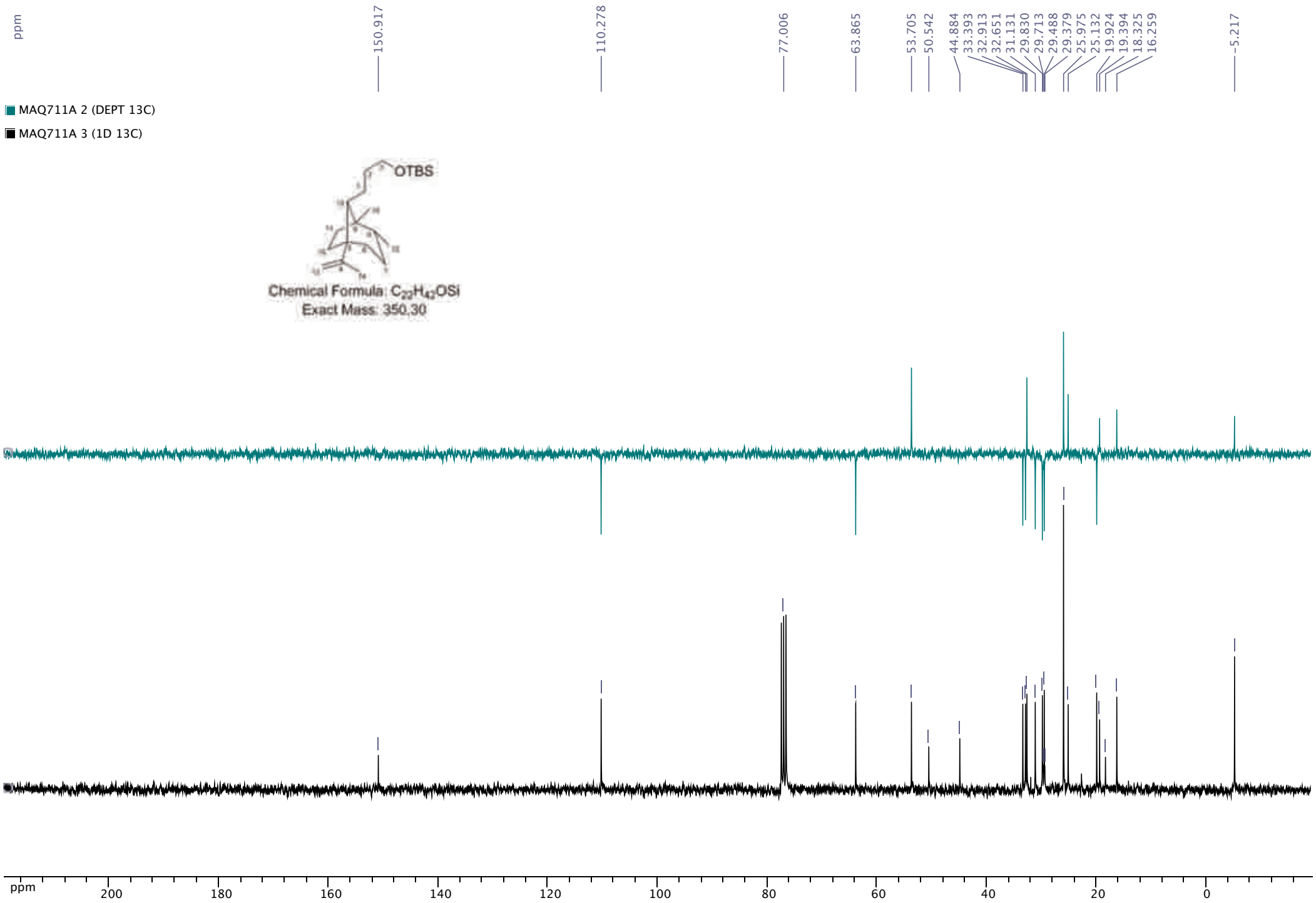
To a solution of **62** (17 mg, 0.05 mmol) in dry chlorofom (0.50 mL) at 0 °C was added dry pyridine (0.1 mL), followed by addition of *p*-toluenesulfonyl chloride (26 mg, 0.14 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 3 h and then it was diluted with Et_2O, poured into water and worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 6:1 to 5:1) afforded the required tosylate (19 mg, 63%).

A suspension of 7-hydroxy-6,8-dimethoxy-2*H*-chromen-2-one (7 mg, 0.040 mmol), K_2CO_3 (11 mg, 0.080 mmol) and a catalytic amount of 18-Crown-6 in dry DMF (0.30 mL) was stirred for 1 h at r.t. Then, a solution of the above-mentioned tosylate (17 mg, 0.031 mmol) in dry DMF (0.30 mL) was added dropwise to the suspension and the mixture was stirred overnight at 90 °C under argon atmosphere. Then, the mixture was quenched with water and extracted with EtOAc and the combined organic layers were worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 4:1 to 1:1) yielded the expected ether **63** (1 mg, 5%) along with the major product **64** (10 mg, 60%). Description of the major product obtained as colourless oil.

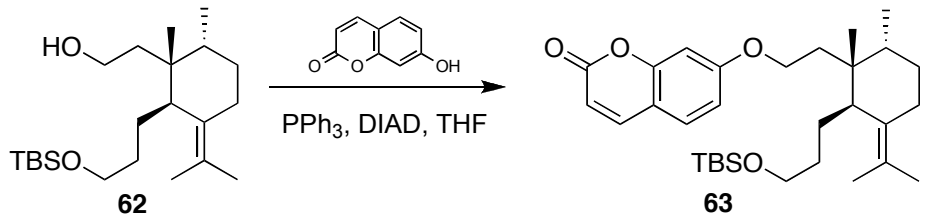


Chemical Formula: $C_{22}H_{42}OSi$
Exact Mass: 350,30


ppm
7.260
3.542
1.723
1.721
0.920
0.887
0.881
0.757
0.737
0.035
OTBS
Chemical Formula: C22H42OSi
Exact Mass: 350.30
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
150.917
110.278
77.006
63.865
53.705
50.542
44.884
33.393
32.913
32.651
31.131
29.830
29.713
29.488
29.379
25.975
25.132
19.924
19.394
18.325
16.259
-5.217
MAQ711A 2 (DEPT 13C)
MAQ711A 3 (1D 13C)
OTBS
Chemical Formula: C22H42OSi
Exact Mass: 350.30
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

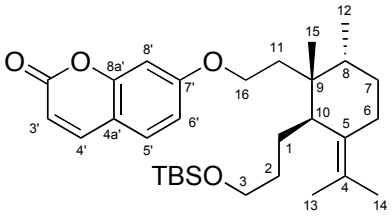
64: $[\alpha]_D^{20}$ = –17 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1632, 1455, 1370, 1059, 887 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = –0.04 (s, 6H, OTBS), 0.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, Me-12), 0.89 (s, 9H, OTBS), 0.92 (s, 3H, Me-15), 1.05-1.21 (m, 2H), 1.22-1.39 (m, 3H), 1.43-1.69 (m, 8H), 1.72 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, Me-14), 1.77 (ddd, *J* = 1.4, 4.3, 12.5 Hz, 1H), 3.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H3), 4.69 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H13), 4.78 (bs, 1H, H13); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.2 (2C, OTBS), 16.2 (C12), 18.3 (OTBS), 19.4 (C14), 19.9 (CH_2), 25.1 (C15), 26.0 (3C, OTBS), 29.5 (CH_2), 29.8 (CH_2), 31.1 (CH_2), 32.6 (CH), 32.9 (CH_2), 33.4 (CH_2), 44.9 (C9), 50.5 (C5), 53.7 (C1), 63.9 (C3), 110.3 (C13), 150.9 (C4); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 373.3 ([*M* + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{22}H_{42}OSiNa$ *m/z* 373.2903, found: 373.2910.



62
Chemical Formula: $C_{22}H_{44}O_2Si$
Exact Mass: 368,31

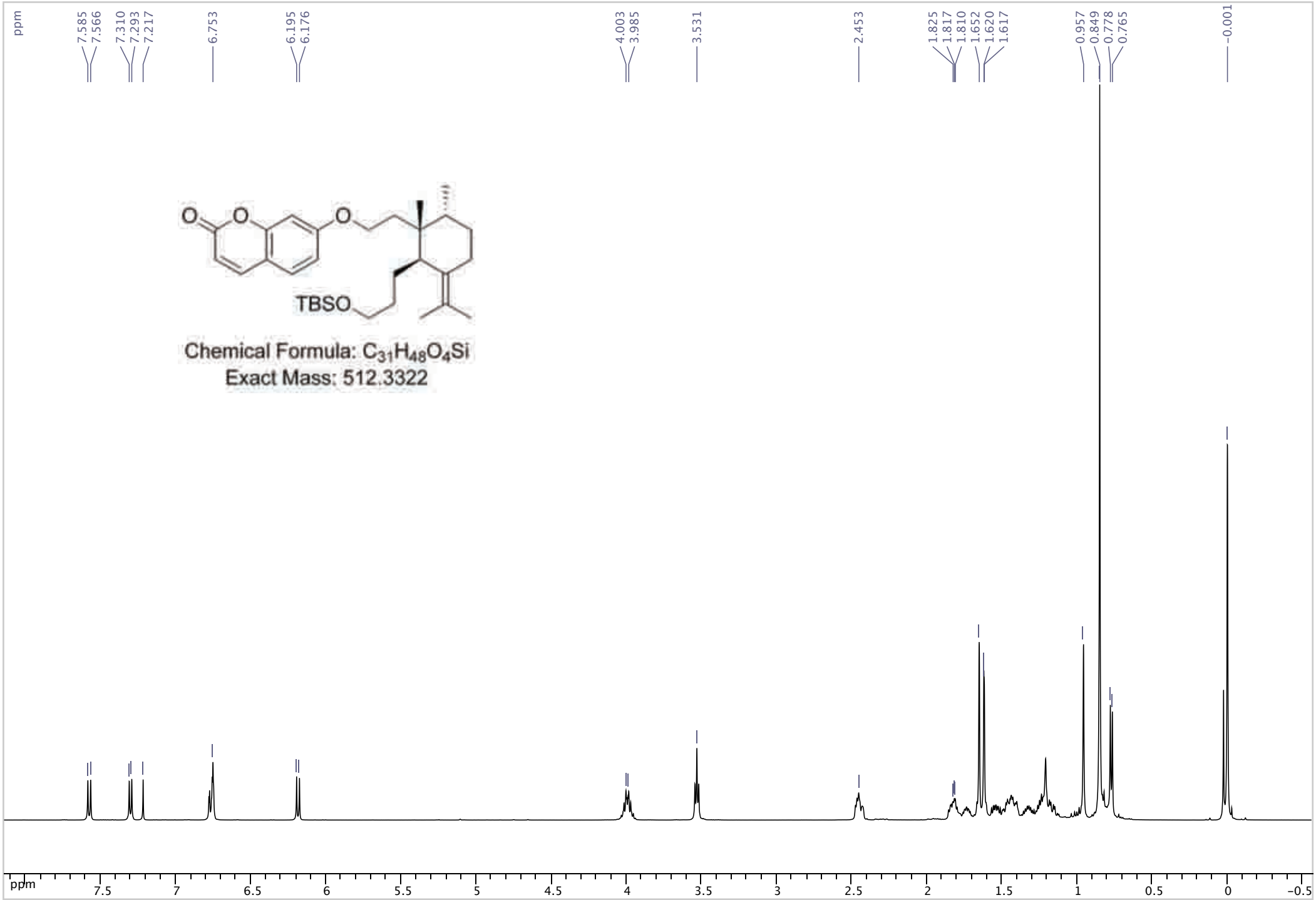
63
Chemical Formula: $C_{31}H_{48}O_4Si$
Exact Mass: 512,33

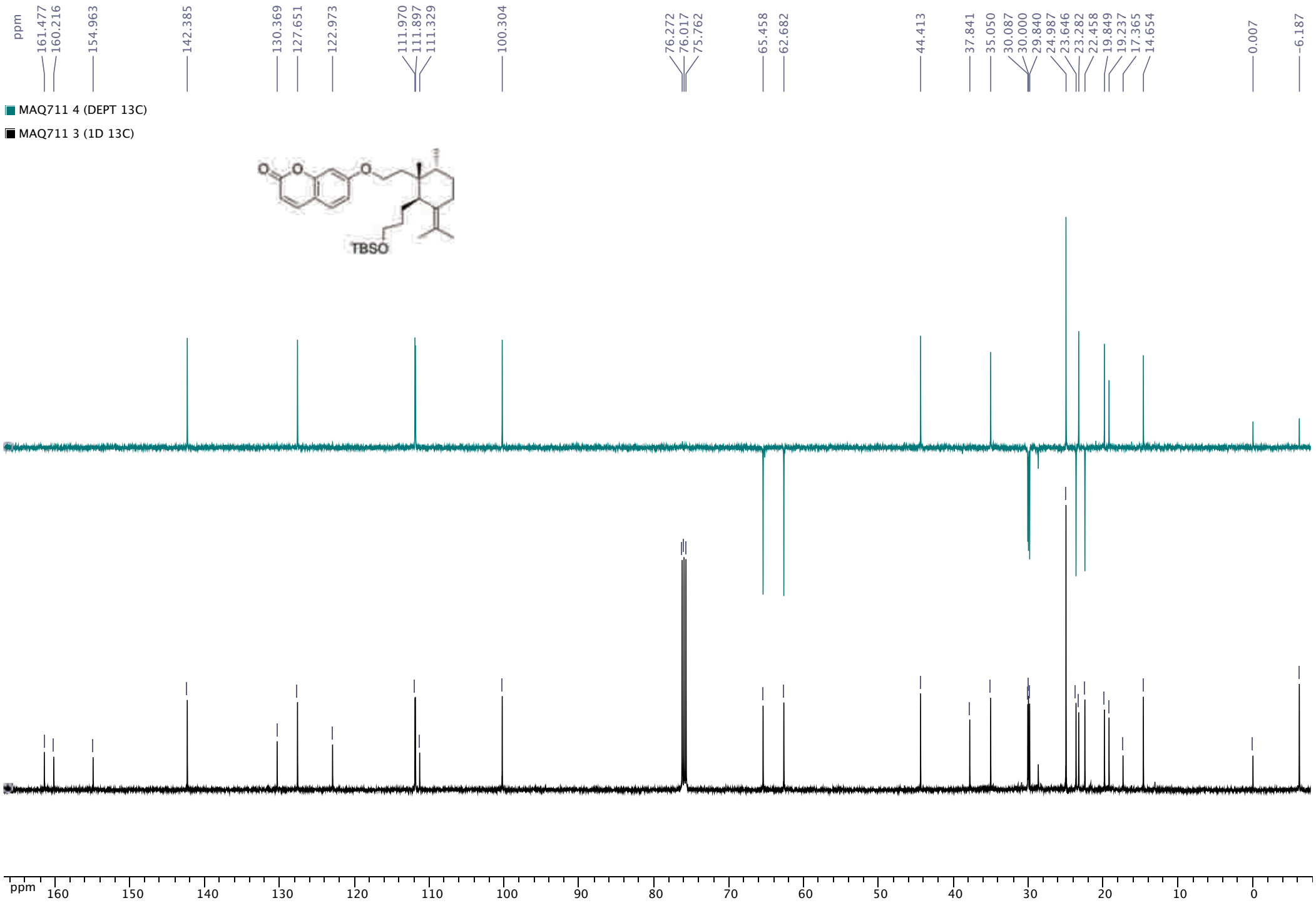
To a solution of the primary alcohol **62** (90 mg, 0.24 mmol) in THF (3 mL) were added successively PPh_3 (128 mg, 0.49 mmol), 7-hydroxycoumarin (79 mg, 0.49 mmol) and at DIAD (100 μL, 0.49 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 12h, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 9:1) yielding the ether **63** (75 mg, 60%) along with recovered alcohol **62** (25 mg, 28%).



Chemical Formula: $C_{31}H_{48}O_4Si$
Exact Mass: 512,33

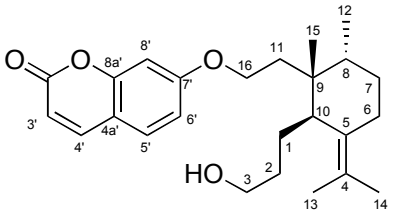
63: $[\alpha]_D^{20}$ = 76 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1736, 1611, 1470, 1392, 1350, 1229, 1119, 1094, 831, 774 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.04 (s, 6H, OTBS), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me-12), 0.89 (s, 9H, OTBS), 1.00 (s, 3H, Me-15), 1.17-1.31 (m, 2H, H2+7), 1.33-1.41 (m, 1H, H2), 1.43-1.53 (m, 3H, H1+7), 1.58 (ddd, *J* = 5.8, 9.2, 13.6 Hz, 1H, H11), 1.66


ppm
7.585
7.566
7.310
7.293
7.217
6.753
6.195
6.176
4.003
3.985
3.531
2.453
1.825
1.817
1.810
1.652
1.620
1.617
0.957
0.849
0.778
0.765
-0.001
O
O
O
TBSO
Chemical Formula: C31H48O4Si
Exact Mass: 512.3322
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5


ppm
161.477
160.216
154.963
142.385
130.369
127.651
122.973
111.970
111.897
111.329
100.304
76.272
76.017
75.762
65.458
62.682
44.413
37.841
35.050
30.087
30.000
29.840
24.987
23.646
23.282
22.458
19.849
19.237
17.365
14.654
0.007
-6.187
MAQ711 4 (DEPT 13C)
MAQ711 3 (1D 13C)
TBSO
ppm
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

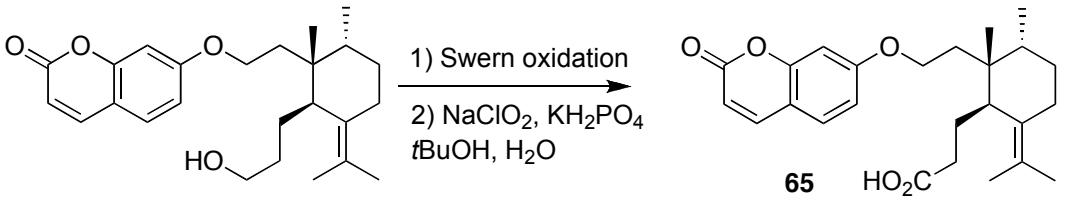
(d, J = 1.7 Hz, 3H, Me-14), 1.69 (s, 3H, Me-13), 1.78 (ddd, J = 4.8, 7.6, 12.1 Hz, 1H, H8), 1.83-1.90 (m, 2H, H6+11), 2.47-2.52 (m, 2H, H6+10), 3.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H, H3), 3.97-4.09 (m, 2H, H16), 6.23 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H3'), 6.79-6.82 (m, 2H, H6'+8'), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H5'), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H4'); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.2 (2C, OTBS), 15.6 (C12), 18.3 (OTBS), 20.2 (C13), 20.8 (C14), 23.4 (C1), 24.3 (C15), 24.6 (C6), 26.0 (3C, OTBS), 30.8 (C11), 31.0 (C2), 31.1 (C7), 36.0 (C8), 38.8 (C9), 45.4 (C10), 63.7 (C3), 66.4 (C16), 101.3 (C8'), 112.3 (C4a'), 112.8 (C3'), 112.9 (C6'), 123.9 (C4), 128.6 (C5'), 131.3 (C5), 143.4 (C4'), 155.9 (C8a'), 161.2 (C2'), 162.5 (C7'); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 535.3 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{31}H_{48}O_4SiNa$ *m/z* 535.3220, found: 535.3204.

Fluoride deprotection of 70 mg (0.14 mmol) of the protected alcohol **63** was carried out with TBAF (0.5 mL, 3 equiv.) in dry THF (1 mL) at 25 °C for 2 h. Ethyl acetate was then added and the mixture was washed with brine, dried on $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (SiO_2, heptane-EtOAc, 1:1) to give 45 mg (83%) of the unprotected alcohol as colorless oil.



Chemical Formula: $C_{25}H_{34}O_4$
Exact Mass: 398,25

$[\alpha]_D^{20}$ = 95 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3453, 1730, 1611, 1280, 1230, 1123, 835 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H, Me-12), 1.00 (s, 3H, Me-15), 1.17-1.27 (m, 1H, H7), 1.28-1.37 (m, 1H, H2), 1.39-1.51 (m, 3H, 2H1+2), 1.54-1.61 (m, 1H, H11), 1.66 (bs, 3H, Me-14), 1.69 (s, 3H, Me-13), 1.74-1.81 (m, 1H, H8), 1.83-1.90 (m, 2H, H6+11), 2.46-2.54 (m, 2H, H6+10), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H, H3), 4.03 (td, J = 6.0, 9.3 Hz, 2H, H16), 6.23 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H3'), 6.78-6.82 (m, 2H, H6'+8'), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H5'), 7.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H4'); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.6 (C12), 20.2, (C13), 20.8 (C14), 23.4 (C1), 24.2 (C15), 24.6 (C6), 30.8 (C11), 30.9 (C2), 31.0 (C7), 36.0 (C8), 38.8 (C9), 45.4 (C10), 63.4 (C3), 66.4 (C16), 101.2 (C8'), 112.3 (C4a'), 112.8 (C3'), 112.9 (C6'), 124.2 (C4), 128.6 (C5'), 131.1 (C5), 143.4 (C4'), 155.9 (C8a'), 161.2 (C2'), 162.4 (C7'); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 421.3 ([M + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{25}H_{34}O_4Na$ *m/z* 421.2355, found: 421.2370.

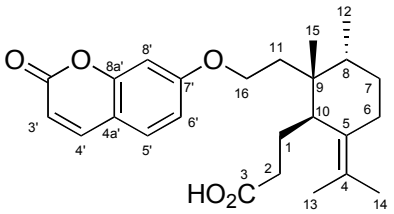


Chemical Formula: $C_{25}H_{34}O_4$
Exact Mass: 398,25

Chemical Formula: $C_{25}H_{32}O_5$
Exact Mass: 412,22

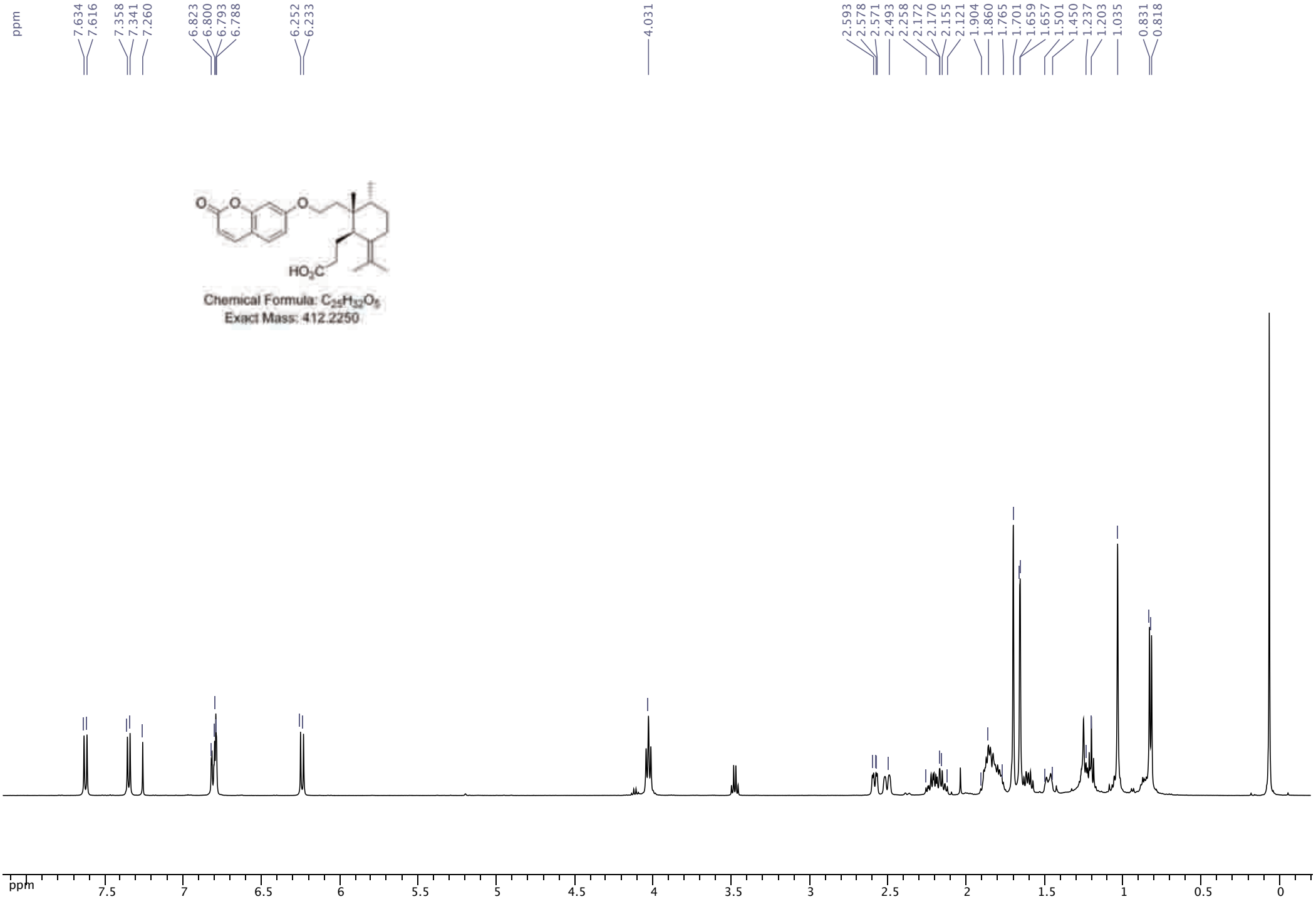
Oxalyl chloride (0.17 mL, 2 M in CH_2Cl_2, 0.34 mmol) was added to a solution of dry DMSO (0.05 mL, 0.68 mmol) in dry CH_2Cl_2 (3 mL) at –60 °C, under argon. The mixture was stirred for 30 min and a solution of the primary alcohol (45 mg, 0.11 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) was added. Upon 1 h additional stirring at –60 °C, Et_3N (0.15 mL) was added, and the mixture was allowed to warm up to 0 °C, stirred for a further 20 min and poured into ice cold water, diluted with CH_2Cl_2, washed with 1N HCl and aqueous saturated $NaHCO_3$ and worked up as usual. The obtained crude was passed directly to the next oxidation step.

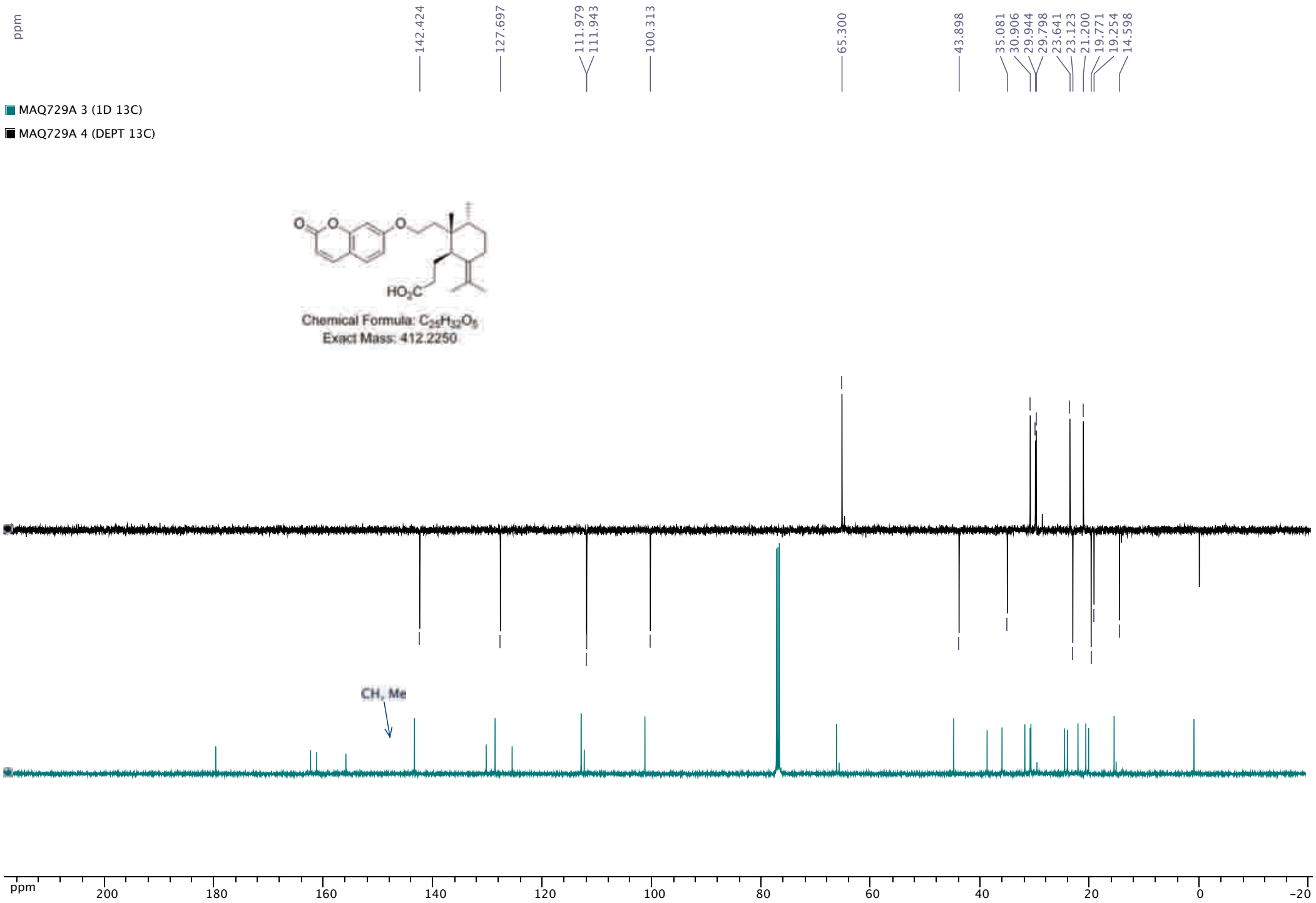
To a solution of the previously obtained aldehyde in *t*BuOH (1 mL) was added 2-methylbut-2-ene (0.12 mL, 1.13 mmol) and a solution of $NaClO_2$ (13 mg, 0.15 mmol) and KH_2PO_4 (20 mg, 0.15 mmol) in water (0.5 mL). The reaction mixture was stirred for 12 h at 25 °C and was finally quenched with brine and extracted with EtOAc (4 times). The organic layer was worked-up as usual. The obtained crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 2:1) to yield 29 mg (63% over two steps) of the acid **65** as a glassy solid:



Chemical Formula: $C_{25}H_{32}O_5$
Exact Mass: 412,22

65: $[\alpha]_D^{20}$ = 97 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3210, 1734, 1702, 1610, 1278, 1229, 1121, 1011, 833, 753 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 1.03 (s, 3H, Me-15), 1.20-1.24 (m, 1H, H7), 1.45-1.50 (m, 1H, H7), 1.60 (dt, *J* = 7.6, 14.0 Hz, 1H, H11), 1.66 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, Me-13), 1.70 (s, 3H, Me-14), 1.76-1.90 (m, 5H, 2H1+6+8+11), 2.12-2.26 (m, 2H, 2H2), 2.51 (bd, *J* = 14.0 Hz, 1H, H6), 2.59 (dd, *J* = 4.61, 11.5 Hz, 1H,

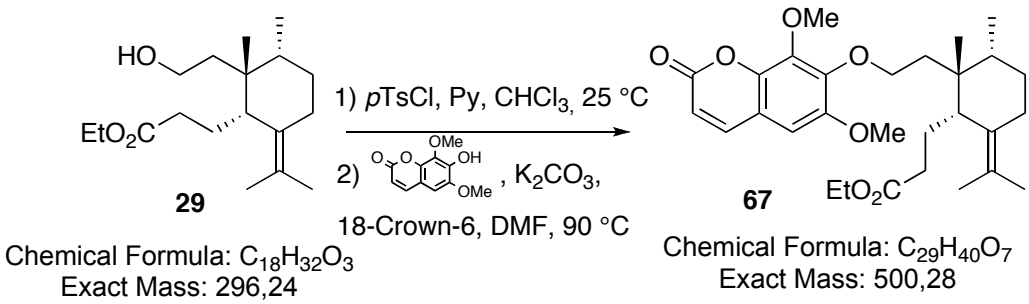

ppm
7.634
7.616
7.358
7.341
7.260
6.823
6.800
6.793
6.788
6.252
6.233
4.031
2.593
2.578
2.571
2.493
2.258
2.172
2.170
2.155
2.121
1.904
1.860
1.765
1.701
1.659
1.657
1.501
1.450
1.237
1.203
1.035
0.831
0.818
HO2C
Chemical Formula: C25H32O5
Exact Mass: 412.2250
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
142.424
127.697
111.979
111.943
100.313
65.300
43.898
35.081
30.906
29.944
29.798
23.641
23.123
21.200
19.771
19.254
14.598
MAQ729A 3 (1D 13C)
MAQ729A 4 (DEPT 13C)
Chemical Formula: C25H32O5
Exact Mass: 412.2250
CH, Me
ppm
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20

H10), 4.03 (dd, *J* = 7.1, 8.1 Hz, 2H, H16), 6.24 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H3'), 6.79-6.82 (m, 2H, H6'+8'), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H5'), 7.63 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H4'); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.6 (C12), 20.2 (C14), 20.7 (C13), 22.2 (C1), 24.1 (C15), 24.6 (C6), 30.8 (C11), 30.9 (C7), 31.9 (C2), 36.0 (C8), 38.8 (C9), 44.9 (C10), 66.3 (C16), 101.3 (C8'), 112.4 (C4a'), 112.9 (C3'), 113.0 (C6'), 125.6 (C4), 128.7 (C5'), 130.3 (C5), 143.4 (C4'), 155.9 (C8a'), 161.3 (C2'), 162.4 (C7'), 179.7 (C3); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 435.2 ([*M* + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{25}H_{32}O_5Na$ *m/z* 435.2147, found: 435.2153.

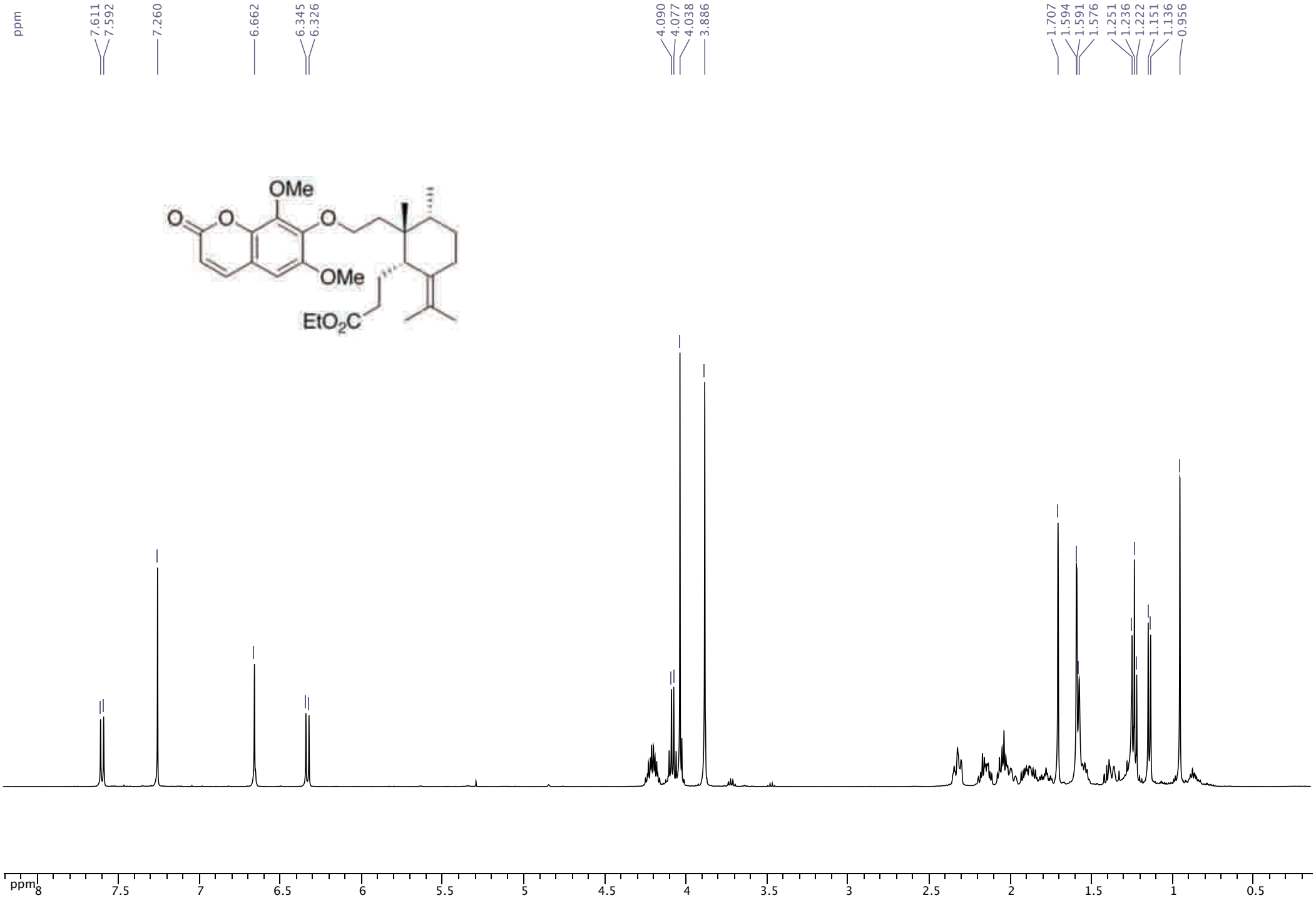
Synthesis of Secodrial analogs

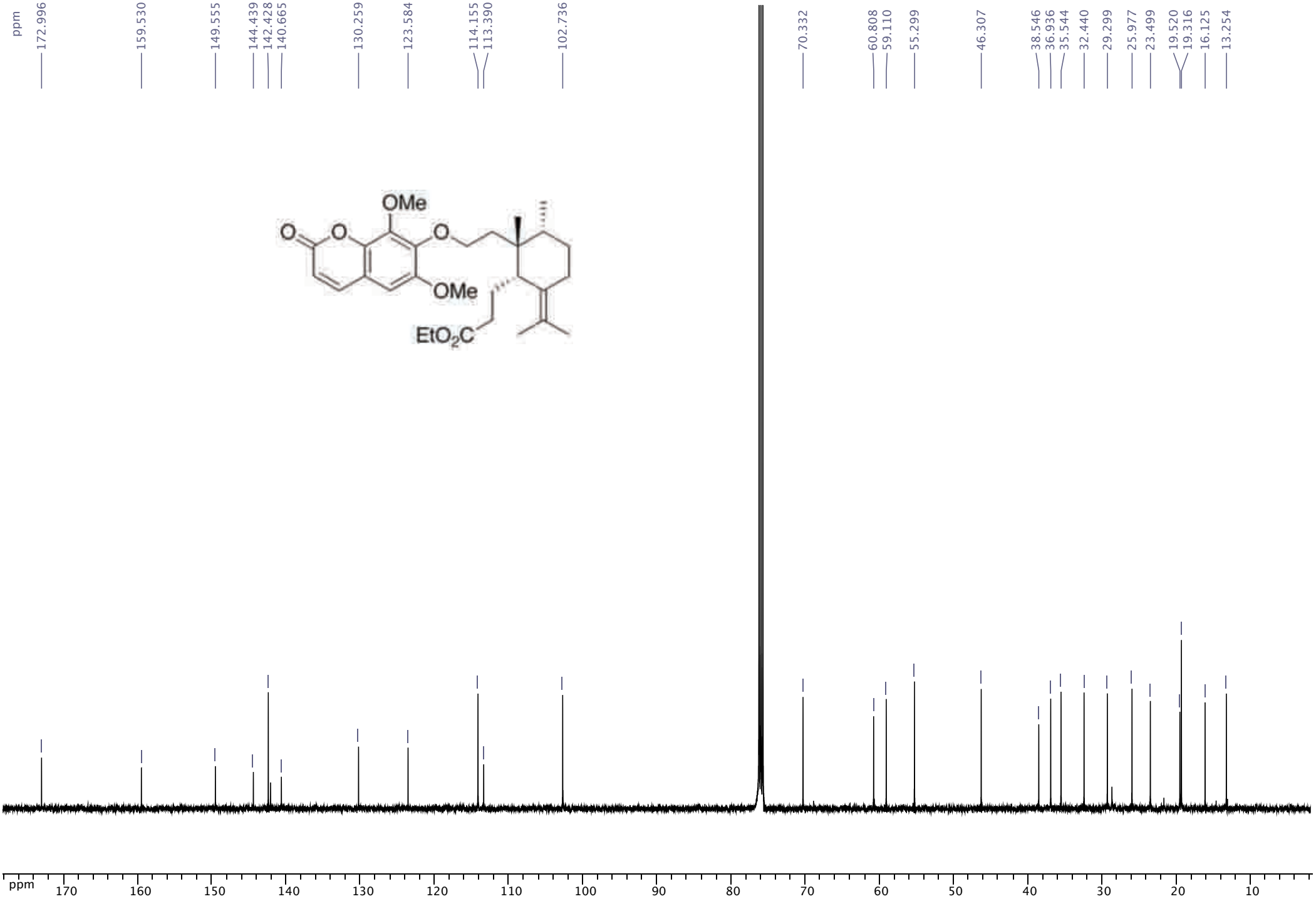
Tosylation/Nucleophilic substitution : Preparation of compound 67

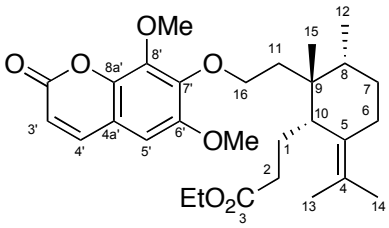


To a solution of **29** (54 mg, 0.18 mmol) in dry chlorofom (0.50 mL) at 0 °C was added dry pyridine (50 mL, 0.62 mmol), followed by portionwise addition of *p*-toluenesulfonyl chloride (84 mg, 0.44 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 3 h and then it was diluted with Et_2O, poured into water and worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 6:1 to 5:1) afforded the required tosylate (52 mg, 63%).

A suspension of 7-hydroxy-6,8-dimethoxy-2*H*-chromen-2-one (11 mg, 0.050 mmol), K_2CO_3 (12 mg, 0.087 mmol) and a catalytic amount of 18-Crown-6 in dry DMF (0.30 mL) was stirred for 1 h at r.t. Then, a solution of the above-mentioned tosylate (14 mg, 0.031 mmol) in dry DMF (0.30 mL) was added dropwise to the suspension and the mixture was stirred overnight at 90 °C under argon atmosphere. Then, the mixture was quenched with water and extracted with EtOAc and the combined organic layers were worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 4:1 to 1:1) yielded the expected ether **67** (11 mg, 69%). Description of the product obtained as colorless crystals:

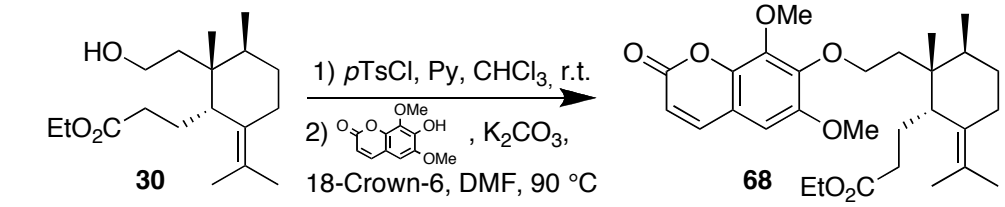

ppm
7.611
7.592
7.260
6.662
6.345
6.326
4.090
4.077
4.038
3.886
1.707
1.594
1.591
1.576
1.251
1.236
1.222
1.151
1.136
0.956
OMe
OMe
EtO2C
ppm
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
172.996
159.530
149.555
144.439
142.428
140.665
130.259
123.584
114.155
113.390
102.736
70.332
60.808
59.110
55.299
46.307
38.546
36.936
35.544
32.440
29.299
25.977
23.499
19.520
19.316
16.125
13.254
OMe
O
O
O
OMe
EtO2C
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10



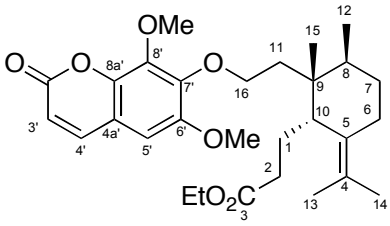
Chemical Formula: $C_{29}H_{40}O_7$
Exact Mass: 500,28

67: Mp: 72.3-73.0 °C (hexane); $[\alpha]_D^{20}$= –10 (c 0.6, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1729, 1605, 1563, 1455, 1408, 1290, 1152, 1124, 1042, 983, 845 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (s, 3H, Me-15), 1.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, Me-12), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, EtO), 1.37 (bd, *J* = 13.3 Hz, 1H, H7), 1.50-1.57 (m, 1H, H8), 1.59 (bs, 3H, H13), 1.71 (bs, 3H, Me-14), 1.78 (tt, *J* = 4.6, 13.9 Hz, 1H, H7), 1.83-1.95 (m, 2H, H1+11), 1.95-2.10 (m, 3H, H1+2+6), 2.11-2.22 (m, 2H, H2+11), 2.28-2.37 (m, 2H, H6+10), 3.89 (s, 3H, MeO), 4.04 (s, 3H, MeO), 4.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, EtO), 4.15-4.26 (m, 2H, H16), 6.34 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H3'), 6.66 (s, 1H, H5'), 7.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H4'); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (EtO), 17.1 (C12), 20.3 (2C, C6+13), 20.5 (C14), 24.5 (C1), 27.0 (C15), 30.3 (C7), 33.4 (C2), 36.5 (C8), 37.9 (C4), 39.5 (C9), 47.3 (C10), 56.3 (MeO), 60.1 (EtO), 61.8 (MeO), 71.3 (C16), 103.7 (C5'), 114.4 (C4a'), 115.2 (C3'), 124.6 (C4), 131.3 (C5), 141.7 (C8'), 143.1 (C8a'), 143.4 (C4'), 145.4 (C7'), 150.6 (C6'), 160.5 (C2'), 174.0 (C3); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 523.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{29}H_{40}O_7Na$ *m/z* 523.2672, found: 523.2662.

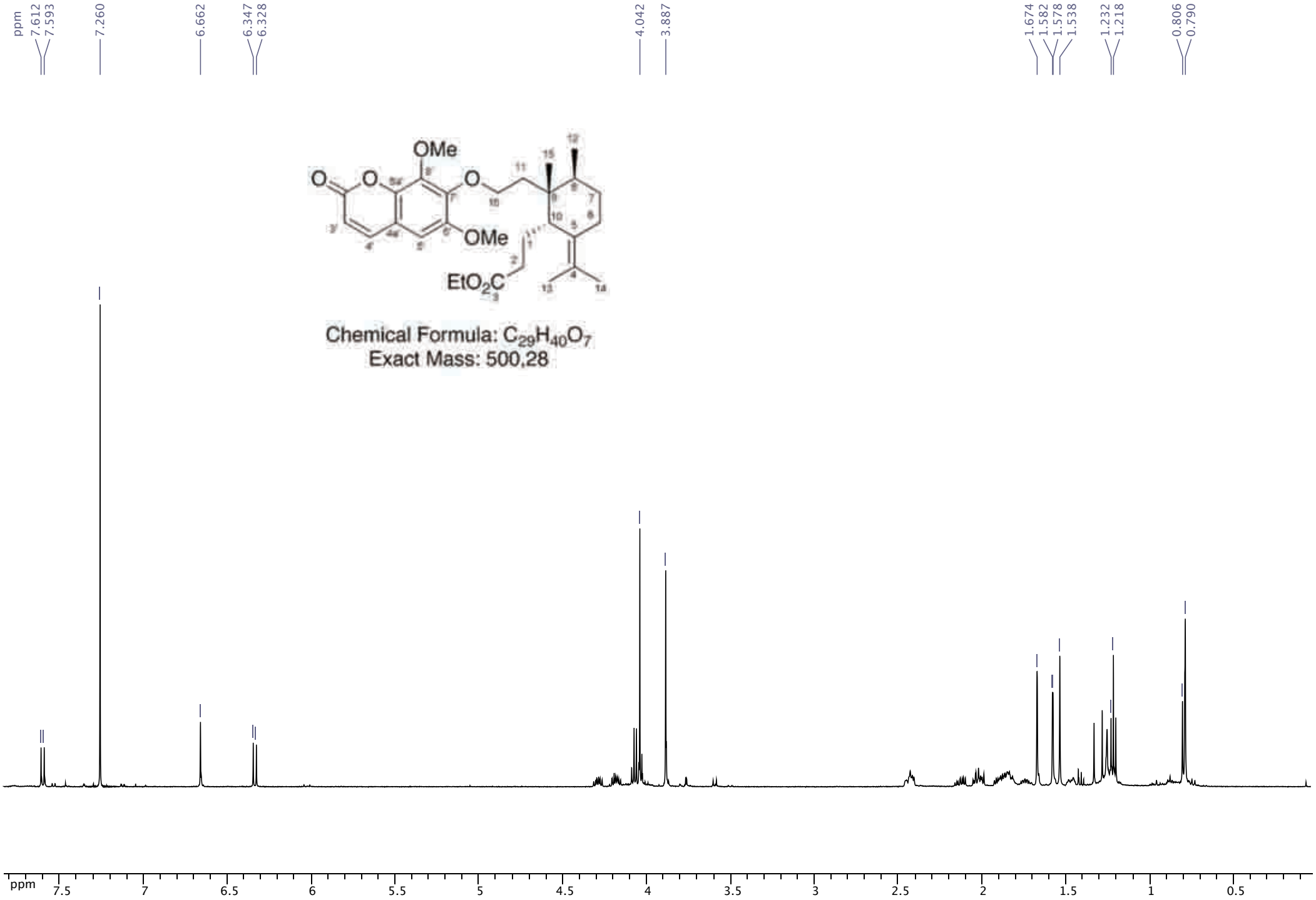


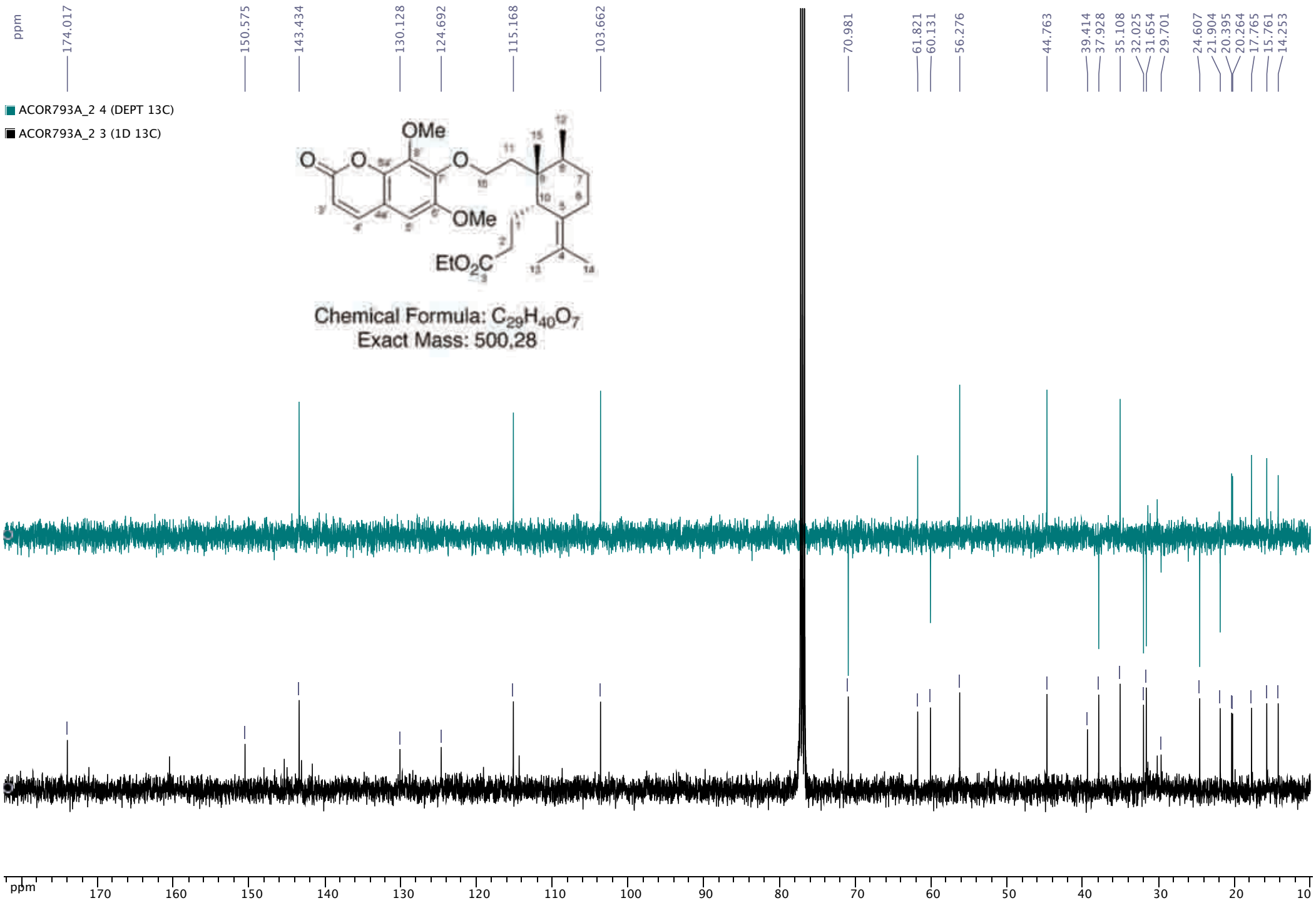
Chemical Formula: $C_{18}H_{32}O_3$
Exact Mass: 296,24

Chemical Formula: $C_{29}H_{40}O_7$
Exact Mass: 500,28

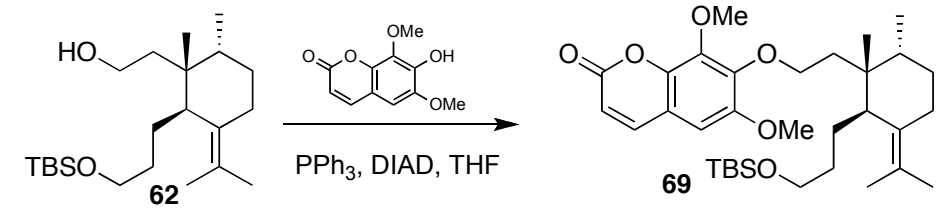


Chemical Formula: $C_{29}H_{40}O_7$
Exact Mass: 500,28


ppm
7.612
7.593
7.260
6.662
6.347
6.328
4.042
3.887
1.674
1.582
1.578
1.538
1.232
1.218
0.806
0.790
OMe
OMe
EtO2C
Chemical Formula: C29H40O7
Exact Mass: 500,28
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
174.017
150.575
143.434
130.128
124.692
115.168
103.662
70.981
61.821
60.131
56.276
44.763
39.414
37.928
35.108
32.025
31.654
29.701
24.607
21.904
20.395
20.264
17.765
15.761
14.253
ACOR793A_2 4 (DEPT 13C)
ACOR793A_2 3 (1D 13C)
OMe
OMe
EtO2C
Chemical Formula: C29H40O7
Exact Mass: 500,28
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

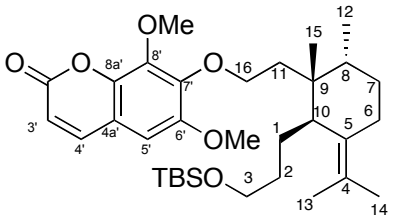
68: $[\alpha]_D^{20}$= –29 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1732, 1559, 1457, 1409, 1289, 1150, 1124, 1042, 668 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.79 (s, 3H, Me-15), 0.80 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me-12), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OEt), 1.22-1.26 (m, 1H, H7), 1.45-1.49 (m, 1H, H7), 1.58 (bs, 3H, Me-13), 1.67 (bs, 3H, Me-14), 1.71-1.78 (m, 1H, H8), 1.81-1.93 (m, 4H, 2H1+6+11), 1.99-2.05 (m, 2H, H2+11), 2.13 (ddd, *J* = 5.5, 9.2, 16.2 Hz, 1H, H2), 2.41-2.46 (m, 2H, H6+10), 3.89 (s, 3H, OMe), 4.04 (s, 3H, OMe), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OEt), 4.18 (ddd, *J* = 5.2, 8.6, 10.5 Hz, 1H, H16), 4.29 (ddd, *J* = 5.8, 9.0, 10.3 Hz, 1H, H16), 6.34 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H3'), 6.66 (s, 1H, H5'), 7.6 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H4'); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.2 (OEt), 15.7 (C12), 17.7 (C15), 20.2 (C14), 20.4 (C13), 21.9 (C1), 24.6 (C6), 31.6 (C7), 32.0 (C2), 35.1 (C8), 37.9 (C11), 39.4 (C9), 44.7 (C10), 56.3 (OMe), 60.1 (OEt), 61.8 (OMe), 71.0 (C16), 103.6 (C5'), 114.4 (C4a'), 115.2 (C3'), 124.7 (C4), 130.1 (C5), 141.7 (C8'), 143.1 (C8a'), 143.4 (C4'), 145.4 (C7'), 150.6 (C6'), 160.5 (C2'), 174.0 (C3); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 523.2 ([*M* + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{29}H_{40}O_7Na$ *m/z* 523.2672, found: 523.2670.



Chemical Formula: $C_{22}H_{44}O_2Si$
Exact Mass: 368,31

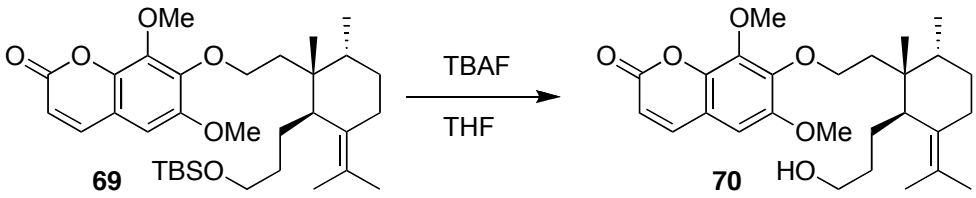
Chemical Formula: $C_{33}H_{52}O_6Si$
Exact Mass: 572,35

To a solution of the primary alcohol **62** (33 mg, 0.09 mmol) in THF (3 mL) were added successively PPh_3 (59 mg, 0.22 mmol), isofraxidin (20 mg, 0.09 mmol) and DIAD (100 µL, 0.49 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 2h, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by silica gel flash-chromatography (heptane-EtOAc, 9:1) yielding the ether **69** (51 mg, 99%):



Chemical Formula: $C_{33}H_{52}O_6Si$
Exact Mass: 572,35

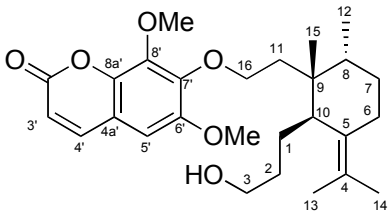
69: $[\alpha]_D^{20}$ = 48 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1732, 1563, 1408, 1290, 1125, 1043, 836 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.03 (s, 3H, OTBS), 0.07 (s, 3H, OTBS), 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 0.89 (m, 9H, OTBS), 0.94 (s, 3H, Me-15), 1.21-1.27 (m, 2H, H2+7), 1.31-1.38 (m, 1H, H2), 1.40-1.51 (m, 3H, 2H1+H7), 1.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, Me-13), 1.64-1.68 (m, 1H, H11), 1.66 (s, 3H, Me-14), 1.70-1.77 (m, 1H, H8), 1.83 (bt, *J* = 13.7 Hz, 1H, H6), 1.90 (ddd, *J* = 5.9, 10.6, 13.3 Hz, 1H, H11), 2.42-2.48 (m, 2H, H6+10), 3.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H3), 3.87 (s, 3H, OMe), 4.00 (s, 3H, OMe), 4.06-4.14 (m, 2H, H16), 6.33 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H3'), 6.45 (s, 1H, H5'), 7.6 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H4'); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.2 (2C, OTBS), 15.7 (C12), 18.4 (OTBS), 20.3 (C14), 20.6 (C13), 23.4 (C1), 24.2 (C15), 24.7 (C6), 26.0 (3C, OTBS), 31.0 (C2), 31.1 (C7), 31.9 (C11), 36.2 (C8), 38.8 (C9), 45.3 (C10), 56.2 (OMe), 61.7 (OMe), 63.8 (C3), 72.6 (C16), 103.6 (C5'), 114.3 (C4a'), 115.1 (C3'), 123.8 (C4), 131.3 (C5), 141.7 (C8'), 143.4 (C4'), 145.6 (C8a'), 150.5 (C7'), 155.9 (C6'), 160.6 (C2'); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 595.3 ([*M* + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{33}H_{52}O_6SiNa$ *m/z* 595.3431, found: 595.3455.



Chemical Formula: $C_{33}H_{52}O_6Si$
Exact Mass: 572,35

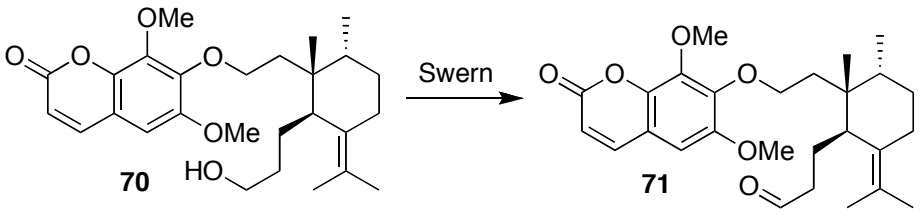
Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_6$
Exact Mass: 458,27

Fluoride deprotection of compound **69** (51 mg, 0.09 mmol) was carried out with TBAF commercial solution in THF (1 M, 0.3 mL, 0.3 mmol) at room temperature for 2.5 h. Ethyl acetate was then added and the mixture was worked up as usual. Chromatography of the residue on silica gel (heptane:EtOAc, 1:1 to 1:3) afforded the corresponding alcohol **70** (35 mg, 87%).



Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_6$
Exact Mass: 458,27

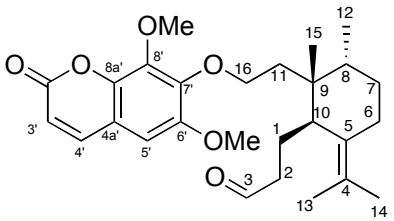
70 : $[\alpha]_D^{20}$ = 43 (c 0.7, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1729, 1563, 1461, 1409, 1290, 1152, 1125, 1043 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, Me-12), 0.95 (s, 3H, Me-15), 1.18-1.25 (m, 3H, H1+H2), 1.36-1.45 (m, 2H, H2+H7), 1.49-1.56 (m, 1H, H7), 1.62 (s, 3H, Me-13), 1.63-1.67 (m, 1H, H11), 1.66 (s, 3H, Me-14), 1.70-1.78 (m, 1H, H8), 1.79-1.85 (m, 1H, H6ax), 1.88-1.92 (m, 1H, H11), 2.44-2.49 (m, 2H, H6+H10), 3.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H3), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.00 (s, 3H, OMe), 4.06-4.13 (m, 2H, H16), 6.32 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H3'), 6.65 (s, 1H, H5'), 7.60 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H4'); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.7 (C12), 20.2 (C14), 20.6 (C13), 23.3 (C7), 24.1 (C15), 24.7 (C6), 30.9 (C1), 31.1 (C2), 31.9 (C11), 36.2 (C8), 38.8 (C9), 45.3 (C10), 56.2 (OMe), 61.7 (OMe), 63.5 (C3), 72.5 (C16), 103.6 (C5'), 114.3 (C4a'), 115.1 (C3'), 124.0 (C4), 131.1 (C5), 141.6 (C8'), 143.4 (C4'), 145.5 (C8a'), 150.5 (C7'), 155.9 (C6'), 160.5 (C2'); ESIMS (MeOH+CH_2Cl_2): 481.2 ([*M* + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{38}O_6Na$ *m/z* 481.2566, found: 481.2563.



Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_6$
Exact Mass: 458,27

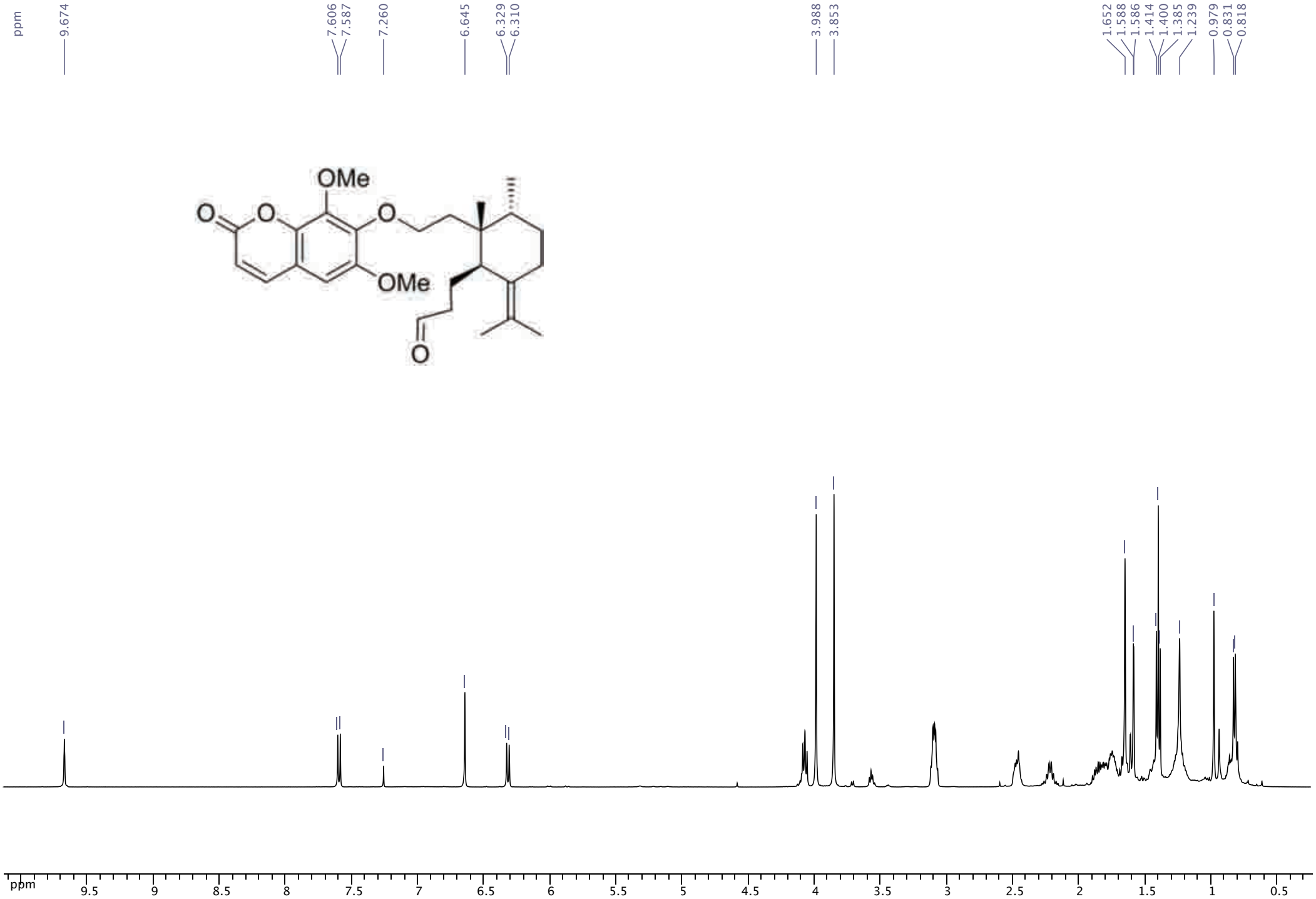
Chemical Formula: $C_{27}H_{36}O_6$
Exact Mass: 456,25

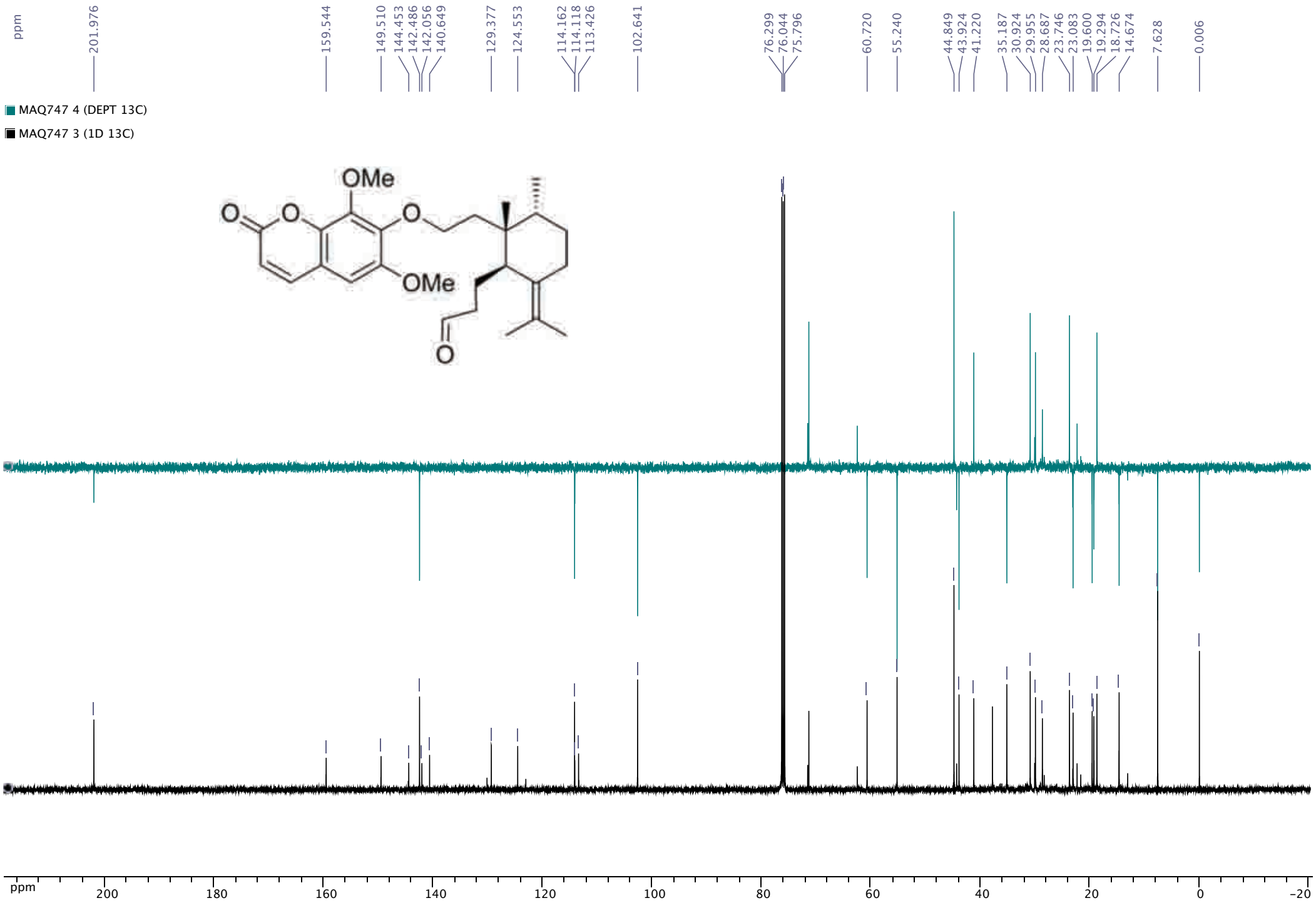
Oxalyl chloride (0.08 mL, 2 M in CH_2Cl_2, 0.16 mmol) was added to a solution of dry DMSO (0.02 mL, 0.32 mmol) in dry CH_2Cl_2 (3 mL) at –60°C, under argon. The mixture was stirred for 30 min and a solution of **70** (25 mg, 0.05 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) was added. Upon 1 h additional stirring at –60°C, Et_3N (0.07 mL) was added, and the mixture was allowed to warm up to 0°C, stirred for a further 30 min and poured into ice cold water, diluted with CH_2Cl_2, washed with 1N HCl and aqueous saturated $NaHCO_3$ and worked up as usual, yielding **71** (24 mg, 99%). Description of the product obtained as a colorless liquid:



Chemical Formula: $C_{27}H_{36}O_6$
Exact Mass: 456,25

s


ppm
9.674
7.606
7.587
7.260
6.645
6.329
6.310
3.988
3.853
1.652
1.588
1.586
1.414
1.400
1.385
1.239
0.979
0.831
0.818
OMe
OMe
O
O
O
O
O
ppm
9.5
9
8.5
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
201.976
159.544
149.510
144.453
142.486
142.056
140.649
129.377
124.553
114.162
114.118
113.426
102.641
76.299
76.044
75.796
60.720
55.240
44.849
43.924
41.220
35.187
30.924
29.955
28.687
23.746
23.083
19.600
19.294
18.726
14.674
7.628
0.006
MAQ747 4 (DEPT 13C)
MAQ747 3 (1D 13C)
OMe
OMe
O
O
O
O
O
ppm
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20

71: IR (film): n = 1718, 1560, 1458, 1408, 1289, 1151, 1124, 1041 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, Me-12), 0.98 (s, 3H, Me-15), 1.22-1.29 (m, 1H, H7), 1.42-1.47 (m, 1H, H7), 1.59 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H, Me-13), 1.63-1.70 (m, 1H, H11), 1.65 (s, 3H, Me-14), 1.71-1.78 (m, 2H, H1+8), 1.79-1.90 (m, 3H, H1+6+11), 2.16-2.28 (m, 2H, H2), 2.44-2.50 (m, H6+10), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.00 (s, 3H, OMe), 4.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H16), 6.32 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H3'), 6.64 (s, 1H, H5'), 7.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H4') ; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.6 (C12), 19.7 (C1), 20.2 (C14), 20.5 (C13), 24.2 (C15), 24.8 (C6), 31.0 (C7), 31.2 (C11), 36.3 (C8), 38.8 (C9), 42.3 (C2), 45.0 (C10), 56.3 (OMe-isofraxidin), 61.7 (OMe-isofraxidin), 72.4 (C16), 103.6 (C5'), 114.3 (C4a'), 115.1 (C3'), 124.0 (C4), 131.1 (C5), 141.6 (C8'), 143.0 (C8a'), 143.4 (C4'), 145.5 (C7'), 150.5 (C6'), 160.5 (C2'); ESIMS ($MeOH+CH_2Cl_2$): 479.3 ($[M + Na]^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{36}O_6Na$ *m/z* 479.2410, found: 479.2408.

CIBLOTHEQUE CELLULAIRE-ICSN

PROTOCOLE POUR LE TEST DE CYTOTOXICITE

Les cellules cancéreuses humaines KB (carcinome buccal) sont entretenues dans des flacons de cultures de 75 cm^2 en milieu DMEM contenant 10% de sérum de veau fœtal, des antibiotiques (pénicilline et streptomycine) un antifongique (fungizone) et cultivées à 37°C dans un incubateur à 95% air-5% CO2 en atmosphère humide .

Les repiquages se font 2 fois par semaine, afin d'entretenir le stock et de préparer les plaques de criblage. Les cellules adhérentes sont isolées par utilisation de trypsine (enzyme permettant de décoller et de dissocier les cellules). Après élimination du milieu de culture et rinçage du tapis cellulaire au PBS (tampon phosphate isotonique de pH=7), 2 ml de trypsine sont déposés sur les cellules et la digestion est réalisée pendant 10 minutes à l'étuve: les cellules sont alors récupérées et centrifugées (1000 tours/minute).

Le culot cellulaire est repris dans 2 ml de milieu de culture et les cellules sont comptées en utilisant le Vi-Cell XR (Beckman Coulter).

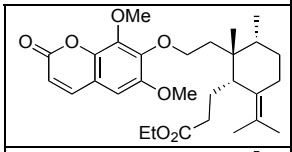
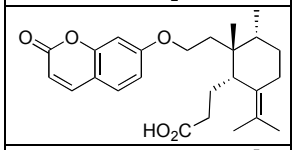
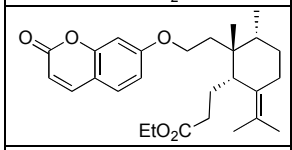
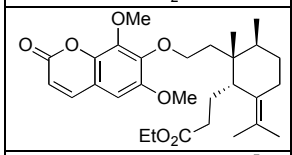
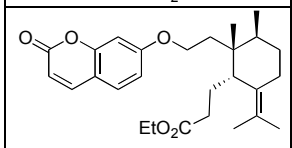
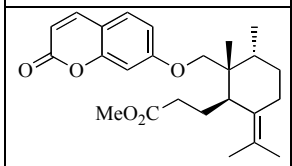
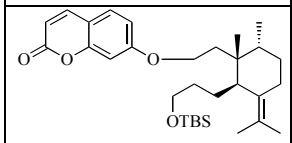
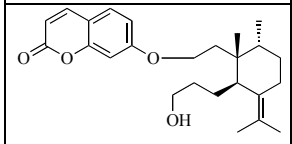
Les cellules peuvent ainsi être distribuées dans les plaques 96 puits à une densité convenable, 500 à 800 cellules/puits/200 µl de milieu.

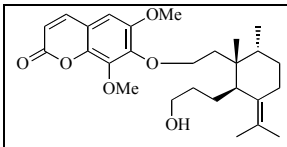
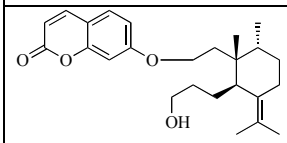
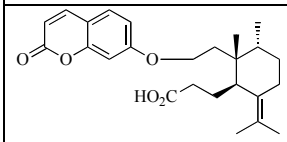
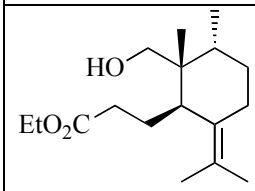
Les produits à tester (molécules chimiquement définies, extraits bruts de plantes ou d'animaux marins, fractions de purification) ou leurs différentes dilutions pour les IC_{50} sont déposés après 24 h dans les puits (si les produits sont en solution dans du DMSO, on doit tenir compte de la toxicité de ce solvant qui ne doit pas dépasser 1% dans le milieu de culture).

Au bout de 72 h de contact, la prolifération cellulaire en présence des molécules à tester est évaluée par rapport aux cultures témoins non traitées (recevant le même volume de DMSO).

Pour cela, on ajoute 40 µl de MTS (réactif Proméga) qui se fixe sur les mitochondries des cellules vivantes et est réduit en un dérivé formazan coloré qui absorbe à 490 nm. Après 2 heures d'incubation, la densité optique de chaque puits est mesurée au spectrophotomètre. On calcule le pourcentage de cellules vivantes par rapport au contrôle et les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la croissance cellulaire.

Concentration 10 µM

GALBANIC SERIES	Valeurs	%Inhibition	Valeurs	%Inhibition	Valeurs	%Inhibition	Moyenne
	0,765	26,933	0,707	26,17	0,739	24,83	26,0
	0,784	25,079	0,664	30,611	0,863	12,225	22,6
	0,784	25,127	0,782	18,283	0,809	17,765	20,4
	0,6	42,652	0,433	54,775	0,611	37,933	45,1
	1,113	-6,339	0,929	2,977	1,211	-23,12	-8,8
	0.466	67.064	0.568	58.27	0.465	66.811	64.0
	1.424	-0.588	1.515	-11.378	1.455	-3.742	-5.2
	1.444	-2.009	1.59	-16.921	1.224	12.676	-2.1

	1.799	-27.127	1.852	-36.152	1.431	-2.059	-21.8
	1.51	-6.665	1.818	-33.645	1.469	-4.77	-15.0
	1.571	-11.031	1.575	-15.767	1.331	5.102	-7.2
	1.515	-7.011	1.622	-19.273	1.474	-5.133	-10.5

Chapitre 3. Synthèse totale de l'Iridal de du Marneral

Les schémas suivantes présentent le tableau synoptique des étapes de notre synthèses basées sur l'analyse rétrosynthétique « Domino » et « Chiral Pool ».

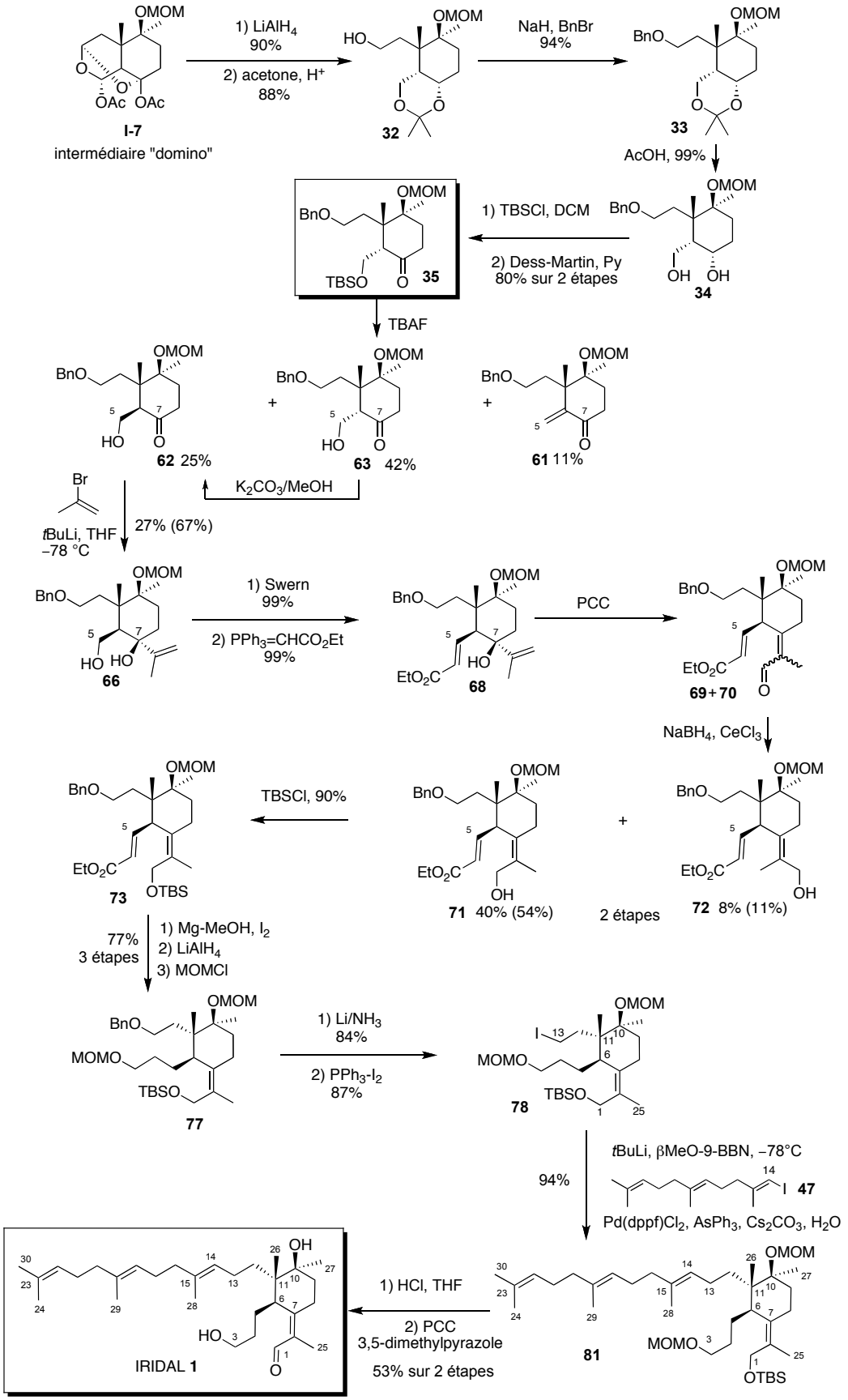


Schéma 1 : Première synthèse totale de l'Iridal

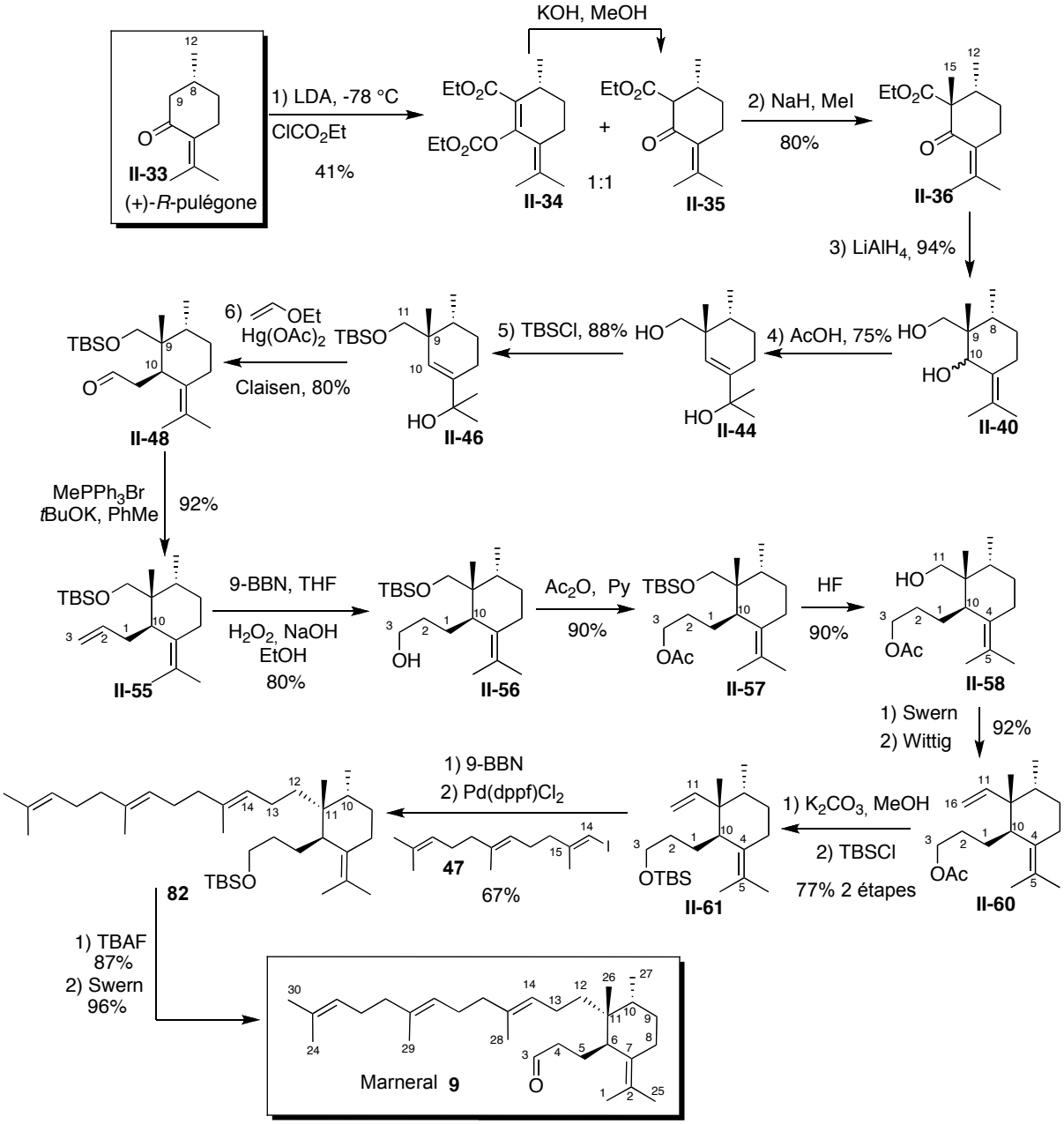


Schéma 2 : Première synthèse totale du Marneral

1 Découverte des Iridals - Les Iridals précurseurs des irones

L'histoire des iridals commence avec la découverte des irones comme principes odorants de l'essence d'iris. L'odeur de violette de cette essence provient des trois irones isomères, fait démontré par Naves et Ruzicka.[43] Ce n'est qu'en 1971[44] que leur structure est correctement élucidée.

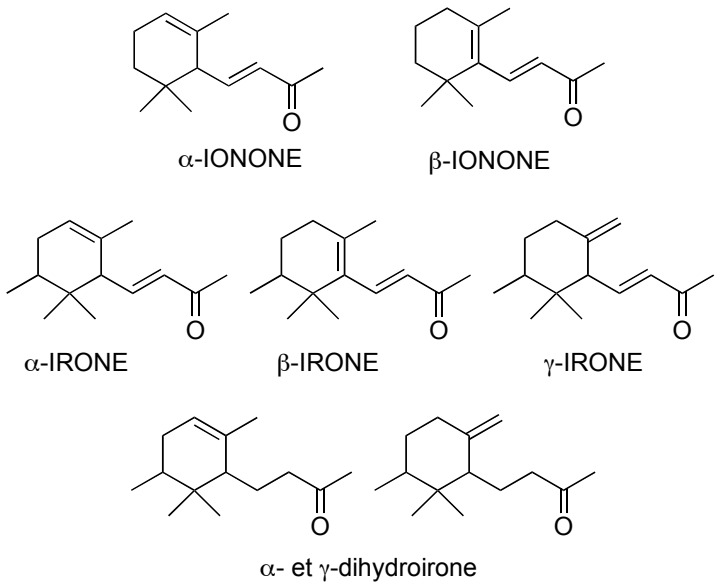


Figure 1 : Les irones

Les irones sont isolées des rhizomes d'iris après des années de stockage. Elles se trouvent en mélanges diastéréomèriques variables, dépendant de l'origine des plantes et de la date de la récolte.

En début des années 1980, le Prof. Marner manifeste son intérêt pour la biogenèse de cette variété de méthylionones et après avoir étudié la composition en irones des rhizomes d'iris (*Iris florentina* et *Iris pallida*) en fonction du temps, tire la conclusion que les irones sont issues de précurseurs par une réaction d'oxydation lente qui dure plusieurs années. Les extraits frais des rhizomes ne contiennent pas d'irones, mais en les traitant avec différents oxydants, une odeur de violette apparaît, et la présence des irones est prouvée par des

[43] Naves, Y. R.; Grampoloff, A. V.; Bachmann, P. *Helv. Chim. Acta*, **1947**, *30*, 1699; Ruzicka, L. ; Schinz, H.; Seidel, C. F.; Tavel, C. *Helv. Chim. Acta*, **1947**, *30,* 1810.
[44] Rautenstrauch, V.; Ohloff, G., *Helv. Chim. Acta,* **1971**, *54*, 1776.

analyses en CG. Les produits principaux de cette oxydation ont été caractérisés comme étant des α- et γ-dihydroirones (Figure 1).[45]

Les précurseurs de ces deux dihydroirones ont été isolés, caractérisés et nommés α- et γ-irigermanal.

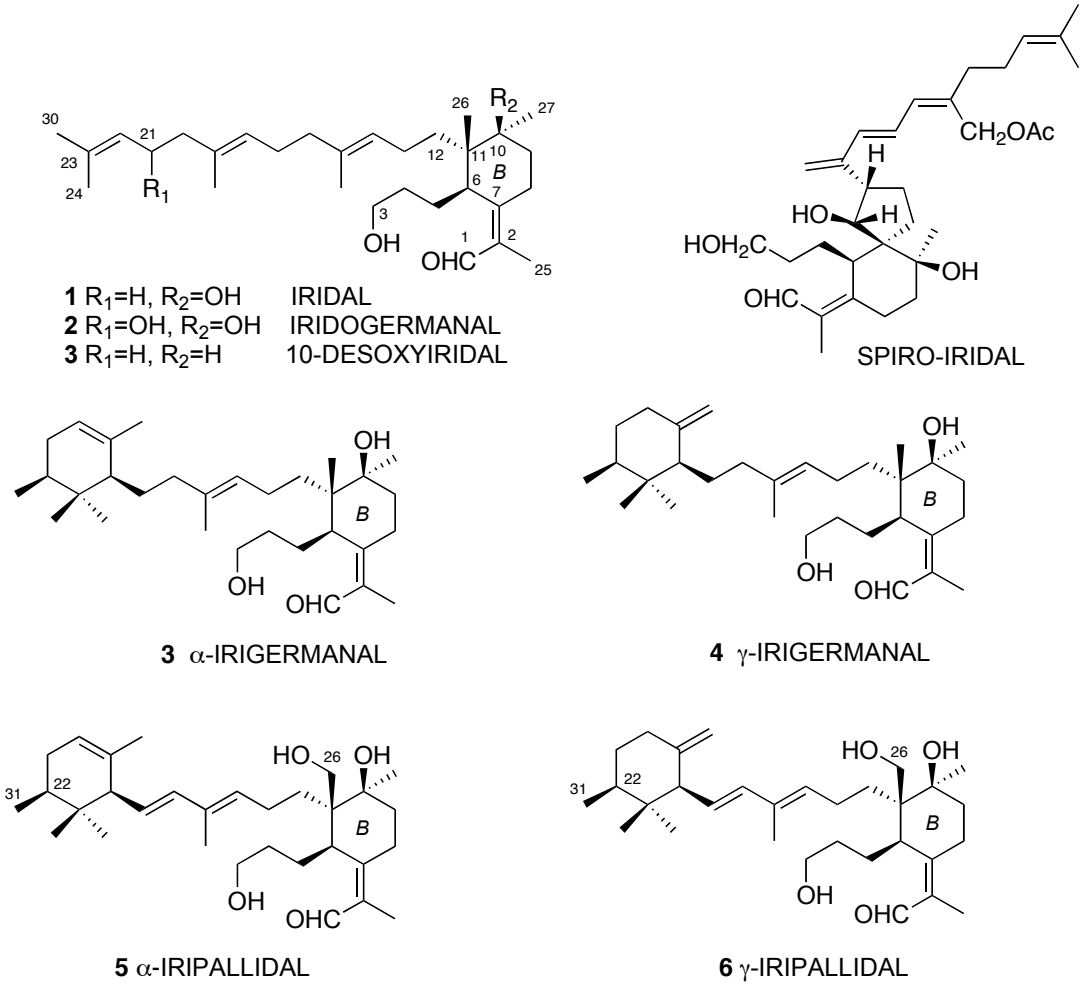


Figure 2 : Les principaux représentants des iridals

Un cristal du γ-irigermanal **4** a été obtenu et la structure a été résolue par diffraction des rayon X. Une fois la stéréochimie relative du γ-irigermanal fixée, une corrélation avec les autres iridals a été faite.[46] Le cycle B reste inchangé entre tous les iridals, fait démontré par des réactions d'ozonolyse qui génèrent un produit commun, le dérivé de chromane **8** (Figure 3, 6*R*, 10*S*, 10*S*). La stéréochimie absolue a été établie en fonction de la configuration absolue des irones dérivées de γ-irigermanal (18*S*, 22*R*).

[45] Marner, F. J.; Krick, W.; Gellrich, B.; Jaenicke, L.; Winter, W., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2531-2536.
[46] Marner, F.-J., *Current Org. Chem.*, **1997**, *1*, 153-186.

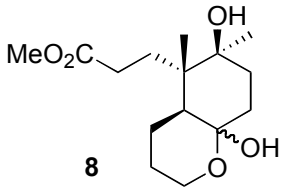


Figure 3 : Produit commun d'ozonolyse des iridals

En fonction de la chaîne latérale, on peut classifier les iridals en plusieurs groupes: iridals monocycliques (chaîne linéaire, avec de degrés d'oxydation différents), iridals bicycliques (les précurseurs des irones), iridals spiro-cycliques (oxydés en position C26 et C13).

2 Isolement

Les rhizomes de *Iris florentina* ou *Iris pallida* sont très riches en iridals, produisant des mélanges qui représentent entre 0.5% et 1% du poids des rhizomes frais.[47] La molécule mère des iridals, l'iridal **1** (Figure 2) a été isolée en petites quantités, ce qui aura une importance dans la biogenèse de la famille. Les produits majoritaires sont les irigermanals et leurs analogues oxydés en C26, les iripallidals (Tableau 1).

Tableau 1 : Compositions des différentes espèces d'*Iris*

	Produits principaux (>10%)	Produits minoritaires (1-10%)	Traces (<1%)
I. germanica	α-,γ-irigermanal, iridogermanal	Iridal 10-desoxyiridogermanal	α-, γ-iripallidal
I. Pallida	α-iripallidal	16-hydroxyiridal α-irigermanal	27-desoxyiripallidal
I. florentina	γ-iripallidal	16-hydroxyiridal	Iridal, α-iripallidal

3 Biosynthèse des iridals

Les iridals proviennent du métabolisme du squalène par un mécanisme assez rarement rencontré, car la plupart des triterpènes sont des produits de polycyclisation (tétra et pentacycliques) de l'epoxy-squalène. Ce mécanisme a été bien démontré par une série

[47] Krick, W.; Marner, F. J.; Jaenicke, L. *Z. Naturforsch.* **1983**, *38c*, 179-184.

d'expériences: des marquages isotopiques allant de l'époxy-squalène jusqu'à des intermédiaires biosynthétiques avancés (comme l'iridal et le 10-desoxyiridal) et l'isolement des intermédiaires biosynthétiques par l'interruption des réactions métaboliques.[48] Le chemin métabolique des iridals a été caractérisé par l'isolement du premier produit de la cyclisation du squalène, le marneral **9**.[49] L'approche de Matsuda dans cet étude est très originale, car cet intermédiaire **9**, le moins oxygéné des iridals, a été imaginé par Marner comme la molécule de départ de la famille des iridals, mais n'a jamais été isolé. Deux raisons pour ce manque dans le chemin, l'instabilité de ce produit et la rapidité des étapes d'oxygénation menant à l'iridal, ont été invoquées. Matsuda *et coll.* ont découvert un nouveau mode de cyclisation des triterpènes à l'occasion de la caractérisation du gène triterpène synthétase *At5g42600* de *Arabidopsis thaliana*, la première plante dont le génome a été séquencé.[50]

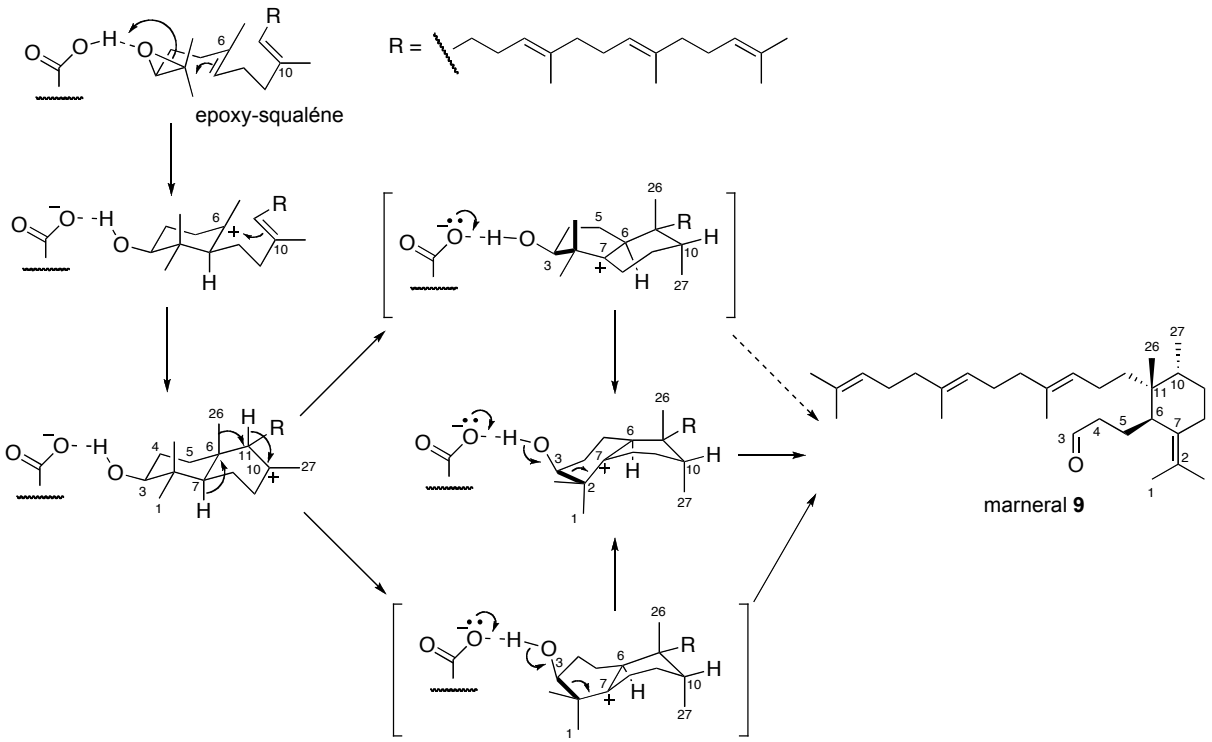


Schéma 3 : Biosynthèse du marneral 9 (numérotation de Marner)

Ainsi ce gène, surexprimé dans des bactéries manquant d'autres gènes polycyclisants du squalène, catalyse la formation de ce nouveau triterpène qui est le marneral **9**, par un mécanisme, proposé par Marner, qui implique la bicyclisation de l'époxy-squalène, avec le cycle B dans une conformation bateau. Le réarrangement cationique de Wagner-Meervein de

[48] Ritzdorf, I.; Bartels, M.; Kerp, B.; Kasel, T.; Klonowski, S.; Marner, F. J. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 995-1003.
[49] Xiong, Q.; Wilson, W. K.; Matsuda, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1285-1288.
[50] The Arabidopsis Initiative *Nature* **2000**, *408*, 796-815.

H11, Me26 et H7 est très rapide qui est ensuite suivi par une fragmentation de Grob, qui en coupant la liaison C2-C3 génére le A *seco* triterpène **9**.[51] L'absence d'intermédiaire bicyclique isolé, est argumentée par des calculs qui donnent une barrière d'activation de cette fragmentation presque nulle. Une fois ce mécanisme primaire démontré, les prochaines étapes oxydantes ont été décrites par Marner. Le prochain intermédiaire isolé est le 10-desoxyiridal **3**, qui ensuite est oxydé stéréosélectivement en position C10, pour donner l'iridal **1**.

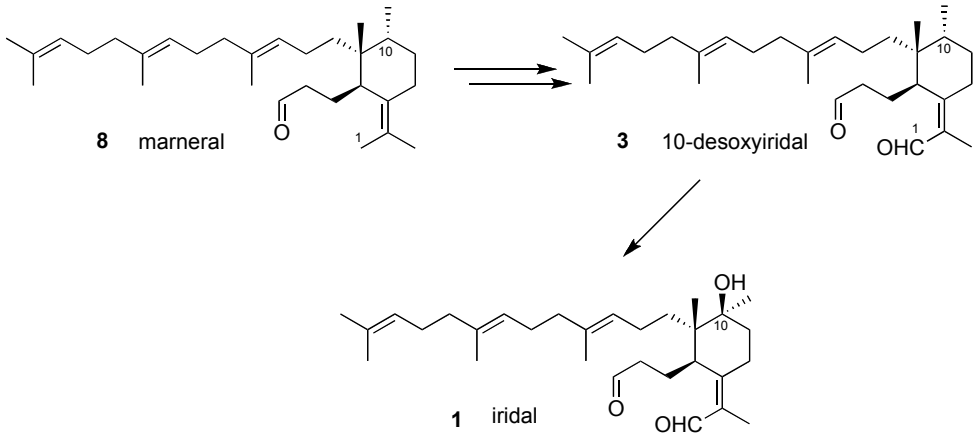


Schéma 4 : Etapes dans la biosynthèse de l'Iridal

Pour résumer, plusieurs caractéristiques de la biosynthèse des iridals ont été soulignées par Marner (Schéma 5)[4]:

- Les iridals sont dérivés de la cyclisation de l'époxy-squalène, fait demontré par l'isolement de un des deux premiers intermédiaires: le 10-désoxyiridal.
- Des intermédiaires bicycliques ne se forment pas
- Le cycle de l'iridal est finalement oxydé par une monooxygénase sélective en C10
- L'hydroxylation de la chaîne farnésyl de l'iridal arrête la fonctionnalisation de celui-ci
- Des triénes conjuguée sont les précurseurs des spiro-iridals, qui se forment par une réaction de Prins après l'oxydation du méthyle Me-26 en aldéhyde.
- Les cycloiridals sont formés par une cyclisation de la chaîne farnésyle initiée par une S-adénosylméthionine (connue comme "méthyle-transférase", elle introduit le carbone 31, un de plus que les triterpènes classiques). Cette cyclisation n'est pas stéréospécifique.

[51] C. A. Grob, P. W. Schiess, Angew. Chem. **1967**, *79*, 1-14; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1967**, *6*, 1-15; C. A. Grob, Angew. Chem. **1969**, *81*, 543-554; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1969**, *8*, 535-546.

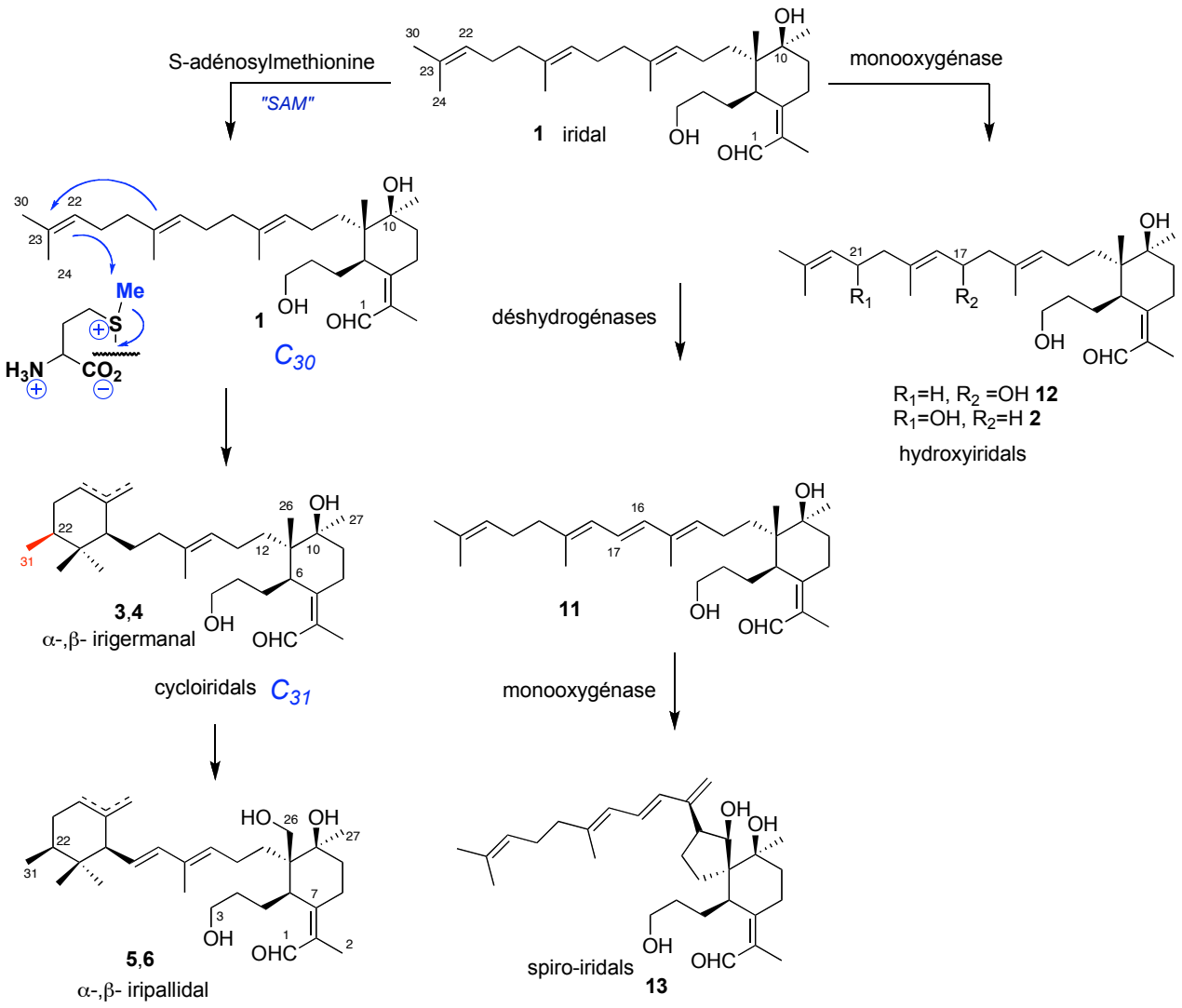


Schéma 5 : Bioconversions de l'Iridal

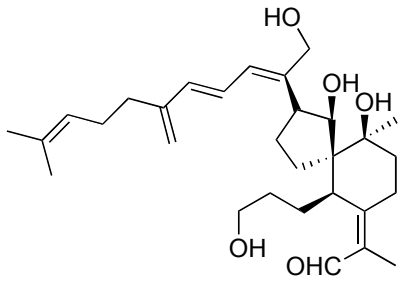
4 Activité biologique

Les premiers essais biologiques des iridals comme principes actifs, datent de 1986, quand Wong *et coll.* ont testé l'activité cytotoxique des extraits d'*Iris* sur la lignée cellulaire P-388 (leucémie du système lymphatique).[52] Les tests ont été effectués avec l'extrait de l'*Iris missouriensis* et la molécule active a été extraite et caractérisée comme étant le 16-hydroxyiridal **2**. La cytotoxicité du 16-hydroxyiridal *in vitro* a été déterminée (ED_{50} = 0.1 µg/mL, lignée cellulaire P-388). Dans une autre étude plus spécifique aux iridals, Bonfils *et coll.* ont recensé 26 hydroxyiridals et spiroiridals qui présentent une activité cytotoxique envers deux lignées cancéreuses humaines : A2780 (cancer ovarien) et K562 (leucémie

[52] Wong S.-M.; Oshima Y.; Pezzuto J. M.; Fong H. H. S.; Farnsworth N. R. *J. Pharm. Sci.*, **1986**, *75*, 317.

myéloïde chronique) et aussi sur les mêmes lignées rendues résistantes à la doxorubicine.[53] En comparant l'activité de ces iridals avec celle du taxol et de la doxorubicine, les auteurs ont observé que les iridals restent actifs envers les lignées résistantes. Même si les iridals ne sont pas plus actifs que le taxol, en montrant une activité contre les lignées possédant des caractères MDR, ils restent des molécules d'un grand intérêt.

Les iridals jouent aussi un rôle de ligands des récepteurs d'esters de phorbol, les protéine kinases C. Les protéine kinases C sont des enzymes ubiquistes avec des rôles multiples dans la cellule. L'action des esters de phorbol est d'activer ces enzymes, ce qui favorise l'apparition des tumeurs cancérigènes. En fait on considère que les esters de phorbol sont de co-carcinogènes. Parfois en se ligand à l'enzyme, des molécules qui provoquent cette suractivité déclenchent l'apoptose de la cellule. Ainsi la recherche des ligands divers qui cibleraient ces enzymes est très intense. En remarquant qu'un spiro-iridal **14** (Figure 4) déclenche des tumeurs de la peau chez les souris, Nomura démontre qu'il avait le même mécanisme d'action que les esters de phorbol.[54] Dans une étude plus poussée, qui fait partie du programme de criblage des composés anti-cancéreux du NCI, Blumberg *et coll* identifient l'iripallidal **5** et le spiro-iridal **13** comme des ligands des récepteurs d'esters de phorbol.[55]



28-déacétylbelamcandal **14**

Figure 4 : Spiro-iridal ligand des récepteurs de phorbol

En analogie avec des composés taxoïdes,[56] après avoir testé l'iridal pour son activité cytotoxique, l'équipe de Bonfils en collaboration avec Benoit-Vical a testé l'activité anti-paludéenne de l'iridal **1**.[57] Les essais in vitro ont été effectués sur *Plasmodium falciparum*, et les tests in vivo (sur des souris) sur *P. vinckei*. Une bonne activité en phase de ré-invasion a

[53] Bonfils, J.-P.; Pinguet, F.; Culine, S.: Sauvaire, Y., **1996**, Brevet Français No. 96 03 892 (WO 97/36604); Bonfils, J.-P.; Pinguet, F.; Culine, S.: Sauvaire, Y., *Planta Medica*, **2001**, *67*, 79-81.
[54] Takahashi, K.; Hano, Y.; Suganuma, M.; Okabe, S.; Nomura, T., *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 291-293.
[55] Shao, L.; Lewin, N. E.; Lorenzo, P. S.; Hu, Z.; Enyedy, I. J.; Garfield, S. H.; Stone, J. C.; Marner, F.-J.; Blumberg, P. M.; Wang, S., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3872-3880.
[56] Sinou, V.; Grellier, P.; Schrevel, J. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1996**, *40*, 358-361.
[57] Benoit-Vical, F.; Imbert, C.; Bonfils, J. P.; Sauvaire, Y. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 747-751.

été révélée (IC_{50} 1,8 mg/mL), mais l'iridal n'était pas suffisamment destructeur pour le parasite dans les test in vivo, il a seulement pu retarder la mort des souris testés. Une conclusion importante a été la faible toxicité de l'iridal in vivo, ce que peut valider l'utilisation de cette famille des molécules pour des test spécifiques.

5 Approches synthétiques

5.1 Marner – 1995

En 1995 Marner et al. ont synthétisé l'épimère C10 **22** du marneral.[58] L'approche est biomimétique, car la construction du squelette commence avec le 2,3-epoxysqualène. La synthèse se poursuit par une cyclisation catalysée par le $SnCl_4$ pour obtenir environ 20% de alcool **15** (Schéma 6).[59] La stéréochimie des trois centres voisins C6, C10, C11 était déjà connue et ne satisfaisait pas l'hypothèse de Marner concernant la biosynthèse des iridals qui positionne les méthyles Me-26 et Me-27 en *trans*.

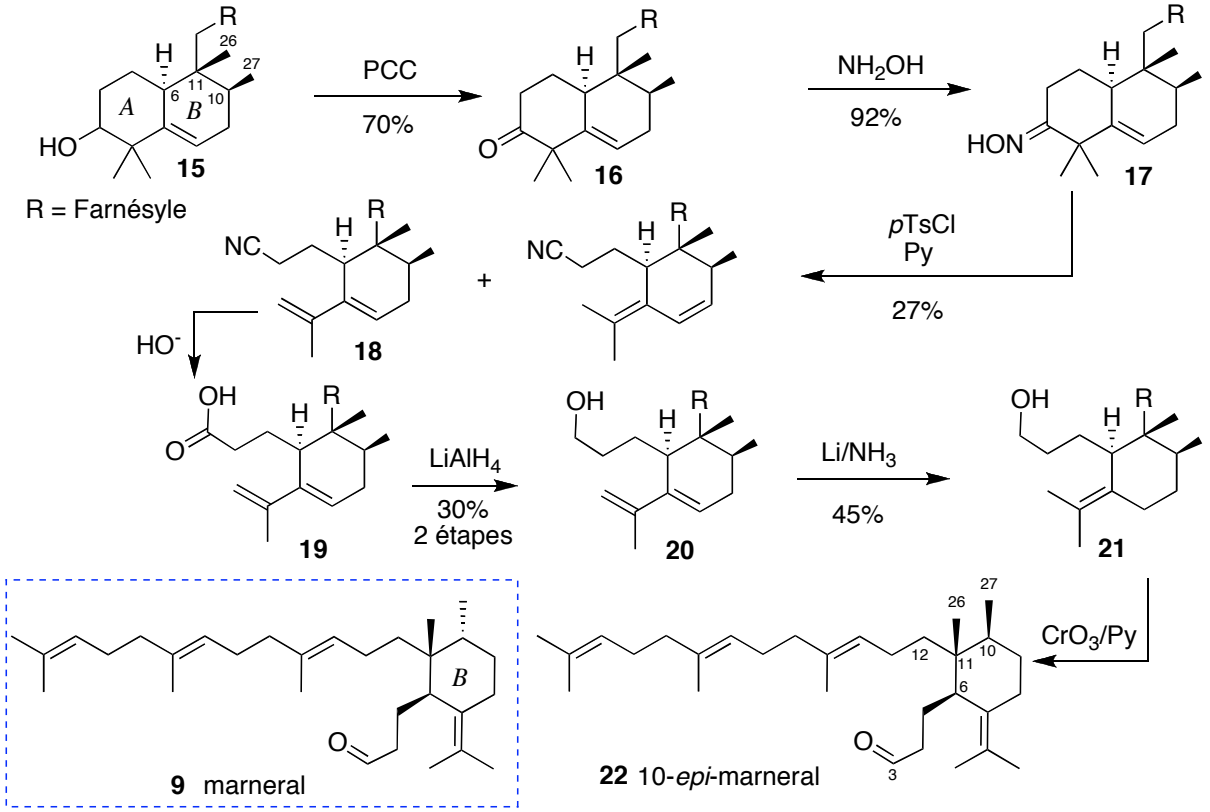


Schéma 6 : Synthèse de 10-épi-marneral

[58] Marner, F. J.; Kasel, T. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 319-323.
[59] Sharpless, K. B.; Van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1848-1849.

Toutefois l'approche à été poursuivie pour obtenir le spectre de masse du composé **22** en vue d'une identification par comparaison des espèces désoxygénées dans les fractions des extraits des *Iris*. Le nitrile 1,2-A-séco **18** a été obtenu par une réaction de Beckmann anormale de l'oxime **17** dérivée de la cétone **16**, qui rompe la liaison C1-C2 du cycle A. Le nitrile **18** a été hydrolysé et l'acide directement réduit à l'alcool **20**. Le système diénique a été réduit à l'alcène le plus stable avec du lithium dissous dans l'ammoniaque. Ensuite le 10-*epi*-marneral **22** a été obtenu par l'oxydation de l'alcool correspondant.

6 Approche du laboratoire

6.1 Travaux antérieurs

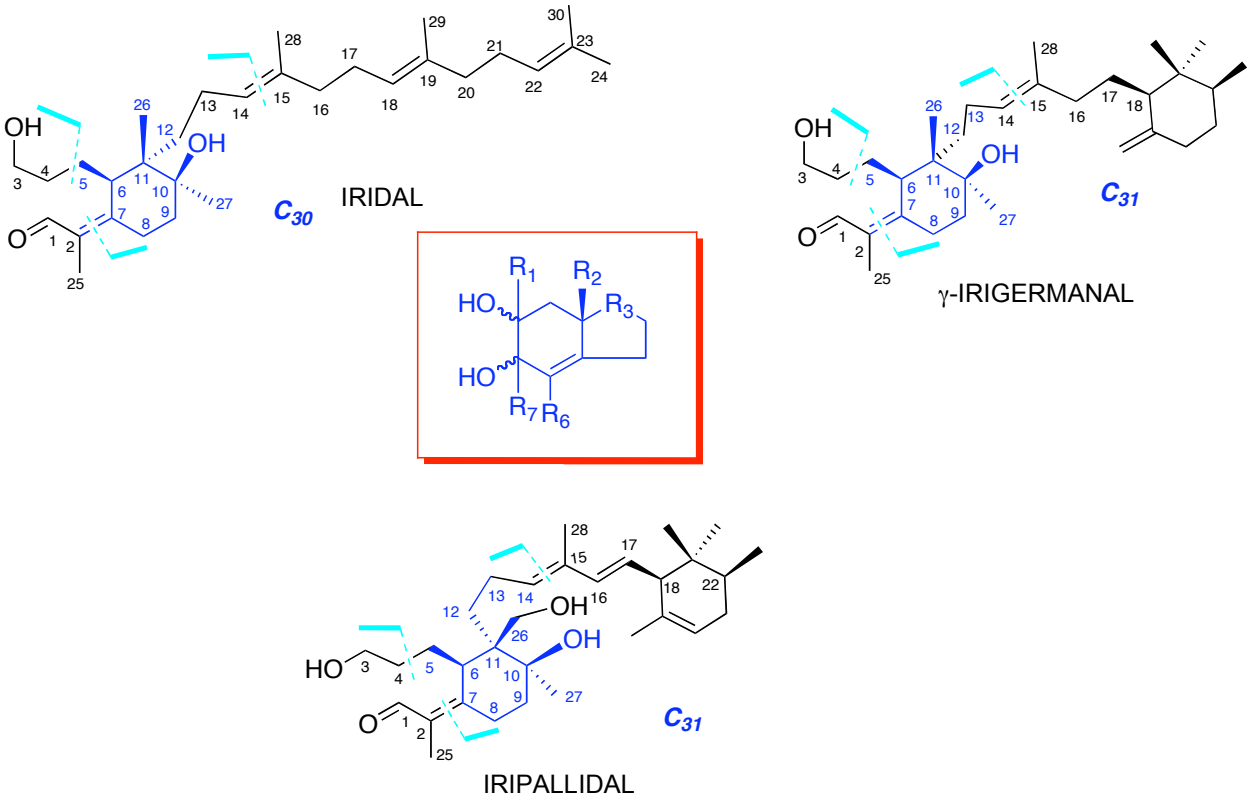


Figure 5 : Synthèse autour du cycle central des iridals

Les iridals, tout comme l'acide galbanique sont considérés comme des A-séco terpènes. Nous avons donc décidé de choisir ces molécules comme cibles prioritaires, à la fois pour le profile d'activité biologique et pour le défit synthétique qu'elles représentent. L'assemblage de divers iridals qui différent par leur degré d'oxydation, le nombre d'insaturations ou de cycles est

donc notre objectif à **long terme** tandis qu'à **court terme** nous nous occuperont des problèmes de stéréosélection et de compatibilités fonctionnelles. L'utilisation de nos réactions domino résout le problème le plus difficile à régler: la stéréochimie de deux centres quaternaires adjacents en C10 et C11. En principe, le farnesol (ou géranylacétone) et l'hydrindène-diol issu de la cétone de Hajos-Parrish, fourniraient les 25 carbones sur 30, la stéréochimie désirée en C-10 et C-11, deux centres quaternaires adjacents, et une fonctionnalisation adéquate pour des transformations ultérieures. La géranylacétone, transformée *via* une homologation et couplée avec le composé "domino" **7** reste l'approche de choix étant donné que le couplage s'effectuera loin du centre néopéntylique.

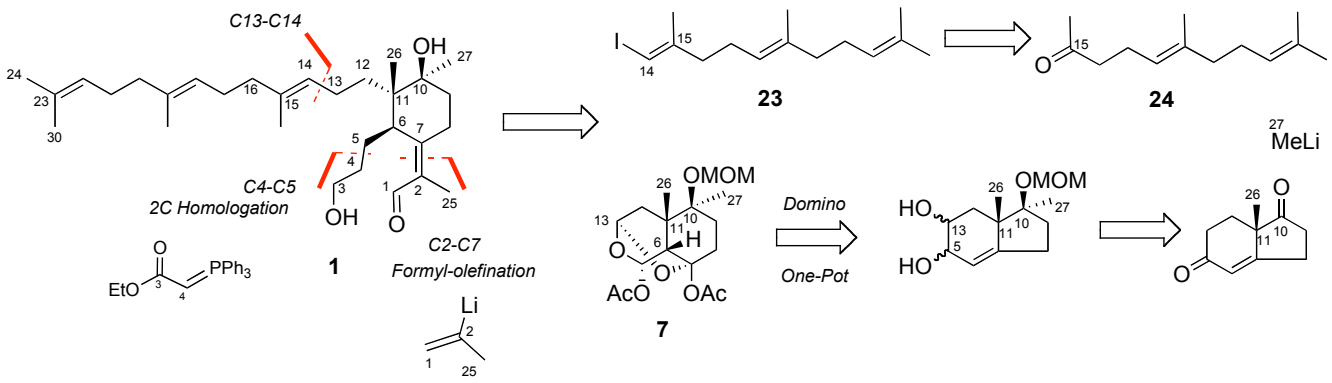


Schéma 7 : Rétrosynthèse de l'Iridal

Comme le produit domino **I-7** avait été obtenu auparavant au laboratoire de manière stéréosélective (travaux de thèse de Guillaume Gauron) avec la confirmation de la structure par diffraction des rayons X sur un monocristal, les premières rétrosynthèses planifiées avaient comme point de départ le produit possédant un carbinol protégé sous forme d'éther de methoxymethyl.[15] L'inversion de la configuration (*S*) du centre C6 à été prévue pour plus tard dans la synthèse.

Cette forme protégée en C10 a été choisie pour éviter que la prochaine étape de réduction génère un tétrol très polaire, difficile à extraire et aussi pour éviter des complications lors du couplage. Le produit domino **I-7** a été obtenu sur des échelles allant de 5 à 20 g. L'aldéhyde **26** a été synthétisé en trois étapes et employé dans l'addition[60] du vinyle lithium (mélange Z/E) dérivé de la géranylacétone par une réaction de Wittig (thèse de Guillaume Gauron).[61]

[60] Soullez, D.; Ple, G.; Duhamel, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1639-1645.
[61] thèse de Guillaume Gauron : N° D'ORDRE : 8617 ; UNIVERSITE PARIS XI

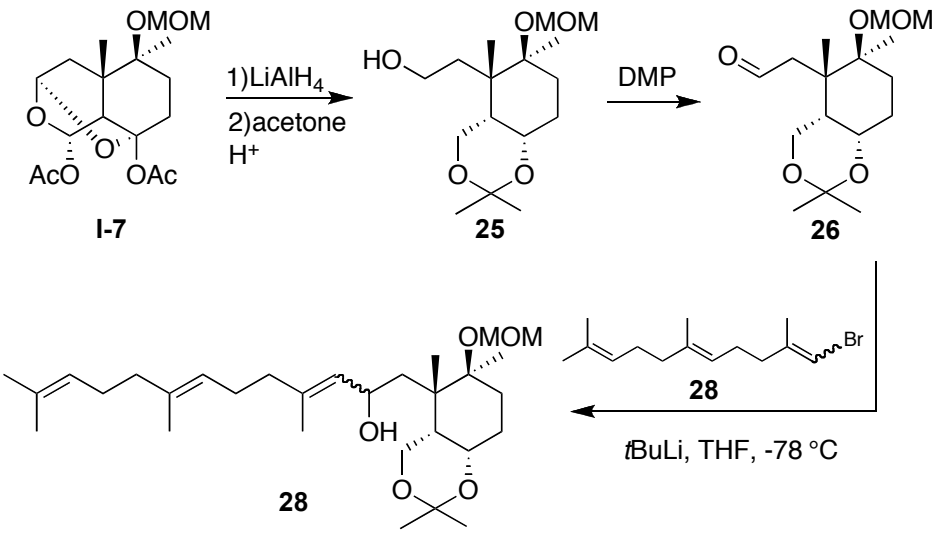


Schéma 8 : Synthèse de l'alcool 28

Une fois l'alcool allylique **28** synthétisé, plusieurs essais de désoxygénation ont été effectué mais sans succès. Une réaction inattendue est survenue lorsque l'acétonide **29** est déprotégé en milieux faiblement acide. De même, l'alcool **28** conduit au composé **30** simplement par dilution dans l'acide acétique. Une attaque S_N1 de la fonction hydroxyle en C5 sur le système allylique forme un pyranne (Schéma 9).

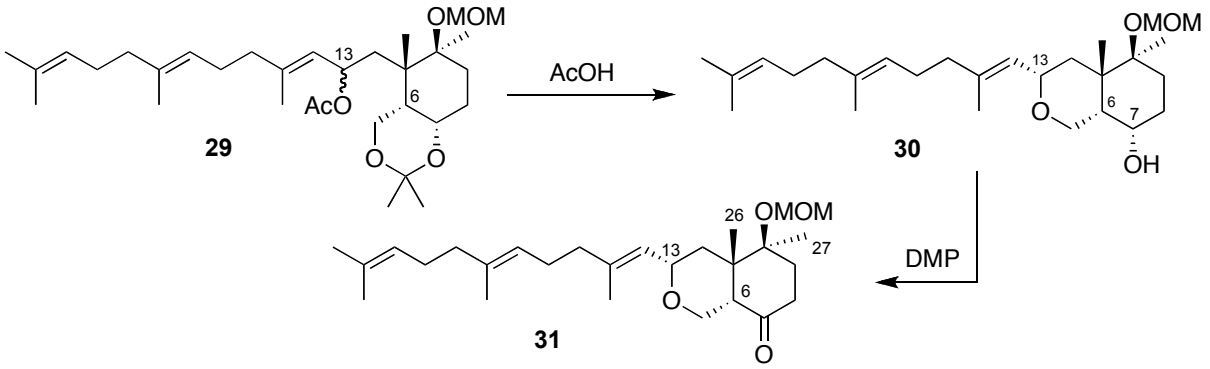


Schéma 9 : Obtention de la cétone bicyclique 31

L'alcool secondaire ainsi obtenu est oxydé en vue des essais d'épimèrisation en position C6. Différentes bases ont été essayées, mais toujours ayant comme résultat la cétone **31** de départ. La rationalisation de cet échec réside dans la plus grande stabilité du système *cis*-oxadécalone, jonction flexible, par rapport à la jonction rigide d'une *trans*-décalone qui devrait contenir deux méthyles C26/C27 en position *trans*-diaxiale (Figure 6).

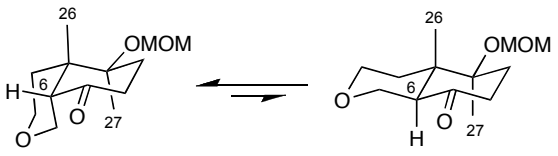


Figure 6 : Configurations *cis-trans* de la cétone 31

6.2 Synthèse de l'Iridal

En reprenant les travaux vers la synthèse de l'iridal, nous avions trois objectifs : l'implémentation de la chaîne farnésyle, l'épimèrisation du centre C6 et la construction du motif formyle-oléfine (Schéma 7).

6.2.1 Construction du motif formyle-oléfine sur les séries 6-épi

Notre molécule cible était la cétone **35** qui a été obtenue en grandes quantités à partir du même intermédiaire synthétique, le produit domino **7**.[62] L'élaboration de l'aldol protégé vers les produits naturels de la famille iridale s'est faite en deux temps: approche "DTS" et synthèse de la molécule mère, l'Iridal **1**. L'approche "DTS" a précédé, étant donné que l'accès vers les analogues est plus commode, et elle nous aurait servi de plateforme pour tester les étapes critiques.

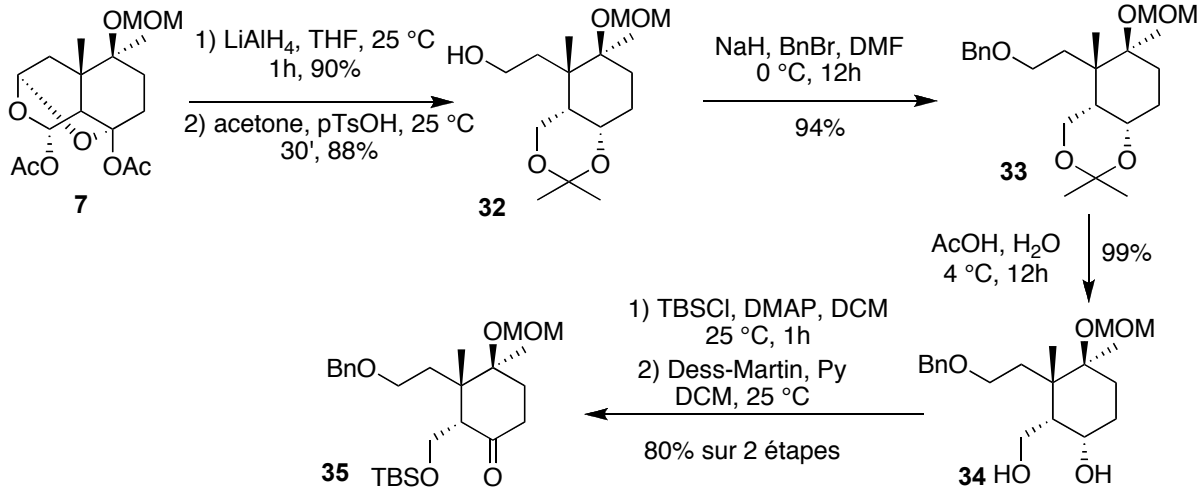


Schéma 10 : Synthèse de la cétone 35

[62] Arseniyadis, S.; Martín Hernando, J. I.; Quílez del Moral, J.; Rico Ferreira, M. R.; Birlirakis, N.; Potier, P. *Tetrahedron Letters* **1998**, 9011-9014.

L'alcool **32** a été protégé sous forme d'éther de benzyle puis le motif 1,3-diol a été déprotégé en milieux acide. La différentiation entre les deux groupements hydroxyles a été faite par mono-silylation sélective de l'alcool primaire **34** en position C5. L'alcool secondaire a ensuite été oxydé pour obtenir la cétone **35**.

A ce niveau nous avons décidé d'employer une stratégie pour la fonctionnalisation de la partie sud de la molécule (positions C5, C6, C7) ayant comme étape clé la formation du motif formyle-oléfine par une réaction de Dauben-Michno, de la même façon que dans la synthèse de l'acide galbanique. Cette fois, l'aldéhyde sera la fonction recherchée, pas seulement un intermédiaire.

L'alcool allylique requis est installé avec un très bon rendement par addition de 2-propényllithium sur la cétone **35**. Ensuite pour installer la chaîne latérale de l'iridal, étant donné que le groupe TBS n'est pas compatible avec l'acidité du PCC, on procède comme auparavant (Chapitre 2) à l'homologation nécessaire de deux carbones, utilisant une réaction de Wittig avec l'ylure de phosphore commerciale. L'ester **38** est obtenu avec un rendement excellent et est ensuite utilisé dans un premier essais de la réaction de Dauben-Michno (Schéma 11). Cette réaction a posé de problèmes, car la conversion sur ce substrat était partielle et la récupération des composés difficile.

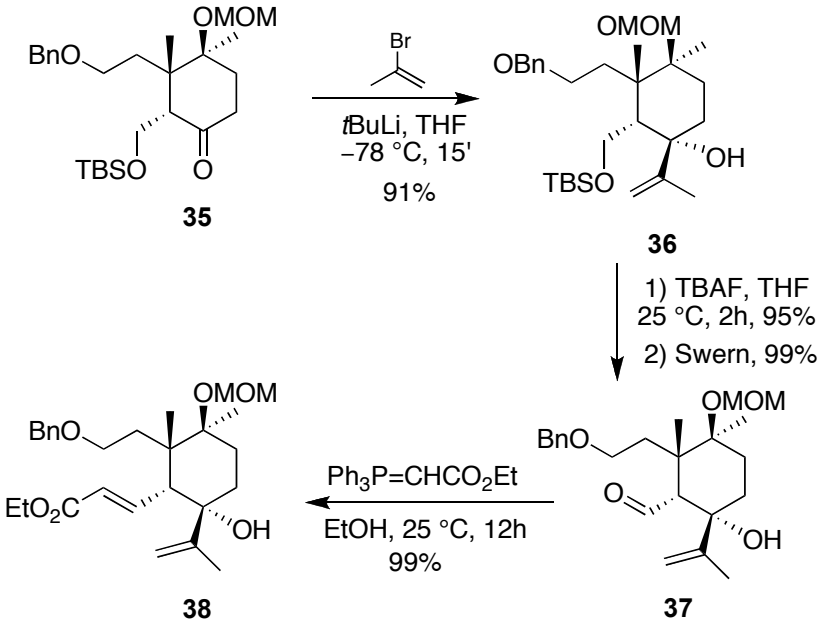


Schéma 11 : Avancement vers le précurseur de la réaction de Dauben-Michno

En essayant d'améliorer cette transformation, nous avons repoussé pour plus tard la formation de l'énal par la réaction de Dauben-Michno et nous avons réduit l'ester α,β-insaturé **38** pour garder ainsi une compatibilité fonctionnelle. En essayant de réduire sélectivement la double liaison conjuguée avec l'ester, nous avons rencontré des difficultés. Avec le Ni de Raney nous avons récupéré le produit de départ et avec le SmI_2 nous avons eu une conversion partielle (50%) mais avec l'impossibilité de séparer les esters (Schéma 12).

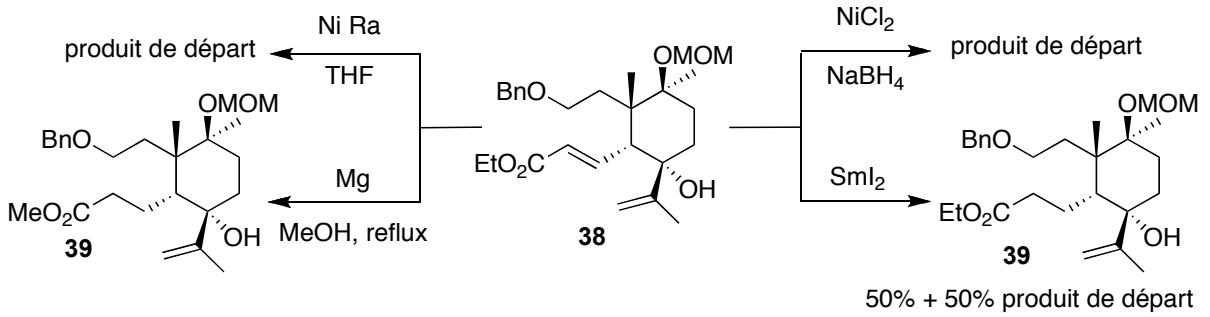


Schéma 12 : Essais de réduction de l'ester insaturé

Finalement avec le magnésium activé par l'iode dans le méthanol sec, au reflux, la réduction sélective est complète. Le brut réactionnel de cette réaction est ensuite directement réduit avec $LiAlH_4$ pour donner l'alcool primaire en C3 **40** qui ensuite est protégé sous forme d'éther de methoxyméthyle (Schéma 13).

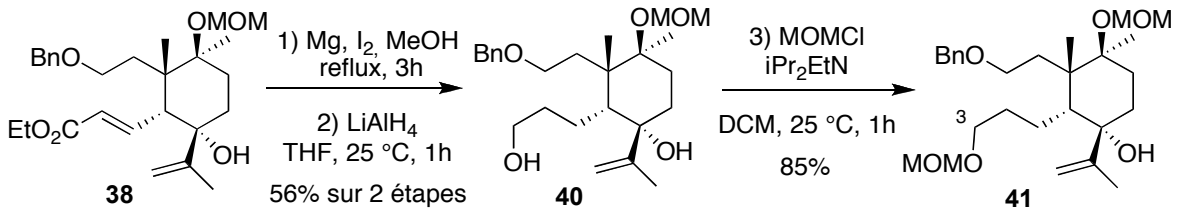


Schéma 13 : Obtention de l'alcool allylique 41

Cette fois la réaction de Dauben-Michno a donné des résultats plus satisfaisants. Nous avons observé que le réactif se désactive rapidement après 2 heures de réaction, alors pour une meilleure conversion (on isole toujours du produit de départ) nous avons commencé avec 4 équivalents de PCC et après 1 heure encore 3 équivalents sont rajoutés et la réaction dure 12 heures. En contrepartie, les rendements sont inférieurs, fait vraisemblablement dû à l'excès de sels complexants de chromium.

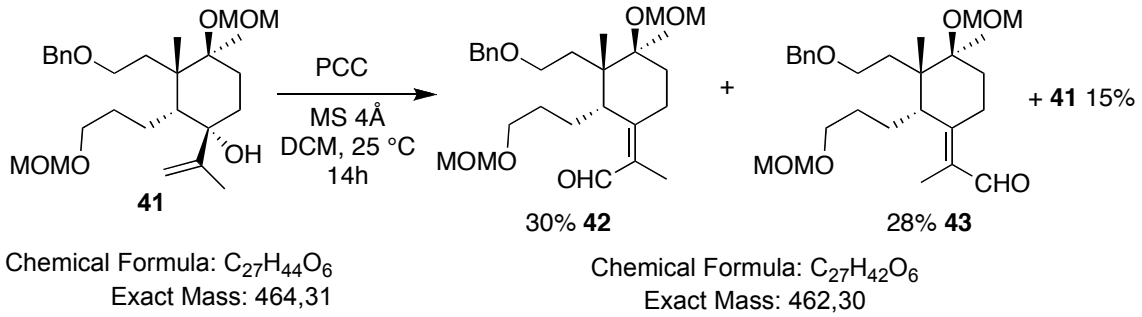


Schéma 14 : Obtention du motif formyle-oléfine

Au niveau de la sélectivité on observe un léger excès de *Z*-énal **42** (Schéma 14). Toutefois le fait d'obtenir des quantités équivalentes des deux géométries nous a aidé à continuer vers les deux isomères de l'iridal, car ils existent aussi dans la famille des iridals des composés qui possèdent la géométrie *E* de la double liaison comme **43**. L'aldéhyde insaturée a été réduite avec $LiAlH_4$ et l'alcool résultant est protégé comme TBS-éther (Schéma 15). Il faudrait noter qu'à ce point l'obtention des analogues était un but en soi, car la série α-C6 nous servait comme modèle pour l'iridal mais aussi comme chemin vers les analogues C6-épimèriques de l'iridal.

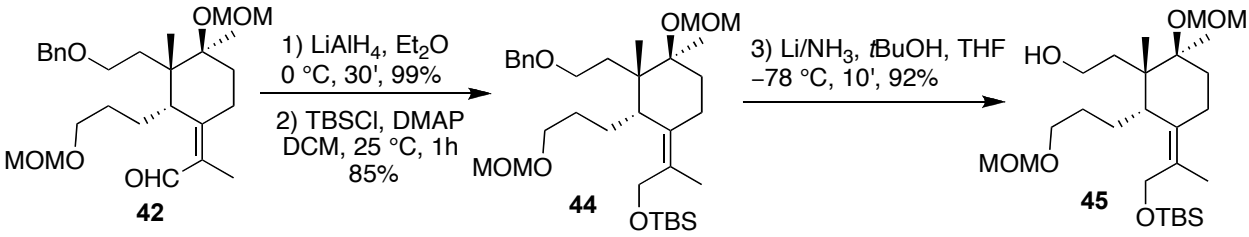


Schéma 15 : Synthèse de l'alcool 45

6.2.2 Elaboration de la chaîne latérale farnésyle

La stratégie initiale était d'appliquer à ce point l'addition de la chaîne farnésyle *via* le bromure de vinyle **28** préparé précédemment. Nous avons changé de méthode pour sa synthèse sachant que la réaction de Wittig sur la géranylacétone donne un mélange de deux géométries *Z/E* inséparables. En partant de la même géranylacétone, nous avons appliqué la séquence de Negishi[63] pour transformer la cétone en alcyne. Ensuite par organoalumination de cette alcyne catalysée par le dichlorure de zirconocéne et par transmetallation de

[63] Negishi, E.; King, A.; Klima, W.; Patterson, W.; Silveira Jr, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2526-2528.

l'aluminium avec l'iode on a obtenu l'iodure de vinyle **47** avec la géométrie *E* désirée (Schéma 16).[64]

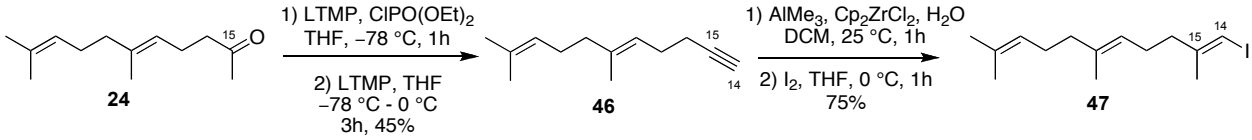


Schéma 16 : Le syntone de la chaîne farnésyle

L'alcool déprotégé **45** a été oxydé en utilisant la procédure de Swern et traité avec l'organolithien dérivé de l'iodure **47**, générant le mélange épimèrique des alcools **48 (**Schéma 17).

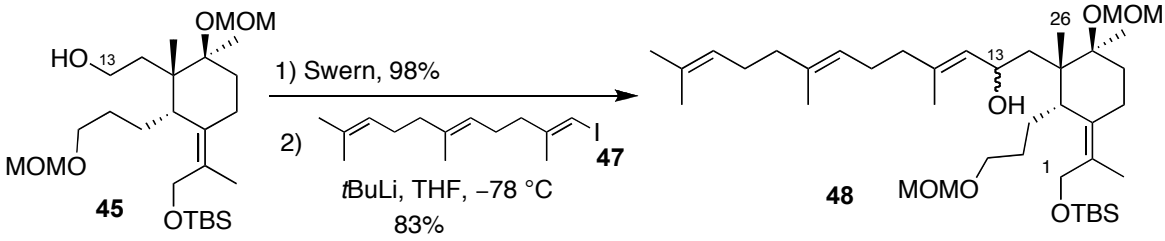


Schéma 17 . « DTS » - Synthèse d'un analogue (48)

A ce point le squelette carboné de l'*epi*-iridal était complet, avec en prime l'oxygénation en C13. On doit souligner le fait que les alcools allyliques type **48** sont aussi des analogues intéressants des iridals, car les produits naturels oxygénés en cette position n'ont pas encore été isolés, mais on pense qu'ils sont précurseurs directs des spiro-iridals après une mono-oxydation du méthyle 26.

6.2.3 Essais de désoxygénation de la position C13

Nous avons essayé d'adapter une réaction de désoxydation allylique décrite par Corey dans le cas des molécules de type squalène (Schéma 18).[65]

[64] Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639-6647.
[65] Radetich, B.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2430-2431.

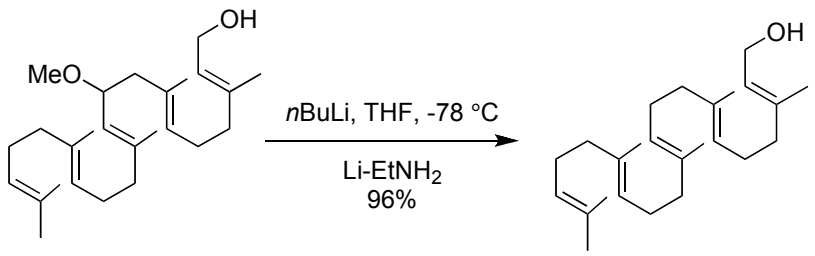


Schéma 18 : Désoxygénation de Corey

Quelques molécules modèle ont été utilisées en préalable, pour sonder cette voie. En fait l'alcool allylique **28** est transformé en éther de méthyle puis traité avec une solution de Li dans l'EtNH$_2$. Nous avons obtenu un mélange inséparable d'alcènes isomères au niveau des carbones C13-C15. Le résultat a été inattendu car dans le cas de Corey, les auteurs n'ont pas observé ce type d'isomérisation (Schéma 18).

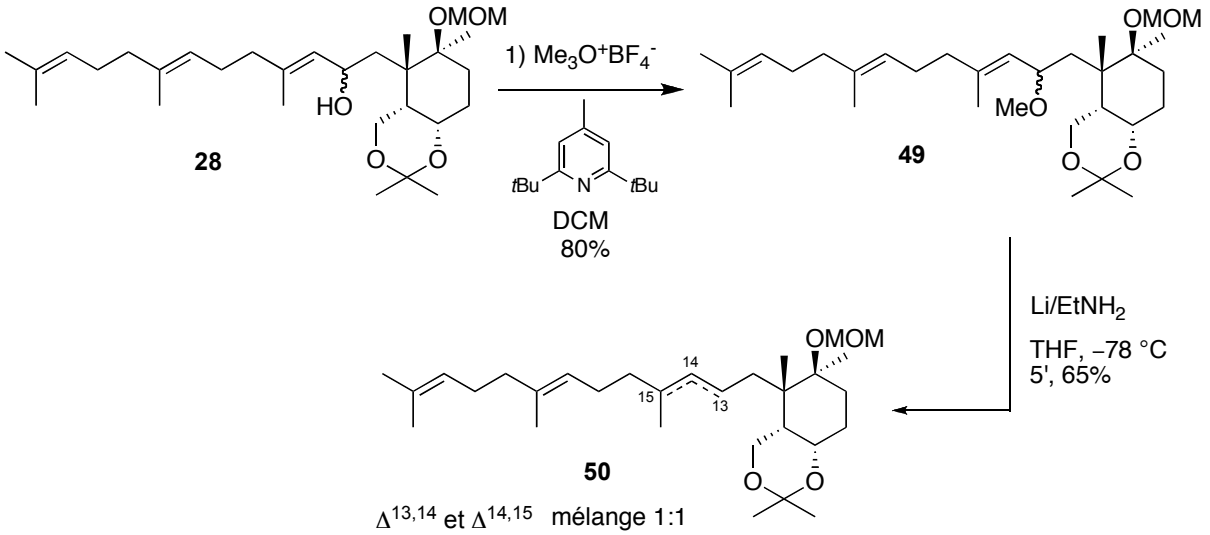


Schéma 19 : Désoxygénation de l'éther allylique 49

Même si ces résultats n'étaient pas encourageants, nous avons testé cette réaction sur notre molécule avancée **48**. L'alcool en C13 est transformé en éther de méthyle et pour différencier la position C13 de la position C1, nous avons déprotégé le silyléther. Avant le dosage avec la solution de Li/EtNH$_2$, l'alcool est prétraité avec du *n*BuLi, afin d'éviter que l'alcoolate en C1 ne soit pas attaqué par le Li solvaté (Schéma 20).

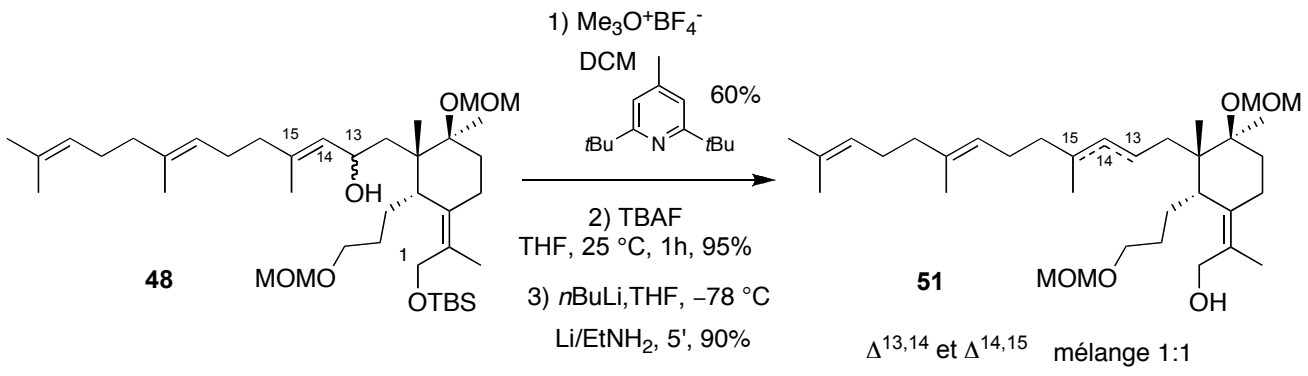


Schéma 20 : Obtention du mélange d'alcènes 51

Le résultat de cette réaction est en accord avec le modèle **28** précédemment essayé (Schéma 19), le mélange obtenu étant également réparti entre les deux doubles liaisons. Les produits **51** $\Delta^{13,14}$ et $\Delta^{14,15}$ n'étaient pas séparables.

Nous voyons donc que ce système allylique a une fâcheuse tendance à s'isomériser. Dans le cas de Corey, leur molécule est linéaire donc l'introduction du premier électron solvaté a lieu du côté le moins encombré, et la liaison plus stable thermodynamiquement est obtenue. Dans notre cas la proximité du cyclohexane avec sa densité fonctionnelle doit jouer un rôle dans la différence de réactivité entre les centres C13 et C15, ce qui équilibre le radical allylique avant sa réduction et sa protonation.

Un dernier essai de désoxygénation a été fait sur l'alcool allylique modèle **28**. Nous avons essayé d'appliquer la désoxygénation de Barton, même si notre expérience sur ce type de système nous disait que le réarrangement de la double liaison aurait eu lieu de toute façon. À notre surprise cette isomérisation de l'alcool allylique a eu lieu même avant l'étape radicalaire. En essayant de transformer l'alcool **28** en thiocarbonate, nous avons obtenu exclusivement le thiocarbonate réarrangé **52**. Puis en réduisant ce produit avec l'hydrure de tributylétain dans le toluène a 100 °C le seul produit isolé fut l'alcène bisubstitué **53** (Schéma 21).

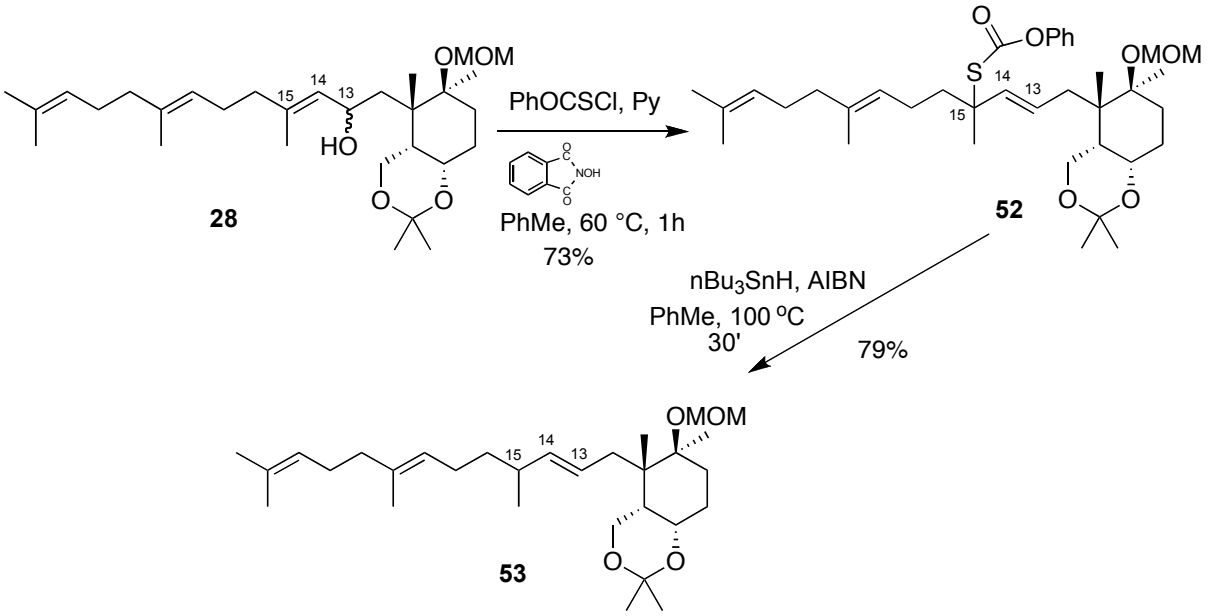


Schéma 21 : Isomérisation de la double liaison C14-C15

A ce moment nous avons abandonné cette voie et nous sommes passés à une approche directe de couplage de la chaîne farnésyle.

6.2.4 Couplage sp^3-sp^2 catalysé par le palladium(0)

L'idée d'utiliser un couplage de type Suzuki-Miyaura entre l'iodure de vinyle **47** et une espèce de bore dérivé du cyclohexane, est basée sur le fait que l'iodure de vinyle **47** pourrait être synthétisé avec la bonne géométrie *E*.[66] Le problème était de trouver au moins un modèle qui pourrait s'approcher du cas réel, dans le but de fonctionnaliser la position C13 soit par métallation, soit par élimination pour donner une double liaison. La première molécule qui s'apprêtait à ce type de réaction était l'alcool **32**, mais nous connaissions deux réactions secondaires, habituelles, qui surviennent sur ce type de structure : soit une cyclisation avec l'hydroxyle en C5 donnant un pyrane **54**, soit avec celui de la position C10 donnant un furane.

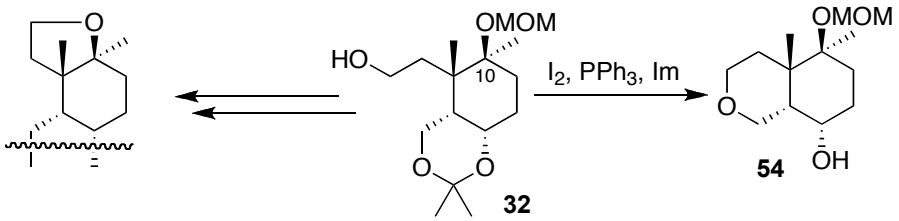


Schéma 22 : Réactions secondaires du composé 32

[66] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

Ce problème nous a empêché de trouver rapidement des molécules modèle pour différents types des couplages et la solution évidente fut d'avancer le plus possible avec la partie sud. Ainsi la chaîne latérale C4-C6 serait éloignée du carbone C13. Un intermédiaire plus avancé avec qui nous avons testé la fonctionnalisation du centre C13, fut l'alcool **41**, mais une cyclisation inattendue est intervenue: l'hydroxyle libre de la position C7 et la chaîne C12-C13 qui se trouvait en relation 1,3-diaxiale, ont formé un pont générant un éther furannique.

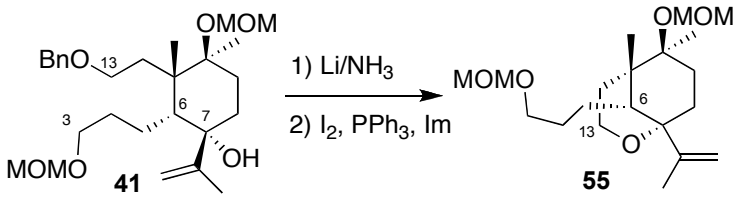


Schéma 23 : Cyclisation inattendue de l'alcool dérivé de 41

Nous avons réalisé que cette position devrait être protégée pour continuer à modifier la chaîne C12-C13. Effectivement, avec l'alcool tertiaire en C7 protégé sous forme de méthoxyméthyléther, l'iodure **57** a été obtenu rapidement.

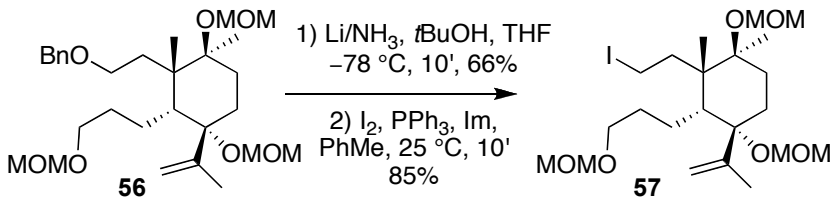


Schéma 24 : Obtention de l'iodure 57

Pour transformer cet iodure en boronate, nous avons appliqué le protocole de Marshall.[67] En première instance l'iodure **57** est traité avec *t*BuLi et β-MeO-9-BBN, ce qui génère l'alkyle-lithium primaire qui à son tour est transmétalé avec le β-MeO-9-BBN, donnant le boronate requis pour le couplage de Suzuki-Miyaura. Le boronate est ensuite transféré à une solution de iodure vinylique **47**, $Pd(dppf)Cl_2$, $AsPh_3$, Cs_2CO_3 et H_2O dans le DMF. Le produit de couplage est obtenu sans optimisation avec un rendement de 50%.

[67] Marshall, J. A.; Schaaf, G. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7428-7432.

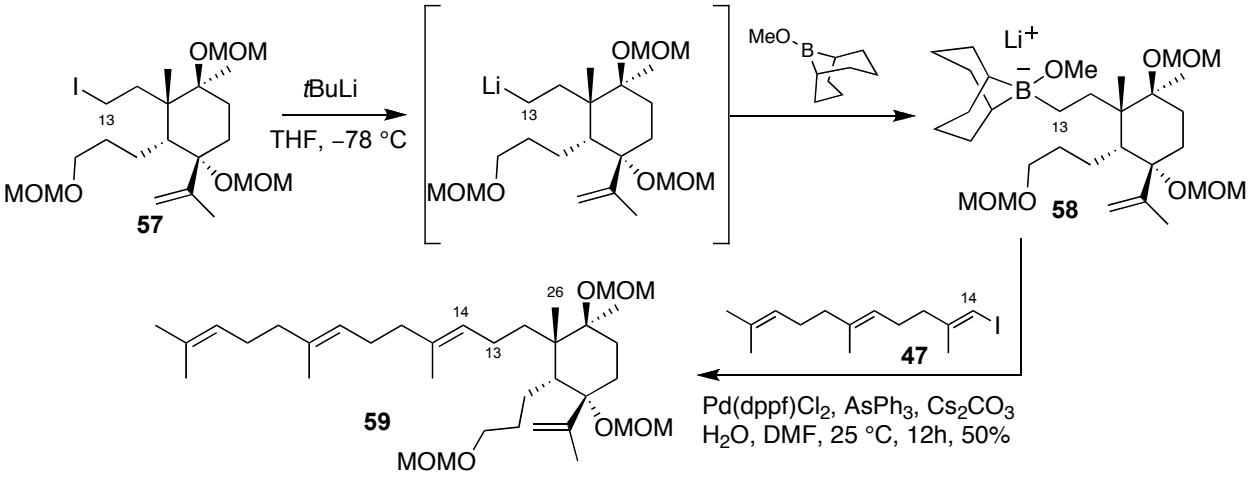


Schéma 25 : Réaction de Suzuki-Miyaura sur le composé modèle 57

Avec ce résultat entre nos mains, et avec le motif formyle-oléfine, en principe, déjà résolu, nous nous sommes lancés vers l'épimèrisation du centre C6.

6.2.5 Épimérisation du centre C6 ; dernier centre stéréogénique fixé du cycle-B de la famille iridal

Sur plan synthétique, la cétone **35**, synthétisée en grande quantité (plusieurs dizaines de grammes), était pour nous un point de départ. A partir de ce composé nous avons programmé l'homologation nécessaire de deux carbones en C5 suivie de l'épimèrisation du centre stéréogénique en C6, dans l'ordre ou inversement (Schéma 26).

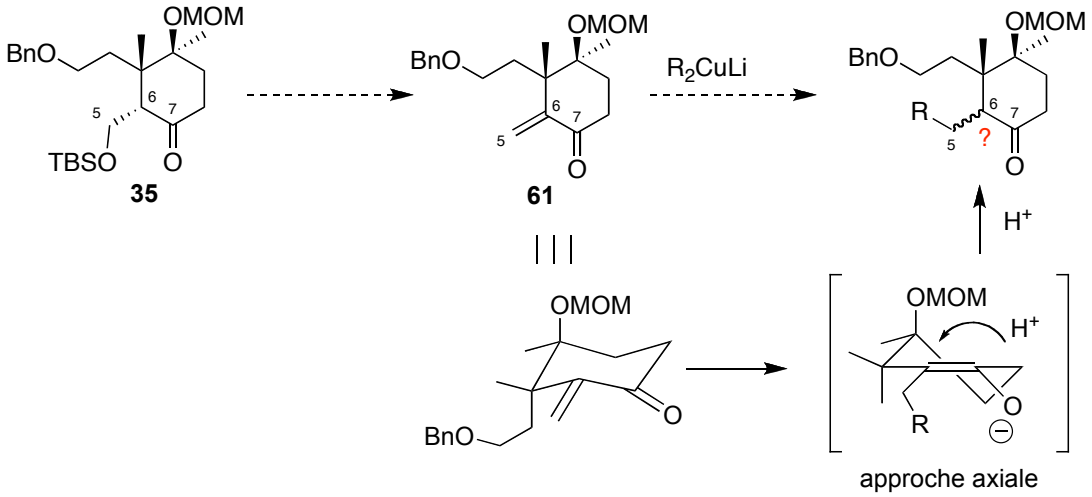


Schéma 26 : Plan pour la fonctionnalisation de 35

Dans le double but de rendre planaire le centre C6 et ensuite le remodeler en rallongeant la chaîne C3-C5, nous avons cherché à obtenir l'énone **61**. Le passage C6-sp^2 en C6-sp^3 via une

addition conjuguée qui aurait rajouté la chaîne latérale C4-C3, pourrait déjà nous informer sur le positionnement de la chaîne latérale en C6 après hydrolyse. En mettant en applications ce plan, c'est en essayant de désilyler l'éther en C5 que nous avons observé une tendance très marquée à la crotonisation. Trois produits ont été identifiés: l'aldol C6-α **63** attendu, son isomère C6-β **62** et le produit de crotonisation **61**. Ce résultat nous a montré que la crotonisation était très favorisée et que l'épimèrisation commençait déjà durant cette étape de désilylation. Comme l'aldol C6-α **63** était majoritaire, nous avons essayé de maximiser le pourcentage d'aldol désiré C6-β **62** tout en essayant de minimiser le pourcentage du produit d'élimination **61** (Schéma 27).

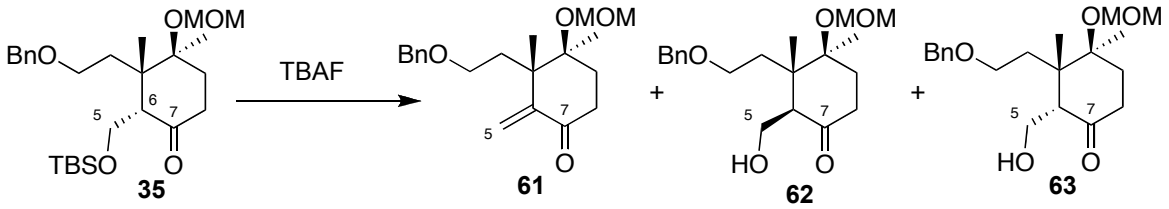
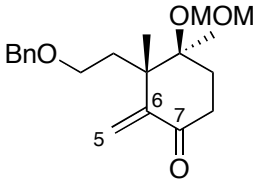
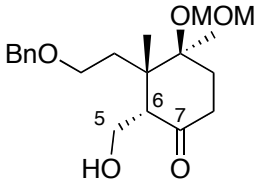
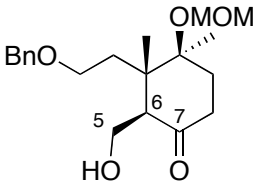


Schéma 27 : Produits de la déprotection de l'éther silylé 35

L'essentiel de nos efforts d'optimisation de cette réaction de déprotection est résumé dans le Tableau 2.[68]

Tableau 2 : Optimisation de l'épimèrisation du centre C6

	Base	 **61**	 **63**	 **62**	Cétone de départ **35**
1	*t*BuOK	55%	-		-
2	K_2CO_3 reflux THF,	-	-	-	100%
3	Et_3N, MeOH	-	-	-	100%
4	TBAF 4éq 1h, 25 °C	5%	27%	4%	50%
5	TBAF 4éq 3h, 25 °C	34%	27%	11%	10%
6	TBAF 4éq 6h, 25 °C	74%	6%	3%	-
7	TBAF 4éq	10%	58%	10%	12%

[68] Des quantités variables (moins de 5%) de produit rétro-aldol sont présentes, mais il est inséparable par chromatographie. Ce produit est séparé pendant les étapes suivantes.

	2h, 0 °C				
8	TBAF 6éq 6h, 0 °C	11%	42%	25%	6%

En analysant ce tableau, on observe deux facteurs importants : la température et le temps.

- Si la réaction est laissée pendant 6 h à la température ambiante, le produit d'élimination se forme (l'énone **61**).
- Si le temps de réaction est court, on a en proportion majoritaire la cétone de départ **35**. Comme on sait que l'aldol β-**62** découle de l'aldol α-**63**, pour maximiser le contenu de β-**62** il faudrait consommer le maximum possible de la cétone de départ protégée, mais à une température moindre pour minimiser l'apparition du produit d'élimination **61**.

Les meilleurs conditions trouvées sont les suivantes: à 0 °C, après 6 h, on obtient le meilleur taux d'aldol désiré β–**62**. L'aldol α a été aussi recyclé, car en présence d'une base faible comme K_2CO_3, on obtient un mélange d'équilibre **63**/**62**, 2/1 accompagné d'énone **61** (Schéma 28). Nous n'avons pas continué les essais d'optimisation **63**/**62** pour deux raisons: les quantités obtenues de l'épimère désiré **62** étaient largement suffisantes pour compléter la synthèse de l'Iridal et aussi parce que l'énone **61** continue de rester un "building-block" potentiel pour la synthèse iridale et la synthèse d'analogues (« DTS »).

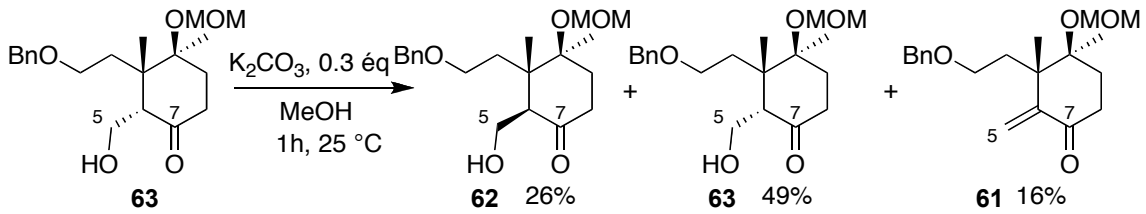


Schéma 28 : Epimérisation du centre C6 sur l'aldol 63

6.2.6 Addition conjuguée sur l'énone 61

En essayant de fonctionnaliser l'énone **61**, nous avons employé des conditions d'addition des organocuprates.[69] Ainsi avec le glyoxal-monoester **64**, protégé sous forme de thioacétal commercialement disponible, l'addition sur la double liaison a été rapide, mais la réaction a

[69] Adams, L. A.; Valente, M. W. N.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5195-5200.

continué avec la cyclisation spontanée de l'énolate intermédiaire, pour donner la lactone d'énol **65** (Schéma 29).

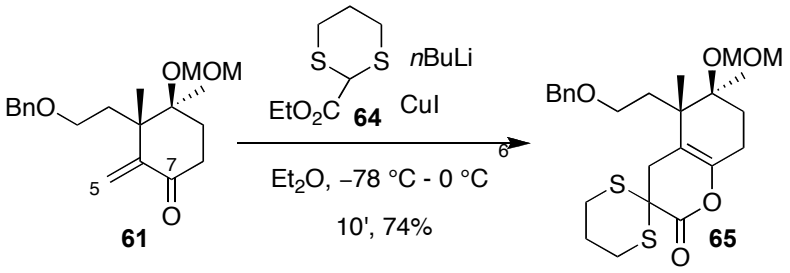


Schéma 29 : Addition conjuguée sur l'énone 61

La facilité de formation du composé **65**, obtenu avec un rendement isolé de 74%, non-optimisé, ouvre une nouvelle voie qui sera étudiée ultérieurement.

6.2.7 Finalisation de la partie Sud de l'Iridal

Une fois les réactions d'épimèrisation optimisées, l'aldol désiré **62** a été obtenu en grande quantité et sa fonctionnalisation a commencé par l'addition de (2-propényl)lithium, donnant le diol **66**, accompagné de l'aldol de départ (60%). Ce résultat peut paraître inefficace, mais étant donné que nous travaillons directement sur un aldol (sans groupe protecteur), il est satisfaisant.

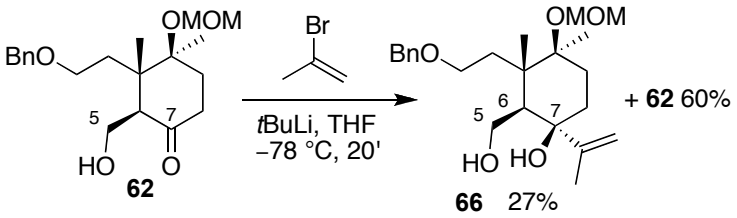


Schéma 30 : Addition d'isopropényllithium sur l'aldol 62

La stéréochimie du diol **66** a été établie par l'estérification de l'alcool primaire en C5 avec l'acide *p*-nitrobenzoïque. Cet ester **67** a été recristallisé dans l'hexane et un monocristal a été obtenu pour résoudre sa structure par diffraction des rayons X (Figure 7).

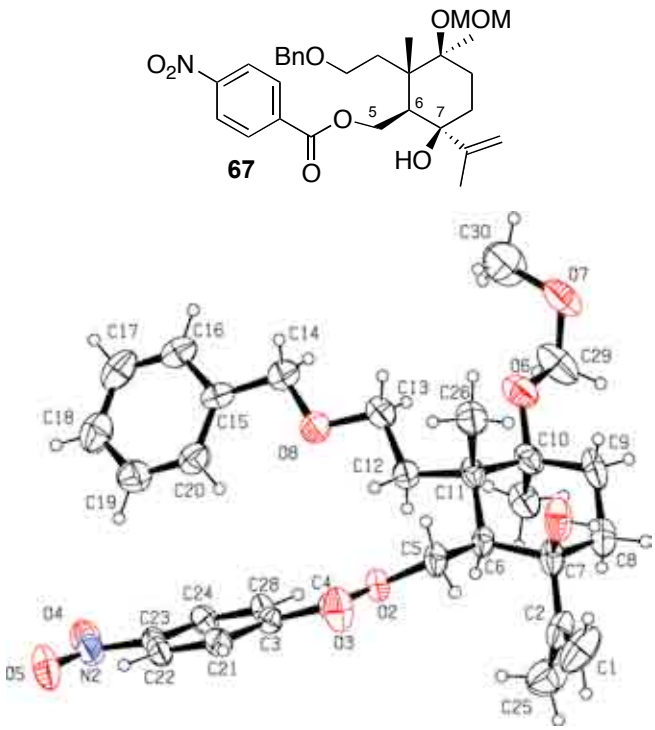


Figure 7 : ORTEP de l'ester 67

Le précurseur de la réaction de Dauben-Michno a été obtenu comme précédemment dans la série α-C6 modèle (Schéma 31). Nous avons toutefois inversé les étapes de réduction de l'ester α,β-insaturé avec la réaction de Dauben-Michno, pour éviter les pertes importantes dans la réaction avec le magnésium dans le méthanol. Ainsi la chaîne latérale C3-C5 a été obtenue après l'oxydation de l'alcool en C5 et la réaction de Wittig sur l'aldéhyde résultant. L'alcool allylique **68** réagit avec le PCC, donnant un mélange des deux aldéhydes isomères, accompagné du produit de départ difficilement séparable. La séparation est réalisée facilement après réduction avec $NaBH_4/CeCl_3$ des aldéhydes de ce mélange. Ainsi on a obtenu les alcools allyliques *Z* et *E* **71** et **72** et récupéré le produit de départ **68** pour recyclage (Schéma 31).

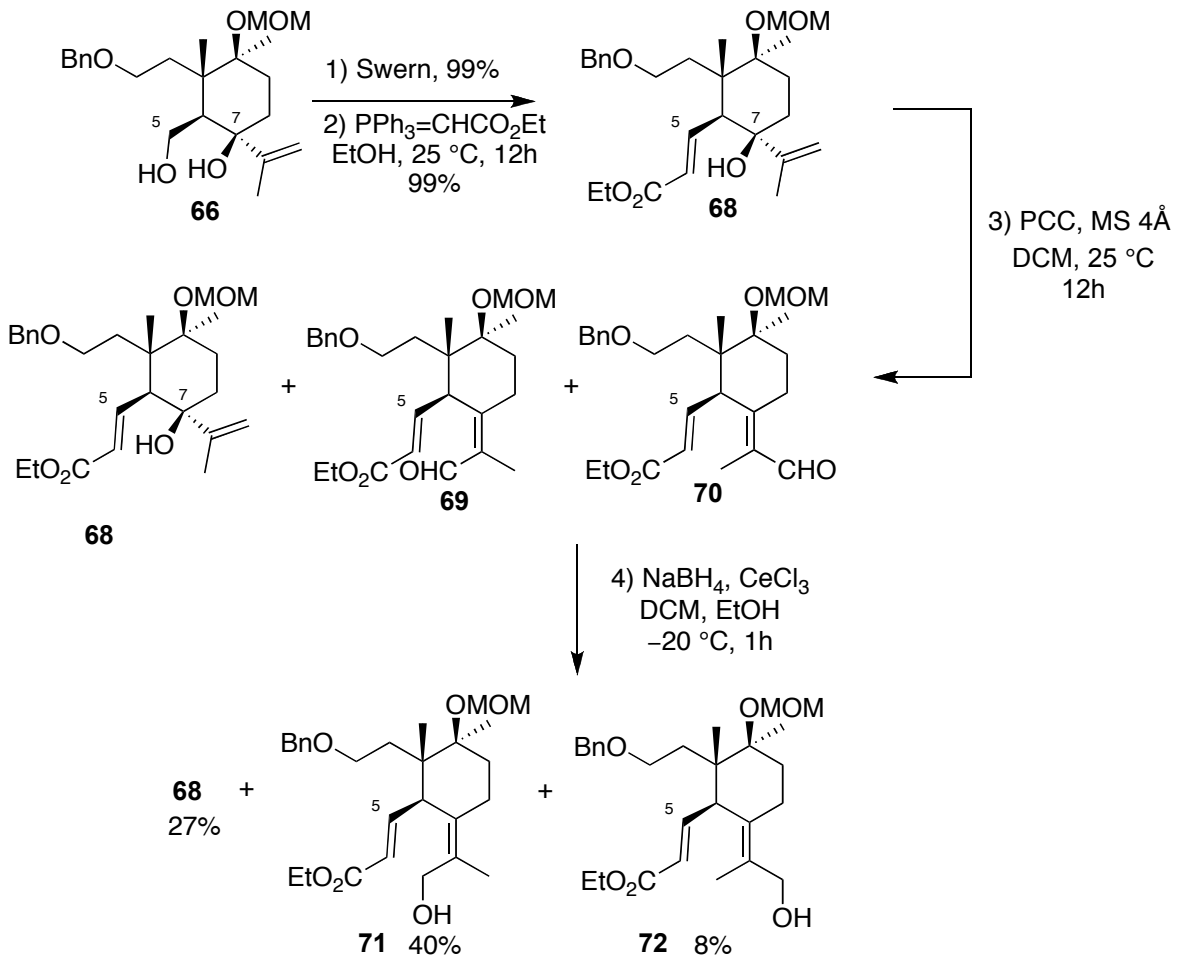


Schéma 31 : Obtention de l'alcène tétrasubstitué 71

6.2.8 Avancement vers les précurseurs de la réaction de Suzuki

Avec ces deux isomères **71** et **72**, nous avons continué la synthèse en parallèle, vers l'iridal et son isomère géométrique, produit naturel lui aussi. La réactions adoptées étaient celles développées sur les composés modèles, et l'objectif était l'obtention des iodures en C13 **75** et **78** (Schéma 32). Pour vérifier deux groupements protecteurs différents de l'alcool en C3, pour l'isomère *E*-$\Delta^{2,7}$ **74** nous avons utilisé le *tert*-butyldiméthylsilyle et pour l'isomère *E*-$\Delta^{2,7}$ **77** le groupement méthoxyméthyle.

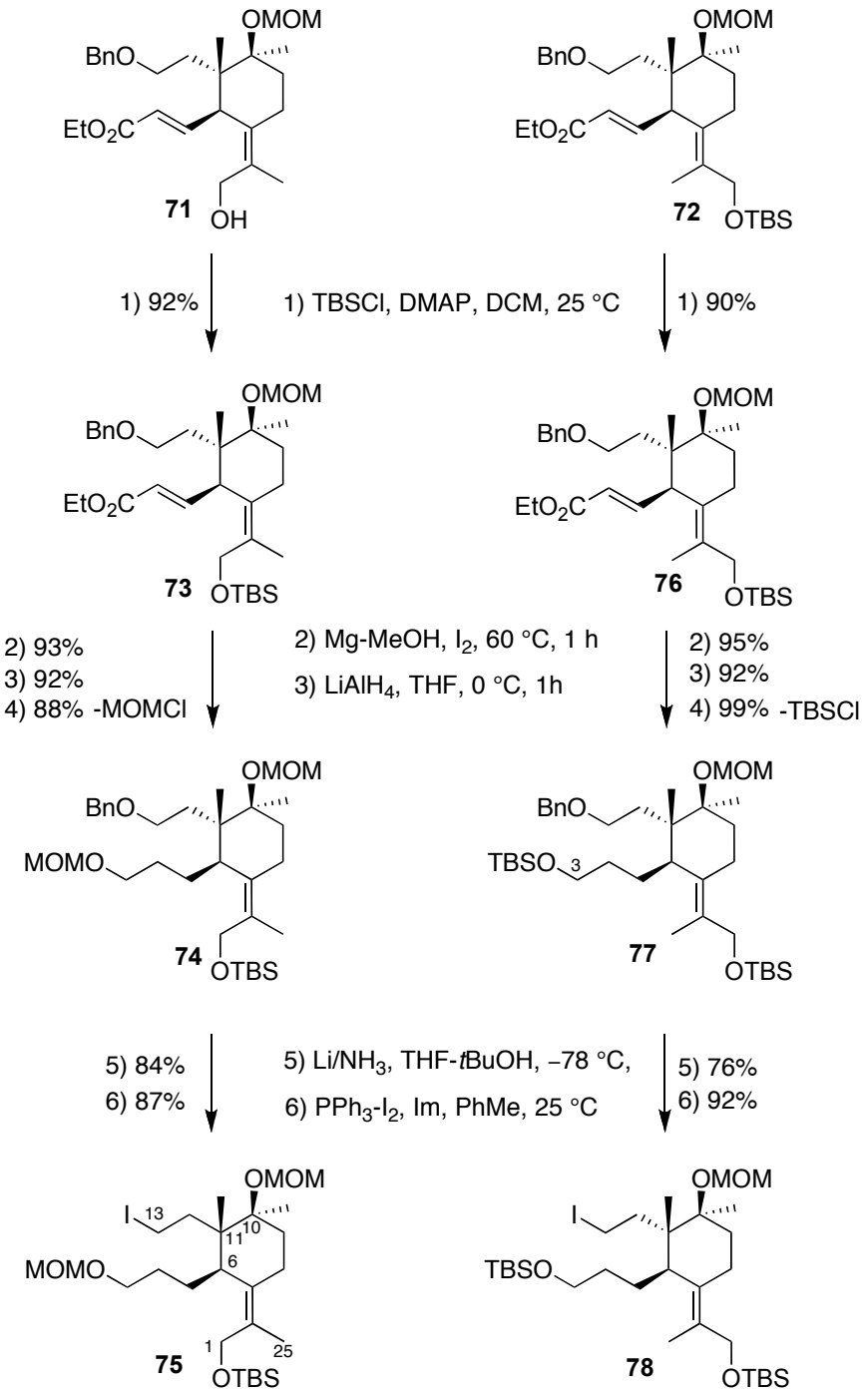


Schéma 32 : Obtention des intérimaires isomères 75 et 78

6.2.9 Finition de la synthése : le couplage sp^2-sp^3 de la chaîne polyprénoïde C13-C23

Pour vérifier la validité du couplage de Suzuki sur les iodures **75** et **78**, les aldéhydes **69** et **70** ont été réduites et protégées comme éthers de TBS, ensuite la chaîne C3-C5 a été formée en réduisant sélectivement la double liaison conjuguée avec magnésium dans le méthanol au reflux, ainsi que l'ester C3 en alcool. À ce point nous avons divergé au niveau de la protection

de l'hydroxyle C3, pour avoir plusieurs options de déprotection de la molécule finale. L'hydroxyle en C13 a été déprotégé par une réaction de Birch puis transformé en iodure (**75** et **78**).

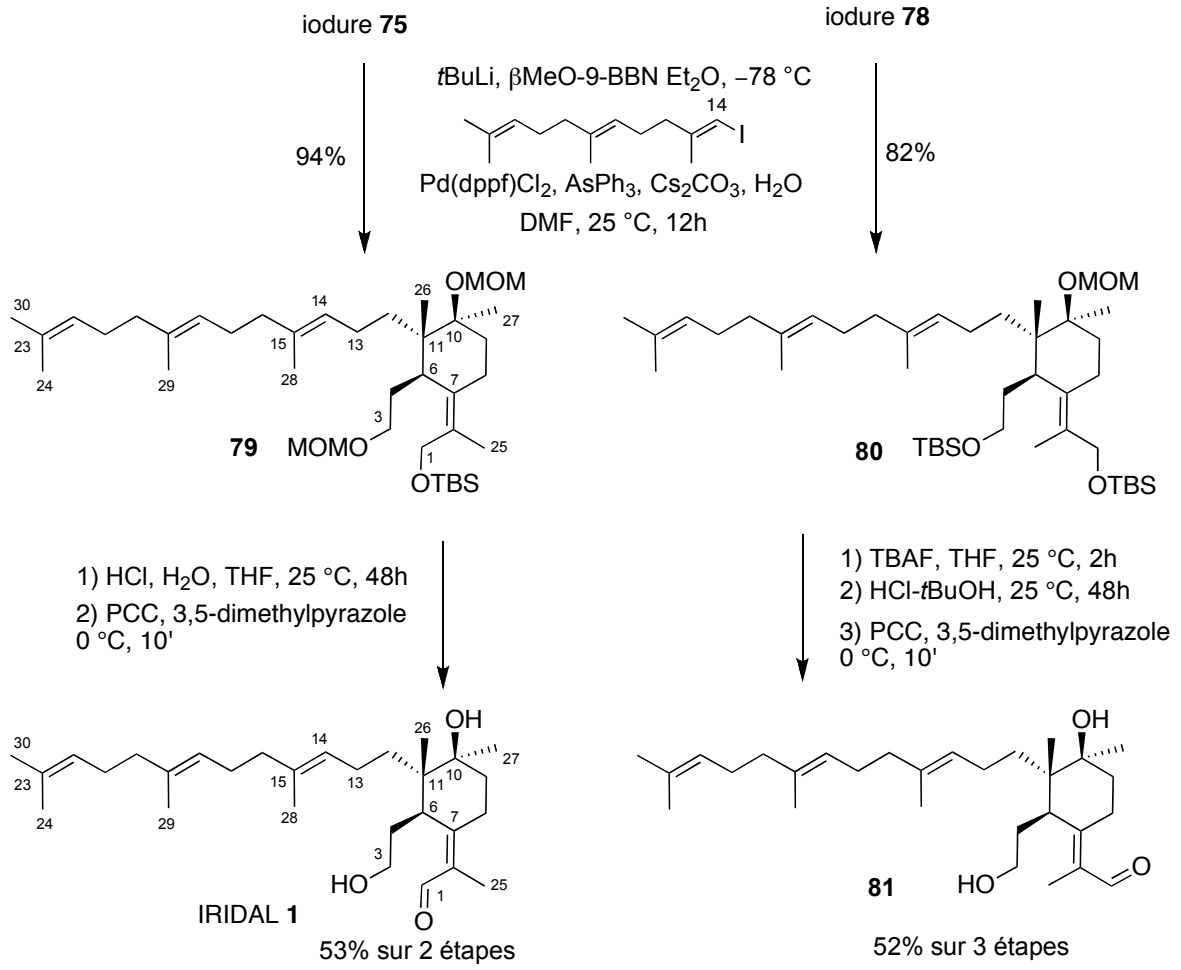


Schéma 33 : Synthèse de l'Iridal 1 et son isomère 80

Ayant synthétisé les précurseurs pour la réaction cruciale de couplage, nous avons appliqué le protocole de Marshall qui avait fonctionné avec un rendement moyen sur la molécule modèle **60** (Schéma 33). Cette fois, sur les deux fronts, le couplage a donné les composés **79** et **81** ayant le squelette complet de l'iridal et du (*E*)-iridal, avec de très bons rendements. Les dernières étapes consistaient en une déprotection des trois groupements hydroxyle et l'oxydation sélective de l'alcool allylique en C1. Pour l'iridal nous avons choisi de déprotéger l'ensemble des groupements protecteurs en une fois à l'aide d'une solution de HCl 6M dans le THF. Le groupe méthoxyméthyle sur C3 a fait preuve d'une résistance remarquable, et comme la réaction a été très lente (presque 2 jours) une partie du produit s'est décomposé, d'ou le rendement moyen (60%) en triol précurseur d'iridal **1**. La dernière étape, l'oxydation

sélective qui emploie le PCC avec le 3,5-dimethylepyrazole comme base, a par contre très bien fonctionné conduisant aux produits désirés **1** et **80** avec des rendements élevés (88% et 90% respectivement) et un pourcentage de suroxydation en C3 négligeable.[70] Ainsi la première synthèse totale de l'iridal a été accomplie, en ayant comme étapes clé la construction du cyclohexane central via la réaction « domino » du tétraacétate de plomb, puis le greffage successif de la chaîne latérale C3-C5 par une réaction de Wittig, du motif formyl-oléfine par la réaction de Dauben-Michno et finalement de la chaîne farnésyle *via* une réaction de Suzuki-Miyaura. Les donnés spectrale de l'iridal synthétique était identiques avec celles de la littérature[5] ($[\alpha]_D^{20}$= +33.3° iridal synthétique, iridal naturel +34.4°) et nous avons pu comparer les spectres de proton et de carbon-13 grâce notamment aux donnés envoyées par le Prof. Marner (comparaison RMN dans la partie expérimentale).

6.3 Marneral - Synthèse totale d'une molécule naturelle hypothétique : le Marneral[49]

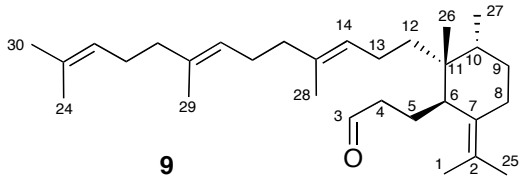


Figure 8 : Marneral

Durant l'étude de l'acide galbanique et en vue de sa ressemblance structurale, nous nous sommes interrogés sur une biosynthèse commune avec la famille des iridals. En effet, une nouvelle structure moléculaire, le marneral, jamais isolée, qui contient le cyclohexane substitué de la même façon que l'acide galbanique et avec la même stéréochimie, avait été proposée par Marner comme étant le précurseur des iridals. Les origines des deux produits naturels sont différentes, le marneral provient du squalène et l'acide galbanique du farnésol, mais les mécanisme pourraient être très proches. Pour combiner nos expériences acquises dans les deux synthèses totales, nous avons pensé a utiliser une route vers le marneral qui profite de la mise en place du cycle central de l'acide galbanique et de la réaction de Suzuki-Miyaura pour l'installation de la chaîne farnésyl.

[70] Parish, E. J.; Scott, A. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4766-4768.

Finalement la réponse a été rapidement donnée, car une seule étape, en partant de l'intermédiaire **II-61** issu de la synthèse des analogues de l'acide galbanique (chapitre 2, la même numérotation est conservée), est suffisante pour créer le squelette carboné complet du marneral **9**.[71]

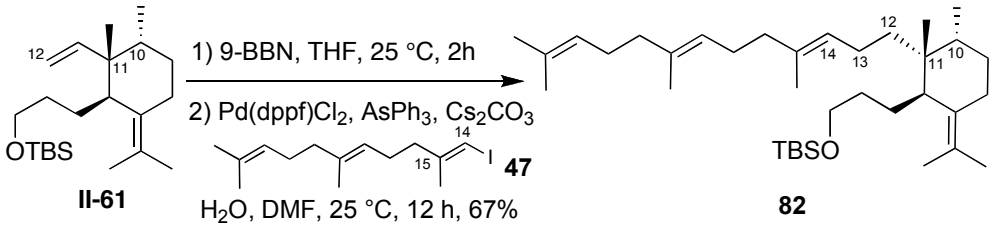


Schéma 34 : Couplage de la chaîne farnésyle avec l'alcène II-61

Nous avons utilisé la réaction de Suzuki-Miyaura pour coupler le fragment cyclique avec le iodure vinylique **47** obtenu à l'occasion de la synthèse iridale.[72] Cette fois le boronate d'alkyle est obtenu via l'addition de 9-BBN sur l'alcéne **II-61** (Schéma 34).

L'alcool en C3 est ensuite déprotégé pour donner le Marnerol (produit secondaire isolé aussi par Matsuda) qui est ensuite oxydé en Marneral. Les deux produits présentent des données spectrales identiques avec celles décrites par Matsuda *et coll* (comparaison donnée dans la partie expérimentale). Comme ces chercheurs ont isolé des petites quantités (moins d'un milligramme) de ces produits, ils n'ont pas communiqué les rotations optiques, mais on devrait avoir la même stéréochimie absolue que toute la famille des iridals, notamment (6*S*), (10*R*), (11*R*).

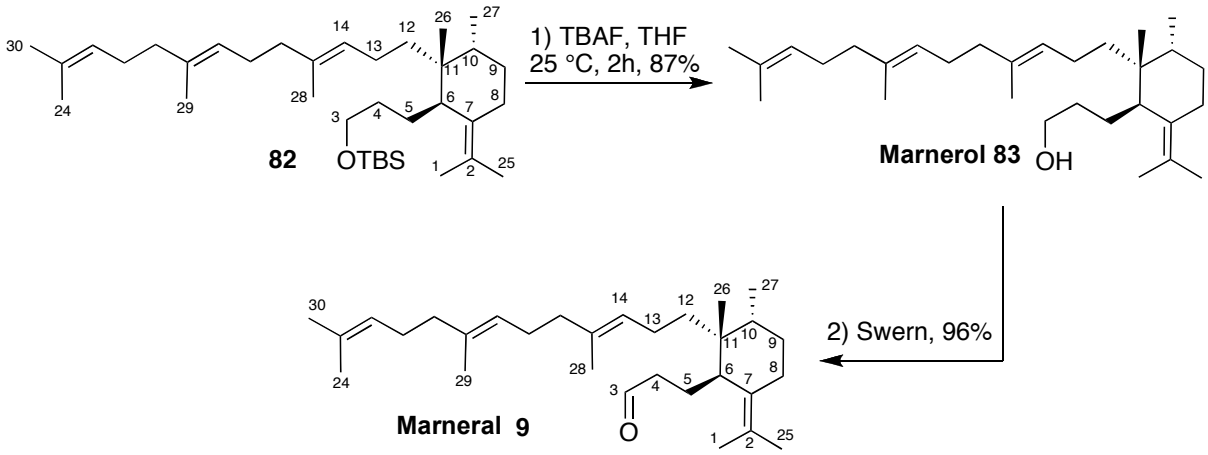


Schéma 35 : Obtention du Marnerol et du Marneral

[71] A préciser que la numérotation des atomes a été changée, nous avons adopté la numérotation du squalène introduite par Marner pour la famille des iridials.
[72] Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishevsky, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568.

7 Tests biologiques

Avec les composés C6α (comme **48**) qui nous ont servi comme modèle, et avec le marneral et les intermédiaires synthétiques nous avons effectué les premiers tests biologiques disponibles dans la ciblothèque cellulaire de l'ICSN, qui mesurent la cytotoxicité envers les cellules cancéreuses humaines KB (carcinome buccal) (Partie expérimentale). Aucune des molécules n'a présenté une activité cytotoxique importante. En vue des tests spécifiques (ligands de phorbole), nous avons démarré une collaboration avec le groupe de Peter M. Blumberg (Bethesda, USA), pour tester la série des analogues des iridals et des composé finaux.[55]

8 Conclusion

L'Iridal, la molécule mère de la famille iridal, a été synthétisé pour la première fois en employant une réaction « domino » qui fournit le cycle B, avec les configurations relatives (et absolues) désirées sur les centres quaternaires C10 et C11.[73] Le dernier centre stéréogénique en C6 est installé par épimérisation, alors que la partie formyle-oléfine est obtenu *via* une réaction de Dauben-Michno. La construction du squelette est complété par l'insertion de la chaîne farnésyle utilisant la réaction de Suzuki-Miyaura.

La synthèse du Marneral, un composé supposé précurseur biogénétique primaire des iridals, a été réalisé à partir d'un intermédiaire avancé de la synthèse de l'acide *ent*-Galbanique.[41]

En route vers la synthèse de l'Iridal, nous avons aussi synthétisé une série des composés non-naturels (« DTS », α-C6, hydroxylés en C13) et évalué leur activité biologique.

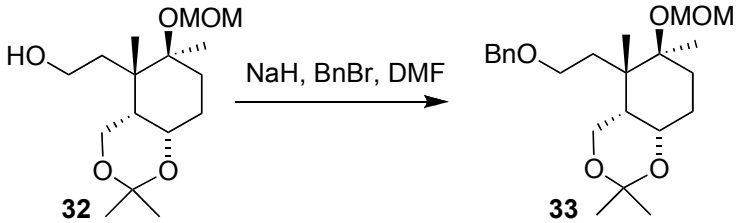
[73] Corbu, A.; Aquino, M.; Pratap, T. V.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1787-1790.

Chapitre 3. Partie expérimentale

Experimental Section

General Experimental Section: "Usual work up" means washing of the organic layer with brine, drying on anhydrous $MgSO_4$, and evaporating *in vacuo* with a rotary evaporator at aspirator pressure. Melting points (uncorrected) were determined with the aid of a Büchi B-540 apparatus. IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum BX instrument with an FT-IR system. Absorptions are given in cm^{-1}. Optical Rotations were measured on a JASCO-810 polarimeter using a cell of 1 dm-length path. NMR spectra were run in $CDCl_3$ unless otherwise noted. Experimental evidence favoring the structures investigated came from a comprehensive range of ^1H and ^{13}C NMR data (500/125 and 300/75 MHz respectively, 1D and 2D experiments). ^1H chemical shifts are expressed in ppm downfield from TMS using the residual nondeuterated solvent as internal standard ($CDCl_3$ ^1H, 7.26 ppm). ^{13}C chemical shifts are reported relative to $CDCl_3$ triplet centered at 77.0 ppm. Mass spectra acquired in the positive ion mode under electron spray ionization (ES^+) using a mobile phase of methanol, will be abbreviated as ESIMS (MeOH). HR will be added for the high resolution mass measurements (HRESIMS).

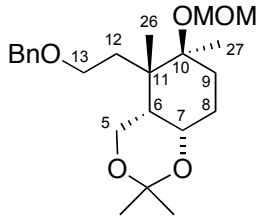
Benzyl protection



32 Chemical Formula: $C_{16}H_{30}O_5$ Exact Mass: 302,21

33 Chemical Formula: $C_{23}H_{36}O_5$ Exact Mass: 392,26

Sodium hydride (60% w/w in mineral oil; 6.0 g, 115.0 mmol) was washed twice with dry hexane under argon atmosphere and the remainder of the hexane removed *via* syringe and the flask vacuumed then filled with argon. *N*, *N*-dimethylformamide (80 mL) and alcohol **32** (7.0 g, 23.1 mmol) was added. After stirring for 0.5 h the reaction mixture was cooled to 0°C and BnBr (11.9 g, 69.3 mmol) and *N*, *N*-dimethylformamide (20 mL) were added and the mixture was stirred for 20 h. Water and ether were added, the two phases separated and the organic phase was worked up as usual. Chromatography of the residue (hexane-EtOAc, 3:1) gave the corresponding benzyl ether (8.5 g, 94%) **33**.

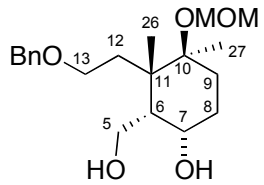


Chemical Formula: $C_{23}H_{36}O_5$
Exact Mass: 392,26

33: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 61 (*c* 1.6, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3547, 1454, 1365, 1198, 1115, 1094, 1027, 962, 917, 735, 698 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.00 (s, 3H, Me-26), 1.23 (s, 3H, Me-27), 1.40 (s, 3H, acetonide), 1.46 (s, 3H, acetonide), 1.47-1.54 (m, 2H, H8+9), 1.56 (bt, *J* = 3.6 Hz, 1H, H6), 1.74 (ddd, *J* = 6.1, 9.1, 14.2 Hz, 1H, H12), 1.84-1.94 (m, 2H, H8+9), 2.76 (ddd, *J* = 5.5, 8.9, 14.3 Hz, 1H, H12), 3.35 (s, 3H, OMOM), 3.60 (dt, *J* = 6.0, 8.9 Hz, 1H, H13), 3.80 (dt, *J* = 5.4, 9.0 Hz, 1H, H13), 3.98 (bd, *J* = 12.8 Hz, 1H, H5), 4.03 (dd, *J* = 4.1, 12.5 Hz, 1H, H5), 4.15 (dt, *J* = 2.1, 3.3 Hz, 1H, H7), 4.48 and 4.53 (ABquartet, *J* = 11.8 Hz, 2H, OBn), 4.62 and 4.72 (ABquartet, *J* = 6.9 Hz, 2H, OMOM), 7.24-7.35 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.8 (C26), 19.0 (acetonide), 20.5 (C27), 26.5 (C8), 26.7 (C9), 29.7 (acetonide), 32.9 (C12), 38.4 (C6), 42.2 (C11), 55.3 (OMOM), 61.2 (C5), 67.2 (C7), 68.9 (C13), 72.8 (OBn), 80.7 (C10), 90.4 (OMOM), 98.2 (acetonide), 127.2 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.2 (2C, OBn), 138.9 (OBn); ESIMS (MeOH): 415.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{23}H_{36}O_5Na$ *m/z* 415.2460, found 415.2451; Analysis calcd. for $C_{23}H_{36}O_5$ (392.26): C 70.38, H 9.24; found C 70.59, H 9.26.

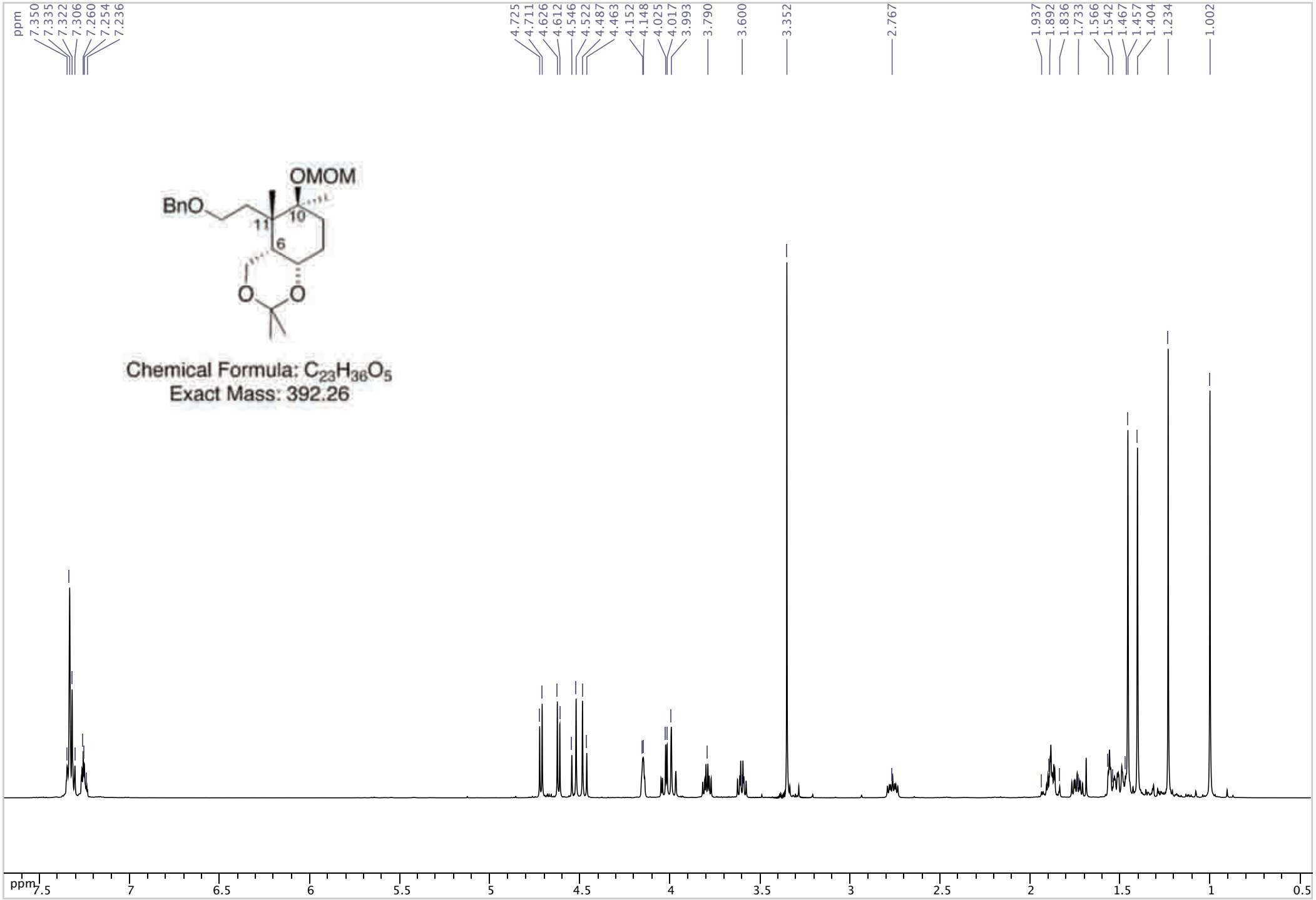
Acetonide deprotection

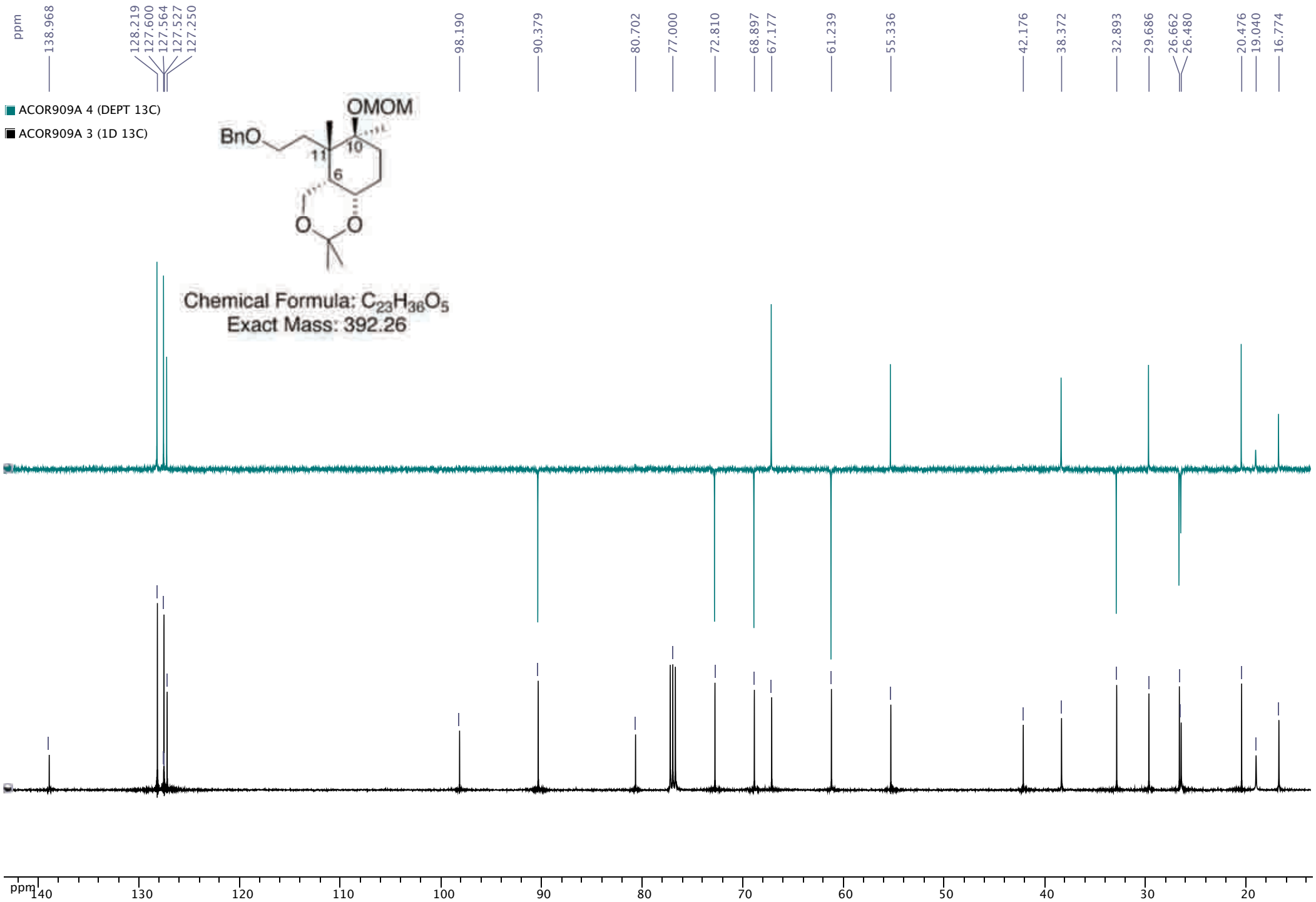
A mixture of acetic acid and water (120 mL, 3:1) was added to benzyl ether thus obtained (8.5 g, 21.7 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at 4 °C for 14 h. The media was diluted with EtOAc, washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ (until pH = 7) and brine. The organic layer was dried with $MgSO_4$, and the solvent was evaporated under reduced pressure. A flash chromatography (heptane-EtOAc, 1:1) gave 7.6 g (99%) of diol **34**.



Chemical Formula: $C_{20}H_{32}O_5$
Exact Mass: 352,22

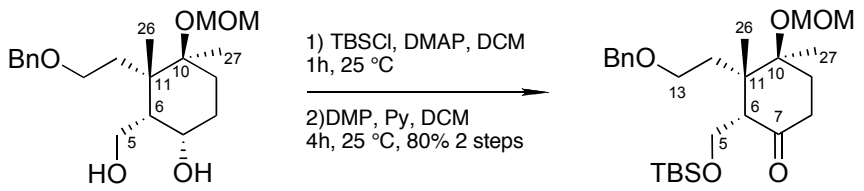
1H-NMR (CDCl3, 500 MHz)




ppm
138.968
128.219
127.600
127.564
127.527
127.250
98.190
90.379
80.702
77.000
72.810
68.897
67.177
61.239
55.336
42.176
38.372
32.893
29.686
26.662
26.480
20.476
19.040
16.774
ACOR909A 4 (DEPT 13C)
ACOR909A 3 (1D 13C)
OMOM
BnO
11
10
6
O
O
Chemical Formula: $C_{23}H_{36}O_5$
Exact Mass: 392.26
ppm
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20

34: White crystals; Mp: 98.2-99.1°C; $[\alpha]_D^{20}$ = 31 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3354, 1456, 1373, 1142, 1103, 1030, 938, 916 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.09 (s, 3H, Me-26), 1.14 (s, 3H, Me-27), 1.55 (ttd, *J* = 3.4, 6.6, 13.0 Hz, 1H, H8), 1.59-1.64 (m, 1H, H8), 1.68-1.78 (m, 2H, H9+12), 1.84 (ddd, *J* = 3.9, 9.0, 14.3 Hz, 1H, H9), 1.91 (td, *J* = 3.3, 6.8 Hz, 1H, H6), 2.31 (bs, 1H, H12), 3.32 (s, 3H, OMOM), 3.56-3.62 (m, 2H, H13), 3.77 (dd, *J* = 2.4, 11.0 Hz, 1H, H5), 3.95 (dd, *J* = 6.8, 11.2 Hz, 1H, H5), 4.21 (td, *J* = 3.8, 6.1 Hz, 1H, H7), 4.47 and 4.50 (ABquartet, *J* = 11.7 Hz, 2H, OBn), 4.62 and 4.66 (ABquartet, *J* = 6.7 Hz, 2H, OMOM), 7.27-7.33 (m, 5H, OBn). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 19.0 (C26), 20.2 (C27), 28.3 (2C, C8+9), 33.2 (C12), 43.0 (C11), 48.6 (C6), 55.2 (OMOM), 61.8 (C5), 68.1 (C13), 69.2 (C7), 73.2 (OBn), 79.9 (C10), 90.3 (OMOM), 127.6 (OBn), 127.7 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 137.8 (OBn); ESIMS (MeOH): 375.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{20}H_{32}O_5Na$ *m/z* 375.2147, found 375.2153.

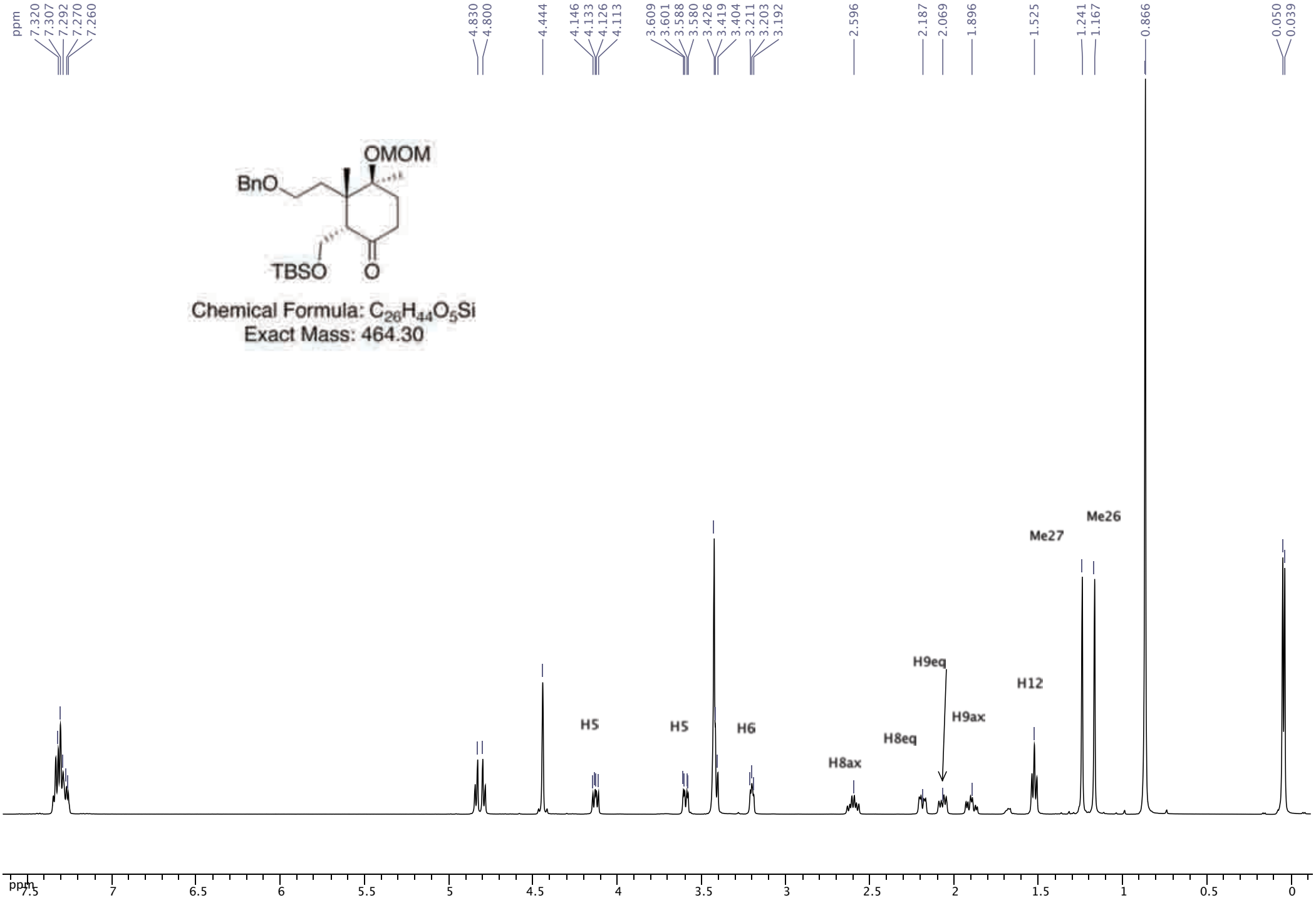
Selective primary hydroxyl group protection and Dess-Martin oxidation

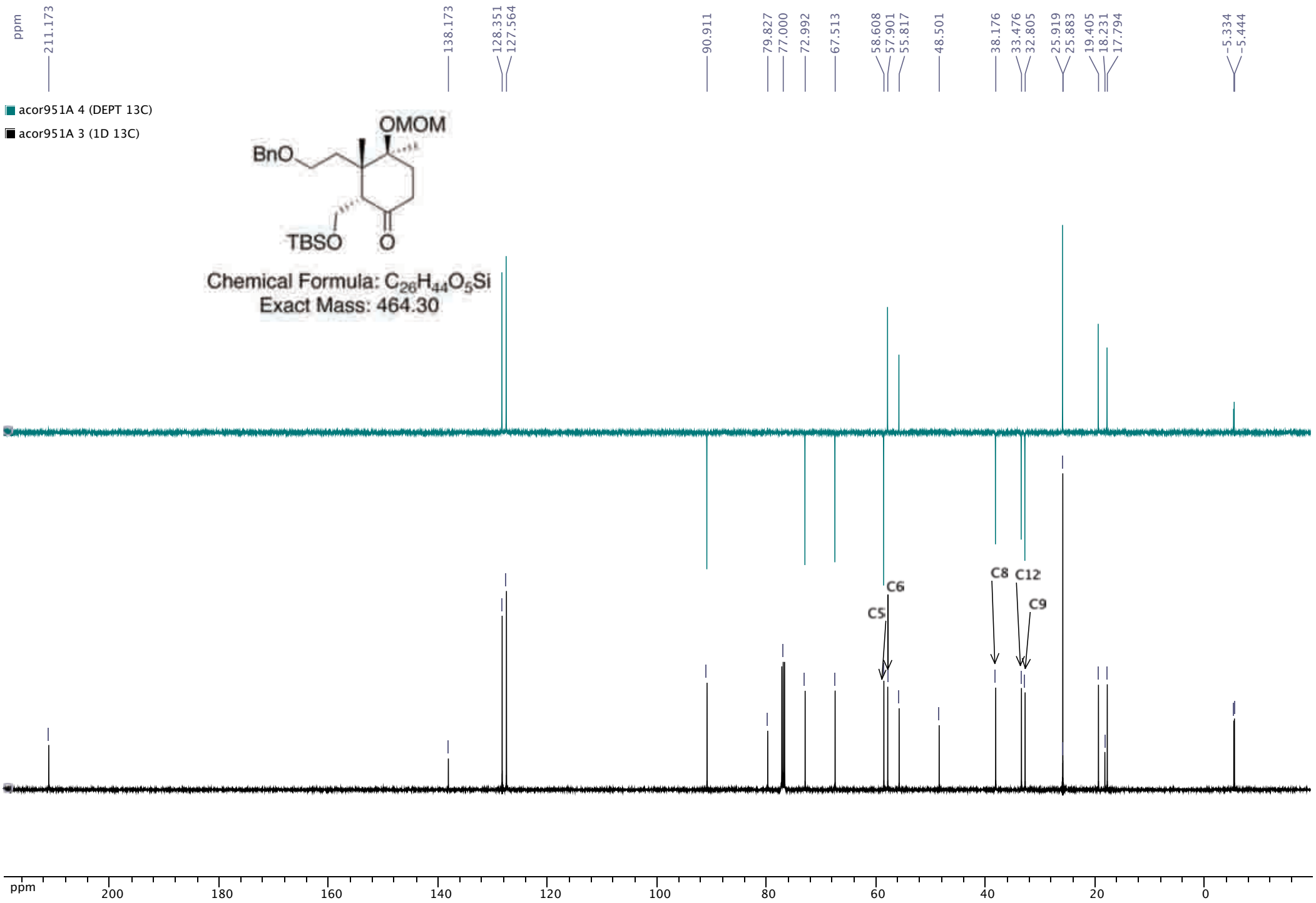


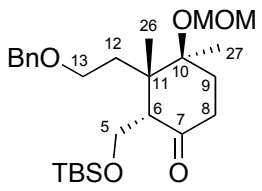
Chemical Formula: $C_{20}H_{32}O_5$
Exact Mass: 352,22

Chemical Formula: $C_{26}H_{44}O_5Si$
Exact Mass: 464,30

A solution of diol **34** (5.7 g, 14.3 mmol, 1.0 equiv), DMAP (6.2 g, 45.8 mmol, 3.2 equiv), and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (3.9 g, 22.9 mmol, 1.6 equiv), in CH_2Cl_2 (150 mL), was stirred at 0°C to room temperature for 1 h. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2, washed with 1N HCl, then saturated aq. $NaHCO_3$ and worked up as usual to give the corresponding silyl ether that was filtered on silica and taken as such to the next step. To a solution of the silyl ether thus obtained (7.5 g, 14.3 mmol) in CH_2Cl_2 (200 mL) and pyridine (12 mL) were added 19.0 g (45.0 mmol) of Dess-Martin periodinane and stirring continued at room temperature for 4 h. The reaction mixture was then diluted with CH_2Cl_2, quenched with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and washed with brine. Usual work up and chromatography (heptane-EtOAc, 3:1) afforded 5.3 g (80% over two steps) of the TBS-protected aldol **35**:

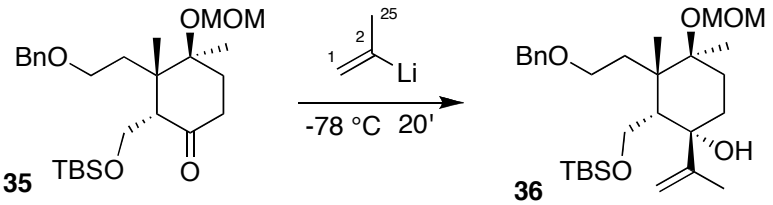

ppm
7.320
7.307
7.292
7.270
7.260
4.830
4.800
4.444
4.146
4.133
4.126
4.113
3.609
3.601
3.588
3.580
3.426
3.419
3.404
3.211
3.203
3.192
2.596
2.187
2.069
1.896
1.525
1.241
1.167
0.866
0.050
0.039
OMOM
BnO
TBSO
O
Chemical Formula: C26H44O5Si
Exact Mass: 464.30
H5
H5
H6
H8ax
H8eq
H9eq
H9ax
H12
Me27
Me26
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
211.173
138.173
128.351
127.564
90.911
79.827
77.000
72.992
67.513
58.608
57.901
55.817
48.501
38.176
33.476
32.805
25.919
25.883
19.405
18.231
17.794
-5.334
-5.444
acor951A 4 (DEPT 13C)
acor951A 3 (1D 13C)
OMOM
BnO
TBSO
O
Chemical Formula: C26H44O5Si
Exact Mass: 464.30
C5
C6
C8
C12
C9
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0



Chemical Formula: $C_{26}H_{44}O_5Si$
Exact Mass: 464,30

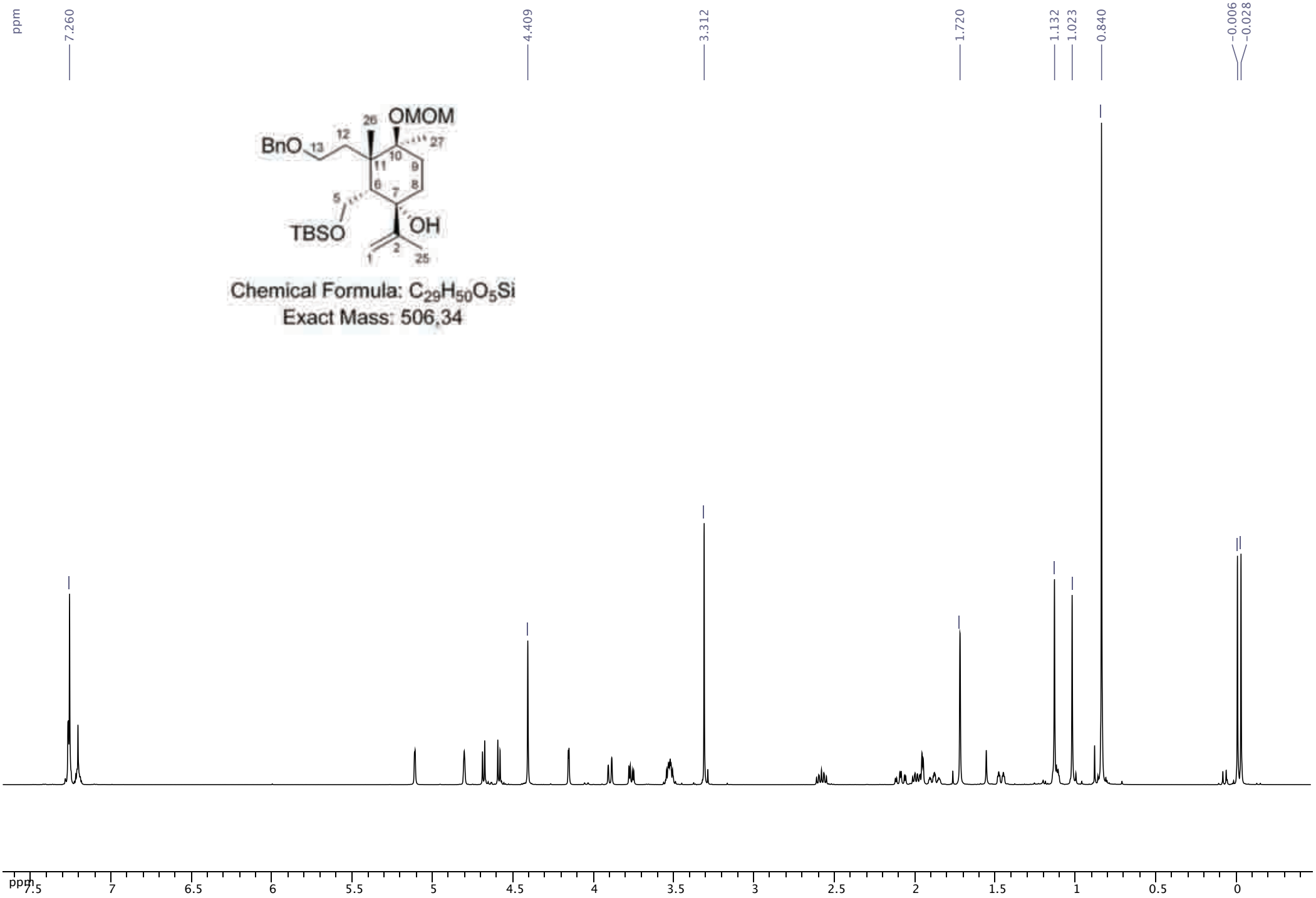
35: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 3 (*c* 0.8, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1714, 1462, 1253, 1154, 1092, 1020, 919, 836, 777, 735, 698 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.04 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.87 (s, 9H, TBS), 1.17 (s, 3H, Me-26), 1.24 (s, 3H, Me-27), 1.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H12), 1.9 (ddd, *J* = 5.6, 13.1, 14.5 Hz, 1H, H9ax), 2.07 (dd, *J* = 7.2, 15.1 Hz, 1H, H9eq), 2.19 (dd, *J* = 5.5, 13.8 Hz, 1H, H8eq), 2.60 (ddd, *J* = 7.3, 12.8, 13.9 Hz, 1H, H8ax), 3.20 (m, 1H, H6), 3.40-3.42 (m, 2H, H13), 3.43 (s, 3H, OMOM), 3.60 (dd, *J* = 3.9, 10.3 Hz, 1H, H5), 4.13 (dd, *J* = 6.4, 10.3 Hz, 1H, H5), 4.44 (bs, 2H, OBn), 4.79 and 4.84 (ABquartet, *J* = 7.6 Hz, 2H, OMOM), 7.27-7.32 (m, 5H, OBn). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.4 (TBS), –5.3 (TBS), 17.8 (C26), 18.2 (TBS), 19.4 (C27), 25.9 (3C, TBS), 32.8 (C9), 33.5 (C12), 38.2 (C8), 48.5 (C11), 55.8 (OMOM), 57.9 (C6), 58.6 (C5), 67.5 (C13), 73.0 (OBn), 79.8 (C10), 90.9 (OMOM), 127.5 (3C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 138.2 (OBn), 211.2 (C7); ESIMS (MeOH): 487.3 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{26}H_{44}O_5SiNa$ *m/z* 487.2856, found 487.2874; Analysis calcd. for $C_{26}H_{44}O_5Si$ (464.7): C 67.2, H 9.54; found C 66.91, H 9.77.

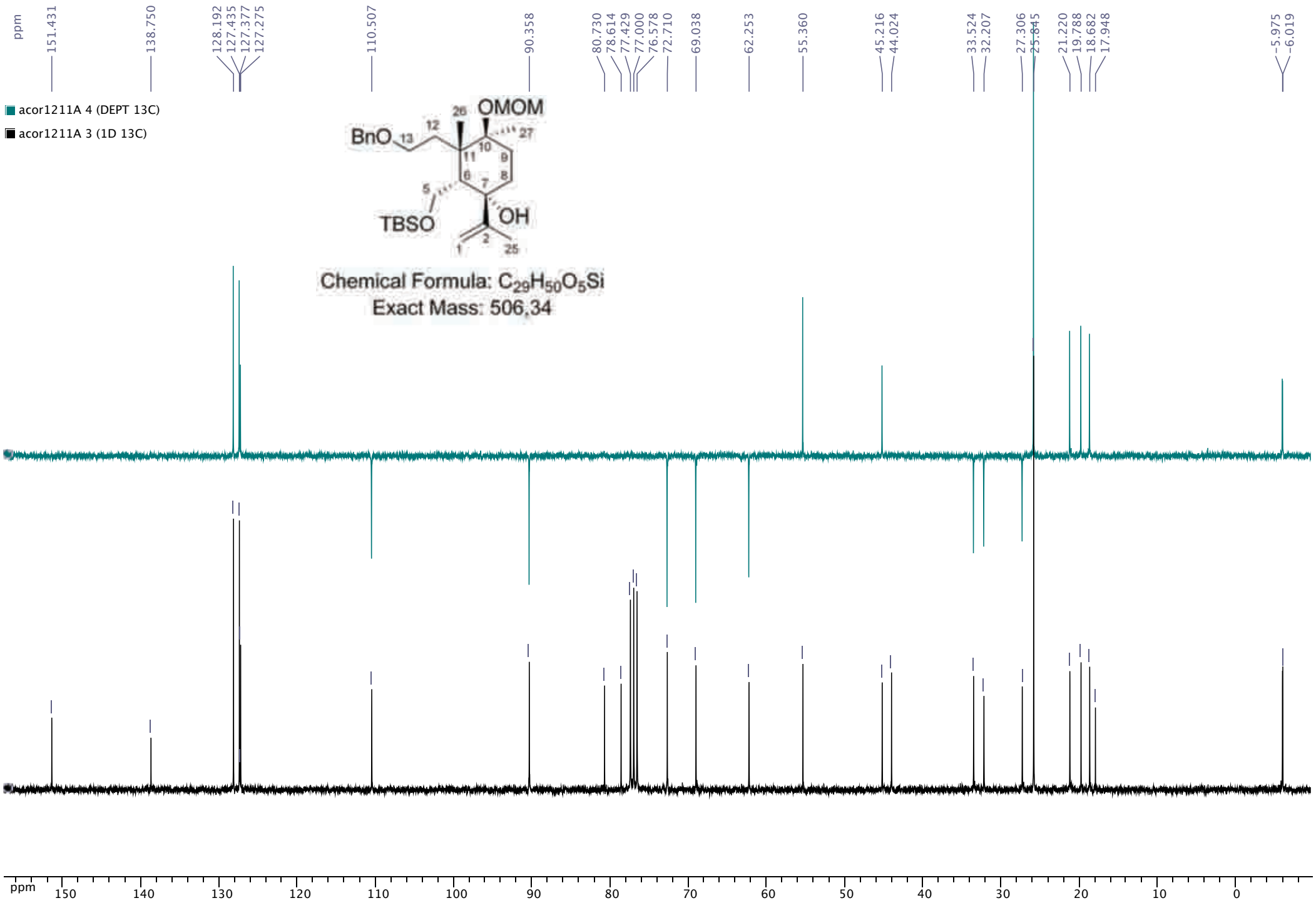


Chemical Formula: $C_{26}H_{44}O_5Si$
Exact Mass: 464,30

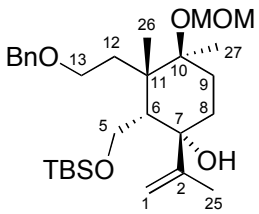
Chemical Formula: $C_{29}H_{50}O_5Si$
Exact Mass: 506,34

To a flame dried flask purged with Ar was added 2-bromopropene (1.4 mL, 15.80 mmol) dissolved in THF (20 mL). The flask was cooled to –78 °C and *t*-BuLi (18.0 mL, 30.7 mmol, 1.7M in pentane) was added slowly. The mixture was allowed to stir for 20 min. Ketone **35** (3.5 g, 7.5 mmol) in THF (10 mL) (dried over 4Å molecular sieves) was slowly added to the (2-propenyl)lithium by syringe. The reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl at –78 °C after 20 min. The mixture was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (heptane-


ppm
7.260
4.409
3.312
1.720
1.132
1.023
0.840
-0.006
-0.028
OMOM
BnO
TBSO
OH
Chemical Formula: $C_{29}H_{50}O_5Si$
Exact Mass: 506.34
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0

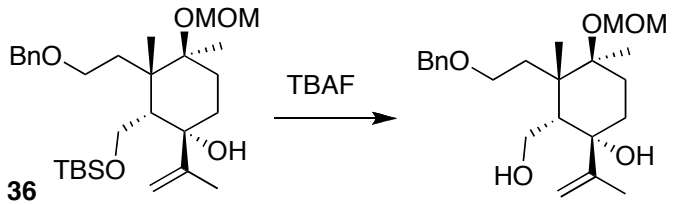

ppm
151.431
138.750
128.192
127.435
127.377
127.275
110.507
90.358
80.730
78.614
77.429
77.000
76.578
72.710
69.038
62.253
55.360
45.216
44.024
33.524
32.207
27.306
25.845
21.220
19.788
18.682
17.948
-5.975
-6.019
acor1211A 4 (DEPT 13C)
acor1211A 3 (1D 13C)
OMOM
BnO
TBSO
OH
Chemical Formula: C29H50O5Si
Exact Mass: 506.34
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

EtOAc, 1:1) gave 3.6 g of **36** (95%).



Chemical Formula: $C_{29}H_{50}O_5Si$
Exact Mass: 506,34

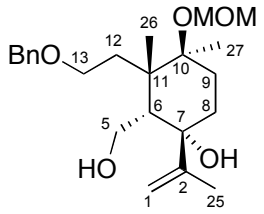
36: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 59 (*c* 0.8, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3478, 1470, 1453, 1254, 1090, 1109, 835, 777, 732 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.02 (s, 3H, TBS), 0.05 (S, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.07 (s, 3H, Me-26), 1.15-1.12 (m, 1H, H9), 1.18 (s, 3H, Me-27), 1.52 (ddd, *J* = 2.6, 3.8, 14.5 Hz, 1H, H8eq), 1.77 (s, 3H, Me-25), 1.93 (ddt, *J* = 2.9, 3.8, 14.2 Hz, 1H, H9ax), 2.01 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H6), 2.02-2.07 (m, 1H, H12), 2.14 (dt, *J* = 4.4, 14.2 Hz, 1H, H8ax), 2.63 (ddd, *J* = 6.8, 8.4, 15.3 Hz, 1H, H12), 3.36 (s, 3H, OMOM), 3.55-3.61 (m, 2H, H13), 3.82 (dd, *J* = 4.4, 10.9 Hz, 1H, H5), 3.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H5), 4.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, OH on C7), 4.46 (s, 2H, OBn), 4.64 and 4.74 (ABquartet, *J* = 7.4 Hz, 2H, OMOM), 4.86 (s, 1H, H1), 5.16 (s, 1H, H1), 7.30-7.34 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (CDCl3, 125 MHz): δ = –6.0 (TBS), –5.9 (TBS), 18.0 (TBS), 18.7 (C26), 19.8 (C25), 21.2 (C27), 25.8 (3C, TBS), 27.3 (C8), 32.2 (C9), 33.52 (C12), 44.0 (C11), 45.2 (C6), 55.4 (OMOM), 62.3 (C5), 69.1 (C13), 72.7 (OBn), 78.6 (C7), 80.7 (C10), 90.4 (OMOM), 110.5 (C1), 127.3 (OBn), 127.5 (2C, OBn), 128.2 (2C, OBn), 138.8 (OBn), 151.4 (C2); ESIMS (MeOH): 529.3 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{29}H_{50}O_5SiNa$ *m/z* 529.3325, found 529.3318.



Chemical Formula: $C_{29}H_{50}O_5Si$
Exact Mass: 506,34

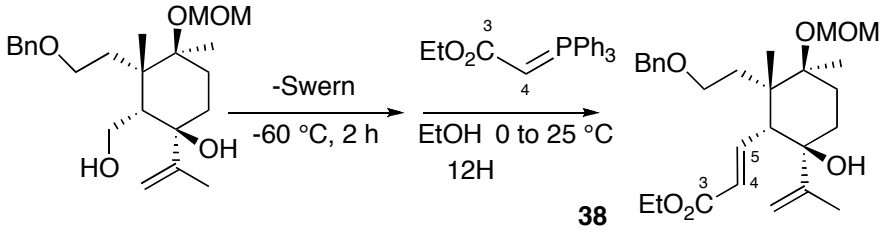
Chemical Formula: $C_{23}H_{36}O_5$
Exact Mass: 392,26

To a magnetically stirred solution (15 mL of THF) of TBS-protected alcohol **36** (3.6 g, 7.1 mmol) was added tetrabutylammonium fluoride (14.2 mmol, 14.2 mL, 1M in THF). The reaction was stirred at 0 °C for 2 h and it was stopped by dilution with EtOAc, washed with brine and worked up as usual. Silica gel column chromatography (heptane-EtOAc, 1:1 to 1:3) afforded the corresponding free alcohol (2.4 g, 87%).



Chemical Formula: $C_{23}H_{36}O_5$
Exact Mass: 392,26

Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 47 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3386, 1452, 1369, 1147, 1090, 1110, 915 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.13 (s, 3H, Me-26), 1.17 (s, 3H, Me-27), 1.14-1.19 (m, 1H, H9), 1.51 (dt, J = 4.8 Hz, 1H, H8), 1.58 (td, *J* = 4.4, 16.3 Hz, 1H, H12), 1.76 (s, 3H, Me-25), 1.95-1.99 (m, 3H, H6+8+9), 2.94 (ddd, *J* = 7.3, 8.5, 16.4 Hz, 1H, H12), 3.37 (s, 3H, OMOM), 3.59-3.62 (m, 2H, H13), 3.74 (ddd, *J* = 2.8, 8.0, 12.2 Hz, 1H, H5), 3.83 (dd, *J* = 5.2, 8.5 Hz, 1H, OH on C5), 3.96 (ddd, *J* = 2.0, 4.4, 12.4 Hz, 1H, H5), 4.23 (s, 1H, OH on C7), 4.50 (s, 2H, OBn), 4.64 and 4.75 (ABquartet, *J* = 6.8 Hz, 2H, OMOM), 4.89 (s, 1H, H1), 5.22 (s, 1H, H1), 7.29-7.36 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (CDCl3, 125 MHz): δ = 17.0 (C26), 19.8 (C25), 20.2 (C27), 27.1 (C8), 31.8 (C12), 32.2 (C9), 43.2 (C11), 44.9 (C6), 55.4 (OMOM), 61.4 (C5), 69.0 (C13), 73.4 (OBn), 79.1 (C10), 80.8 (C7), 90.5 (OMOM), 110.6 (C1), 127.9 (OBn), 128.0 (2C, OBn), 128.5 (2C, OBn), 137.2 (OBn), 152.4 (C2); ESIMS (MeOH): 415.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{23}H_{36}O_5Na$ *m/z* 415.2460, found 415.2462.



Chemical Formula: $C_{23}H_{36}O_5$
Exact Mass: 392,26

Chemical Formula: $C_{27}H_{40}O_6$
Exact Mass: 460,28

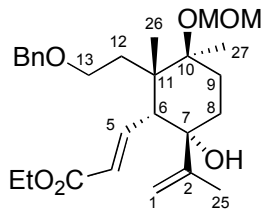
Swern Oxidation

To a solution of DMSO (4.0 ml, 56.0 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) at –78 °C under argon was added $(COCl)_2$ (14.0 mL, 28.3 mmol, 2 M solution in CH_2Cl_2) and the reaction mixture was stirred for half an hour before adding the solution of diol (3.7 g, 9.4 mmol) in CH_2Cl_2. The

reaction mixture was stirred at –78 °C for one hour and was quenched by the addition of Et_3N (12.5 mL, 94.0 mmol) at the same temperature. After allowing the reaction mixture to attain the room temperature, it was diluted by adding CH_2Cl_2, washed with 1N. HCl followed by saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and worked up as usual. The crude was used as such in the Wittig reaction.

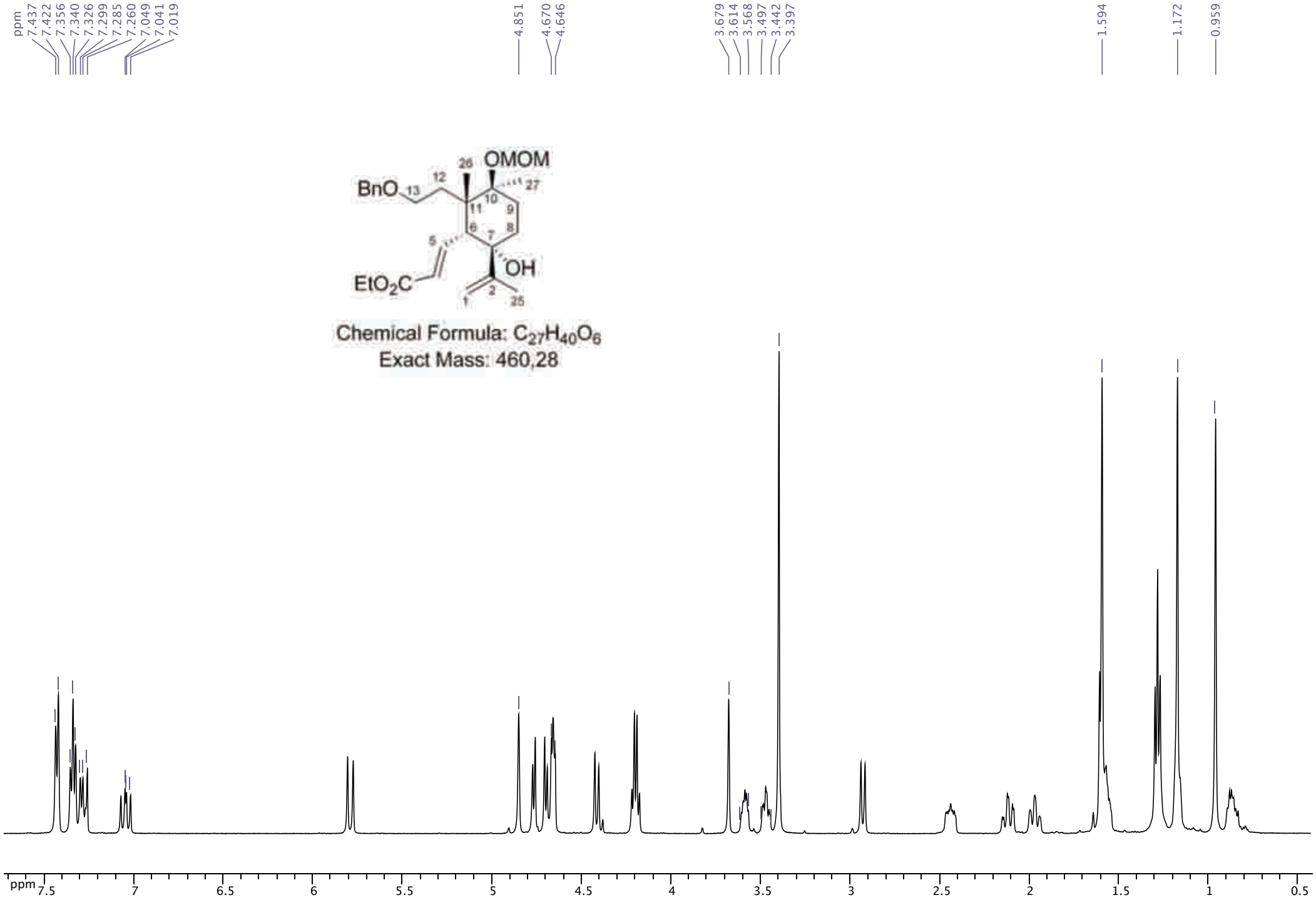
The two-carbon homologation-Wittig reaction

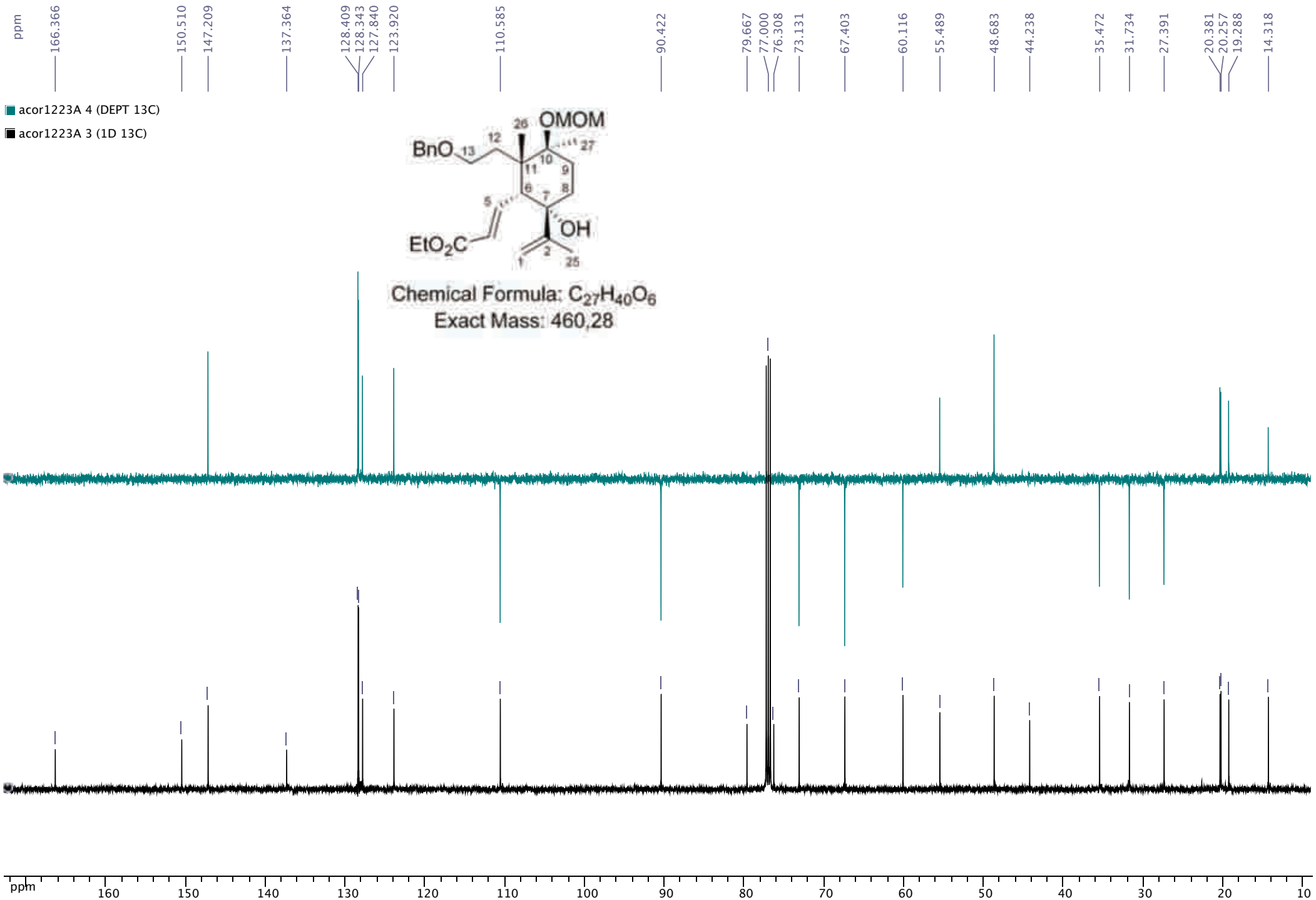
To a stirred solution of the aldehyde **37** (3.6 mg, 9.2 mmol) in ethanol (90 mL) was added at 0 °C (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (8.0 g, 23.0 mmol) and the reaction was stirred for 14 h at 25 °C. The suspension was evaporated to dryness and the residue directly passed to chromatography (heptane-EtOAc, 3:1) yielding 4.1 g of the conjugated ester **38** (97% over 2 steps):



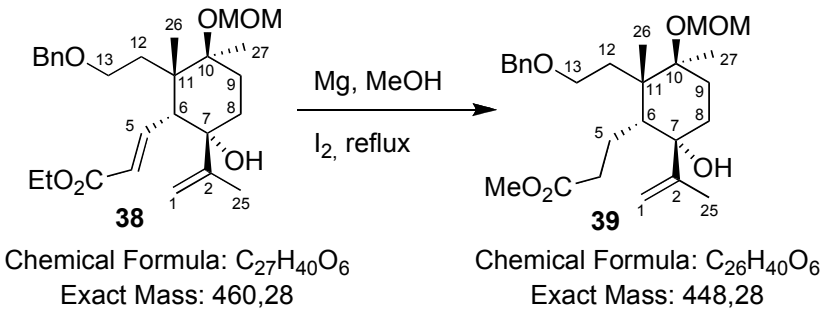
Chemical Formula: $C_{27}H_{40}O_6$
Exact Mass: 460,28

38: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$= 34 (*c* 1.2, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3451, 1713, 1644, 1453, 1367, 1253, 1184, 970, 917, 698 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.96 (s, 3H, Me-26), 1.15-1.19 (m, 1H, H8eq), 1.17 (s, 3H, Me-27), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, Et-ester), 1.54-1.61 (m, 2H, H9+12), 1.97 (bt, *J* = 7.2 Hz, 1H, H8ax), 2.12 (td, *J* = 3.6, 14.1 Hz, 1H, H9ax), 2.44 (ddd, *J* = 4.5, 9.3, 14.3 Hz, 1H, H12), 2.93 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H6), 3.39 (s, 3H, OMOM), 3.44-3.50 (m, 1H, H13), 3.57-3.61 (m, 1H, H13), 3.67 (bs, 1H, OH), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, Et-ester), 4.42 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, OBn), 4.64-4.67 (m, 2H, OBn+H1), 4.70 and 4.77 (ABquartet, *J* = 7.6 Hz, 2H, OMOM), 4.85 (s, 1H, H1), 5.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H4), 7.05 (dd, *J* = 11.4, 15.6 Hz, 1H, H5), 7.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, OBn), 7.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, OBn), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, OBn); ^{13}C-NMR (CDCl3, 125 MHz): δ = 14.3 (Et-ester), 19.3 (C25), 20.2 (C26), 20.4 (C27), 27.4 (C9), 31.7 (C8), 35.5 (C12), 44.2 (C11), 48.7 (C6), 55.5 (OMOM), 60.1 (Et-ester), 67.4 (C13), 73.1 (OBn), 76.3 (C7), 79.7 (C10), 90.4 (OMOM), 110.6 (C1), 123.9 (C4), 127.8 (OBn), 128.3 (2C, OBn), 128.4 (2C, OBn), 137.4 (OBn), 147.2 (C5), 150.5 (C2), 166.4 (C3); ESIMS (MeOH): 483.3 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for

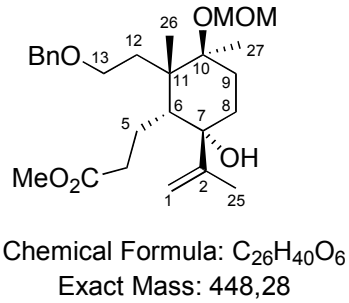

ppm
7.437
7.422
7.356
7.340
7.326
7.299
7.285
7.260
7.049
7.041
7.019
4.851
4.670
4.646
3.679
3.614
3.568
3.497
3.442
3.397
1.594
1.172
0.959
OMOM
BnO
OH
EtO2C
Chemical Formula: C27H40O6
Exact Mass: 460,28
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
166.366
150.510
147.209
137.364
128.409
128.343
127.840
123.920
110.585
90.422
79.667
77.000
76.308
73.131
67.403
60.116
55.489
48.683
44.238
35.472
31.734
27.391
20.381
20.257
19.288
14.318
acor1223A 4 (DEPT 13C)
acor1223A 3 (1D 13C)
OMOM
BnO
OH
EtO2C
Chemical Formula: C27H40O6
Exact Mass: 460,28
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

$C_{27}H_{40}O_6Na$ *m/z* 483.2723, found 483.2741.



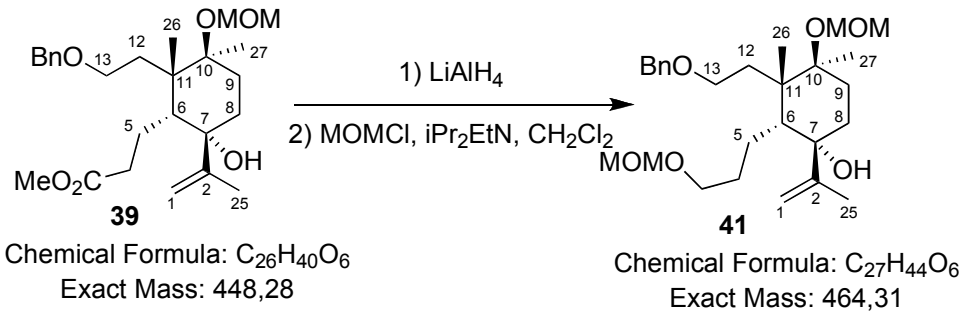
Mg (260 mg, 10.85 mmol) and one crystal of I_2 are stirred in dry MeOH (12 mL) until the solution becomes uncoloured. SM (500 mg, 1.08 mmol) in dry MeOH (8 mL) is then added and stirred at 60º C for 30'. After cooling to 0º C, large dilution with EtOAc, quenching with HCl 1N, dilution with brine and extraction with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO4, concentrated and purified by column chromatography (heptane-ethyl acetate, 8:1, 3:1) yielding 125 mg of methyl ester (0.28 mmol, 26%) and 108 mg of lactonized compound (0.26 mmol, 24% yield).



39: $[\alpha]_D^{20}$= 24 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3447, 1735, 1634, 1453, 1369, 1259, 1194, 1150, 1101, 1033, 955, 916, 735 cm^{-1}. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.02 (s, 3H, Me-26), 1.13 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz, H8α), 1.16 (s, 3H, Me-27), 1.51 (m, 1H, H9), 1.55-1.65 (m, 3H, H5+12), 1.74 (s, 3H, Me-25), 1.90 (m, 1H, H6), 2.02-2.08 (m, 2H, H8β+9), 2.16 (m, 1H, H4), 2.21-2.29 (m, 2H, H4+12), 3.38 (s, 3H, OMOM), 3.61 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H13), 3.65 (s, 3H, OMe), 4.47 and 4.74 (ABquartet, *J* = 11.4 Hz, 2H, OBn), 4.68 and 4.74 (ABquartet, *J* = 7.1 Hz, 2H, OMOM), 4.83 (s, 1H, H1), 4.97 (s, 1H, H1), 7.25-7.39 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.1 (C26), 20.5 (C25), 20.7 (C27), 22.0 (C5), 26.7 (C9), 32.3 (C8), 34.2 (C12), 36.4 (C4), 44.3 (C11), 44.6 (C6), 51.3 (OMe), 55.5 (OMOM), 68.6 (C13), 73.0 (OBn), 77.4 (C7), 80.4 (C10), 90.4 (OMOM), 111.0 (C1), 127.5 (OBn), 127.7 (OBn), 128.3 (OBn), 138.1

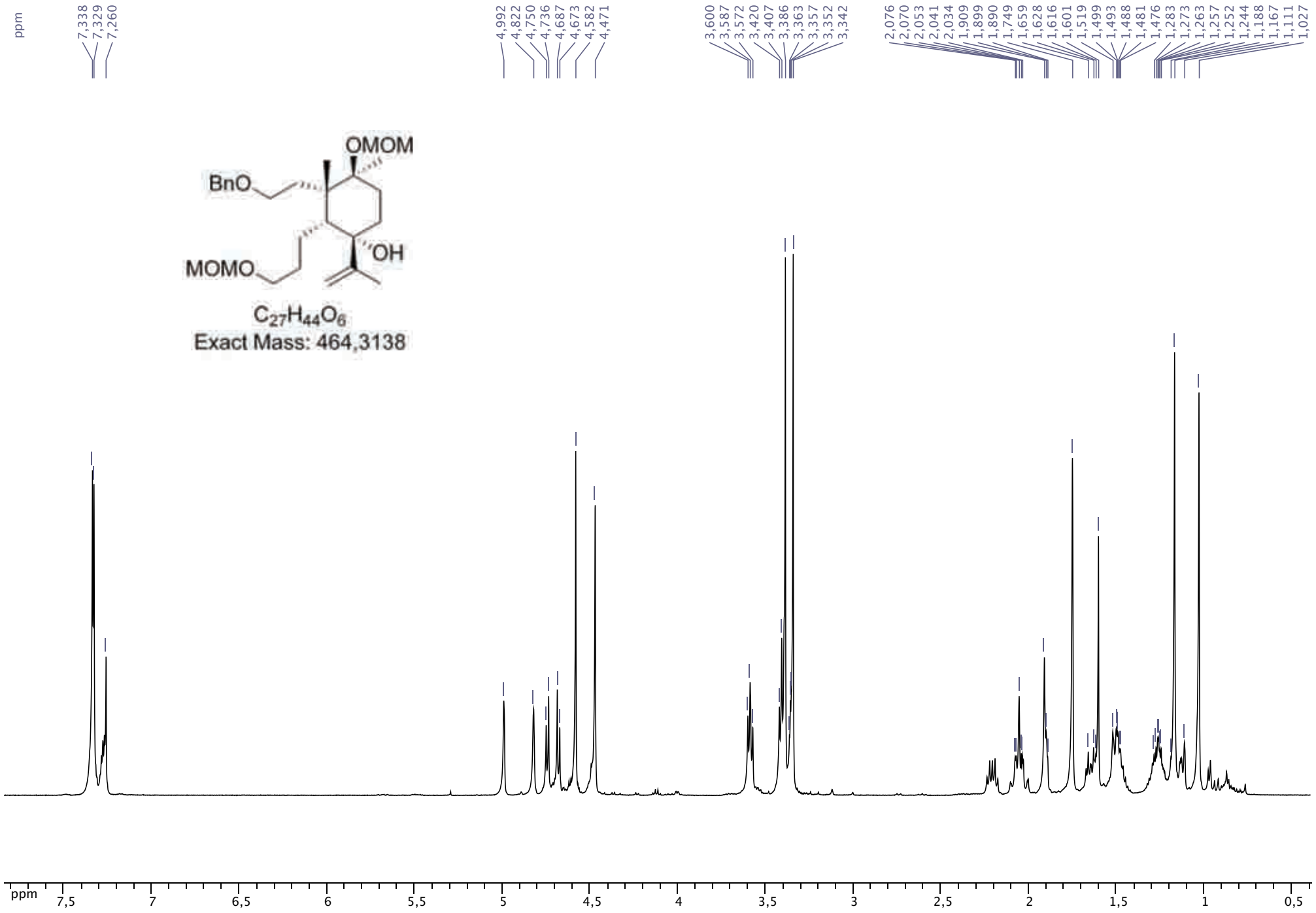
(OBn), 151.0 (C2), 174.1 (C3); ESIMS (MeOH): 471.3 ([*M* + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{26}H_{40}O_6Na$ *m/z* 471.2723, found: 471.2734.

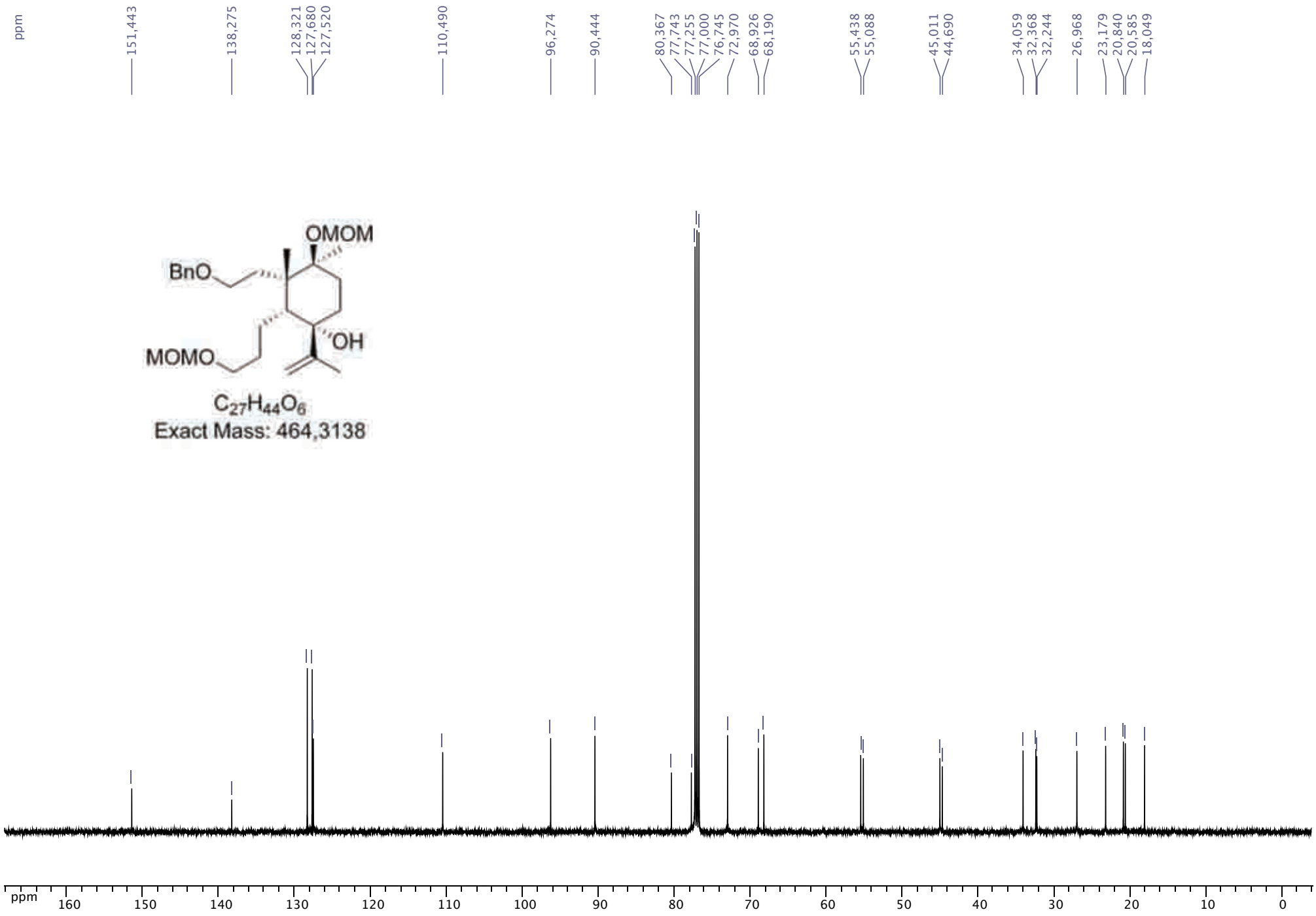
MOM-Protection of the C-3 hydroxy group

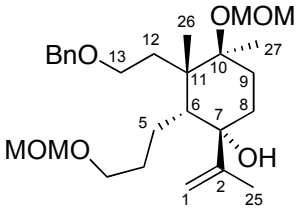


To a magnetically stirred suspension of $LiAlH_4$ (146 mg, 3.8 mmol, 2.0 equiv) in anhydrous THF (10 mL), cooled to nearly –10°C, was added dropwise a solution of the ester **39** (870 mg, 1.9 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF. After stirring at this temperature for 15 min (TLC monitoring) the mixture was diluted with wet Et_2O and treated with a small amount of saturated Na_2SO_4 solution. The organic layer was filtered over a sintered glass funnel, and the solvent evaporated, the corresponding primary alcohol **40** was obtained in 90% yield (720 mg) and used as such in the next step.

To an ice-cold solution of **40** (720 mg, 1.72 mmol) in 8 mL of dry methylene chloride, under argon, was added chloromethyl methylether (0.39 mL, 5.14 mmol) and diisopropylethylamine (0.93 mL, 5.31 mmol). The reaction mixture was allowed to warm and stirred at room temperature for 1 hour (while TLC-monitored), then quenched with water. The aqueous phase was extracted with methylene chloride and the combined organic layers were washed with dilute HCl, a saturated aq. solution of $NaHCO_3$ and brine. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, concentrated and purified by column chromatography (heptane-ethyl acetate, 5:1, 3:1 and 1:2) to give 742 mg (1.60 mmol, 93%) of **41.**


ppm
7,338
7,329
7,260
4,992
4,822
4,750
4,736
4,687
4,673
4,582
4,471
3,600
3,587
3,572
3,420
3,407
3,386
3,363
3,357
3,352
3,342
2,076
2,070
2,053
2,041
2,034
1,909
1,899
1,890
1,749
1,659
1,628
1,616
1,601
1,519
1,499
1,493
1,488
1,481
1,476
1,283
1,273
1,263
1,257
1,252
1,244
1,188
1,167
1,111
1,027
OMOM
BnO
OH
MOMO
$C_{27}H_{44}O_6$
Exact Mass: 464,3138
ppm
7,5
7
6,5
6
5,5
5
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5

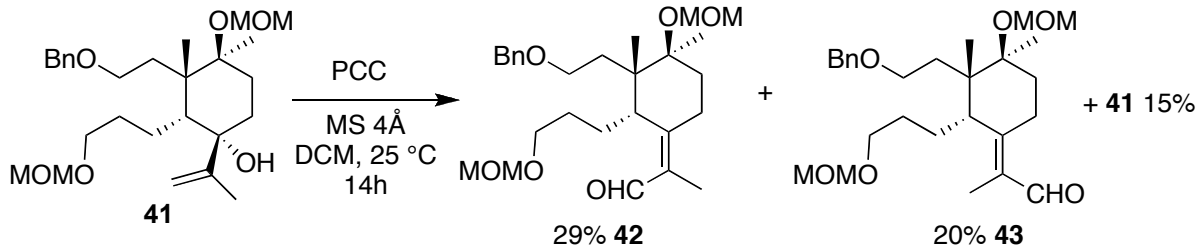

ppm
151,443
138,275
128,321
127,680
127,520
110,490
96,274
90,444
80,367
77,743
77,255
77,000
76,745
72,970
68,926
68,190
55,438
55,088
45,011
44,690
34,059
32,368
32,244
26,968
23,179
20,840
20,585
18,049
OMOM
BnO
MOMO
OH
$C_{27}H_{44}O_6$
Exact Mass: 464,3138
ppm
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0



Chemical Formula: $C_{27}H_{44}O_6$
Exact Mass: 464,31

41: $[\alpha]_D^{20}$= –29 (*c* 0.6, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3456, 1638, 1453, 1370, 1213, 1150, 1108, 1033, 916, 735 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (s, 3H, Me-26), 1.13 (m, 1H, H8α), 1.17 (s, 3H, Me-27), 1.26 (m, 2H, H5), 1.45-1.54 (m, 3H, H4+H9), 1.64 (dt, *J* = 6.2, 15.2 Hz, 1H, H12), 1.75 (s, 3H, Me-25), 1.90 (m, 1H, H6), 1.99-2.09 (m, 2H, H8β+H9), 2.21 (td, *J* = 7.8 Hz, *J* = 15.5 Hz, H12), 3.34 (s, 3H, OMOM), 3.39 (s, 3H, OMOM), 3.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H3), 3.59 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H13), 4.47 (s, 2H, OBn), 4.58 (s, 2H, OMOM), 4.68 and 4.74 (ABquartet, *J* = 7.1 Hz, 2H, OMOM), 4.82 (s, 1H, H1), 4.99 (s, 1H, H1), 7.25-7.39 (m, 5H, OBn). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.0 (C26), 20.6 (C25), 20.8 (C27), 23.2 (C5), 27.0 (C9), 32.2 (C4), 32.4 (C8), 34.1 (C12), 44.7 (C11), 45.0 (C6), 55.1 (OMOM), 55.4 (OMOM), 68.2 (C3), 68.9 (C13), 73.1 (OBn), 77.7 (C7), 80.4 (C10), 90.4 (OMOM), 96.3 (OMOM), 110.5 (C1), 127.5 (OBn), 127.7 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 138.3 (OBn), 151.4 (C2). ESIMS (MeOH): 487.3 ([*M* + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{44}O_6Na$ *m/z* 487.3036, found: 487.3044.

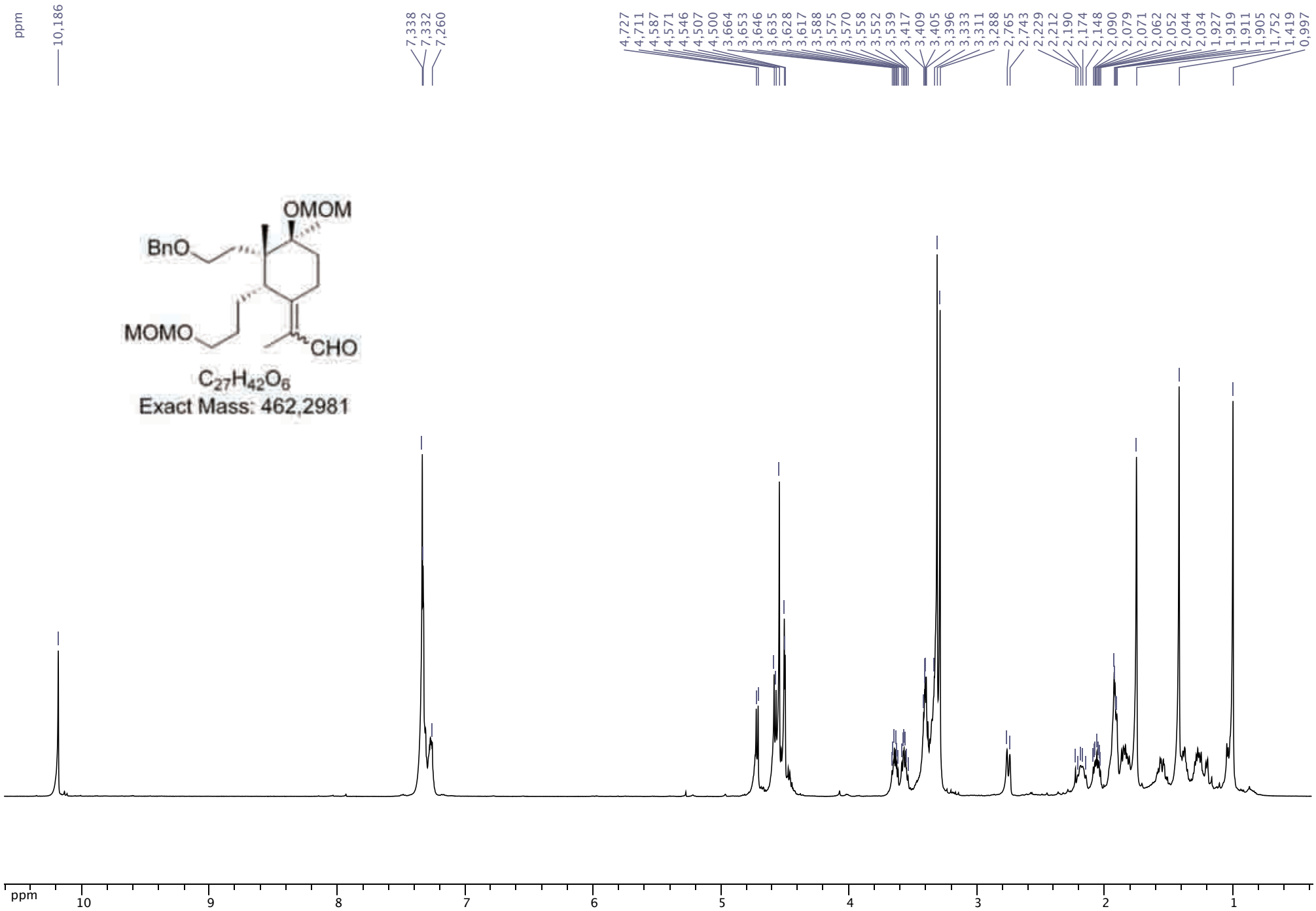
Dauben-Michno rearrangement

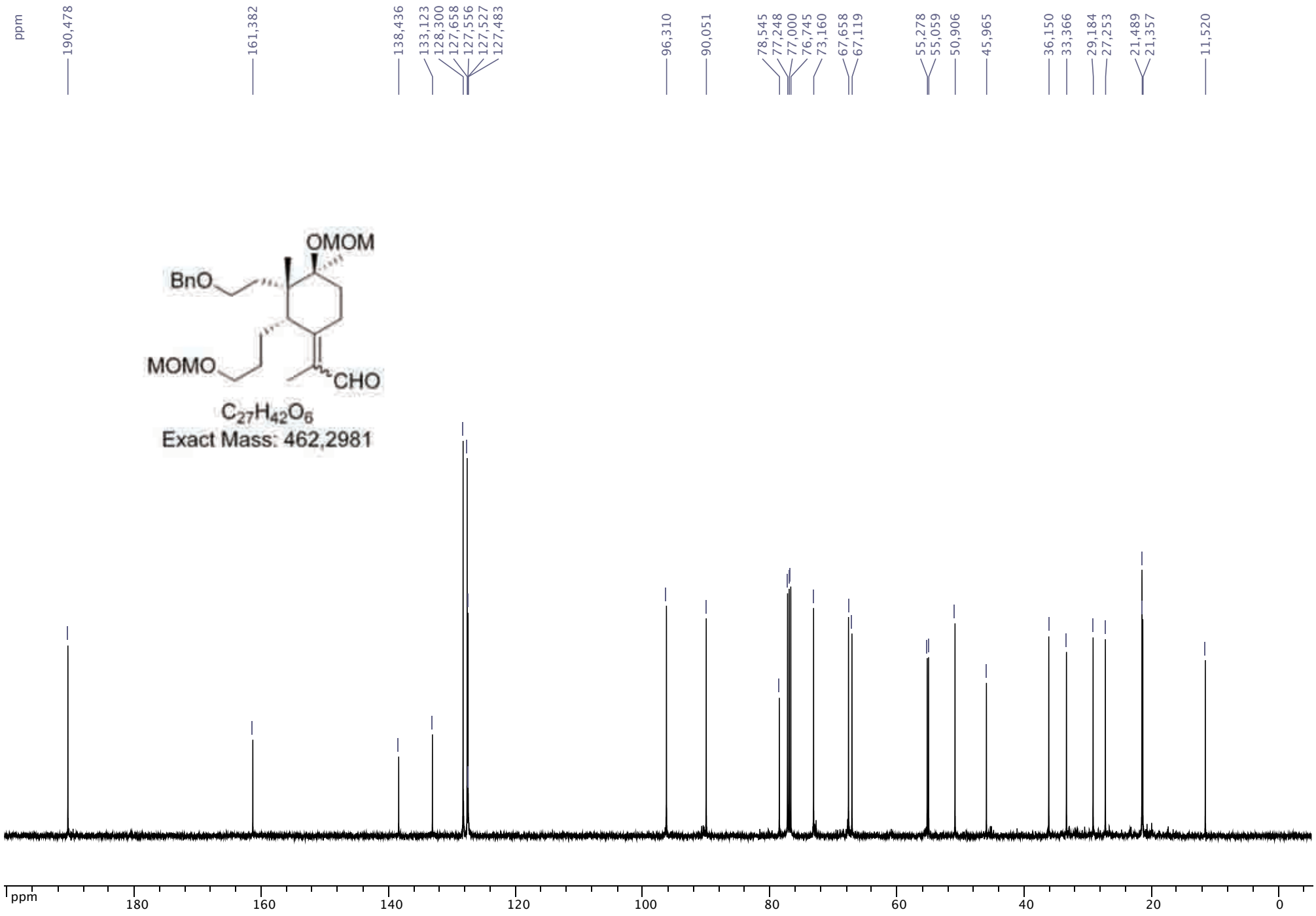


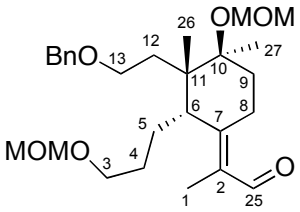
Chemical Formula: $C_{27}H_{44}O_6$
Exact Mass: 464,31

Chemical Formula: $C_{27}H_{42}O_6$
Exact Mass: 462,30

The starting material **41** (400 mg, 0.86 mmol) in dry CH_2Cl_2 (8 mL) is dropwise added to a suspension of PCC (743 mg, 3.45 mmol) and MS 4A in CH_2Cl_2 (6 mL), at RT under Ar, and stirred overnight. Dilution with Et_2O, the organic extract is decanted several times. Then washing with NaOH 5%, HCl 5%, $NaHCO_3$ and brine, usual work up afforded after chromatography (heptane-EtOAc, 4:1, 2:1) 110 mg (0.24 mmol, 28%) of the *E* aldehyde **43** and 119 mg (0.26 mmol, 30%) of the *Z* aldehyde **42** (in mixture with SM).


ppm
10,186
7,338
7,332
7,260
4,727
4,711
4,587
4,571
4,546
4,507
4,500
3,664
3,653
3,646
3,635
3,628
3,617
3,588
3,575
3,570
3,558
3,552
3,539
3,417
3,409
3,405
3,396
3,333
3,311
3,288
2,765
2,743
2,229
2,212
2,190
2,174
2,148
2,090
2,079
2,071
2,062
2,052
2,044
2,034
1,927
1,919
1,911
1,905
1,752
1,419
0,997
OMOM
BnO
MOMO
CHO
$C_{27}H_{42}O_6$
Exact Mass: 462,2981
ppm
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

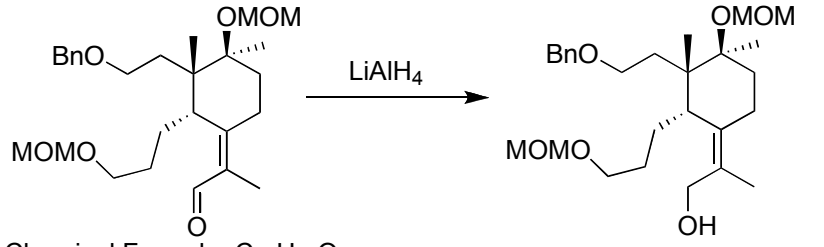

ppm
190,478
161,382
138,436
133,123
128,300
127,658
127,556
127,527
127,483
96,310
90,051
78,545
77,248
77,000
76,745
73,160
67,658
67,119
55,278
55,059
50,906
45,965
36,150
33,366
29,184
27,253
21,489
21,357
11,520
OMOM
BnO
MOMO
CHO
$C_{27}H_{42}O_6$
Exact Mass: 462,2981
ppm
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0



Chemical Formula: $C_{27}H_{42}O_6$
Exact Mass: 462,30

Data for the *E* aldehyde isolated as a colourless liquid:

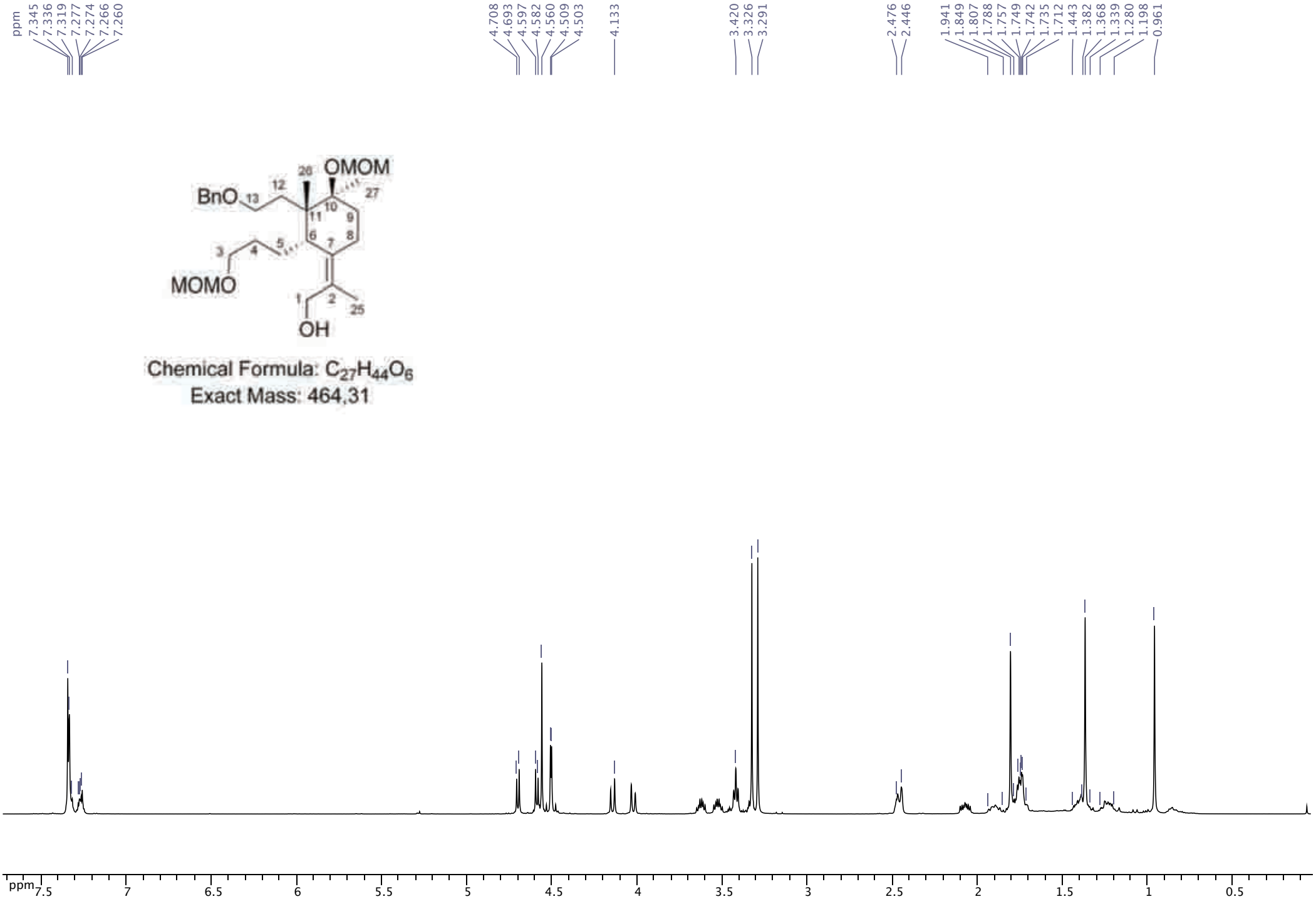
43: $[\alpha]_D^{20}$= –31.6 (*c* 2.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1719, 1660, 1618, 1453, 1375, 1287, 1197, 1146, 1103, 1028, 916 cm^{-1}. ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (s, 3H, Me-26), 1.20 (m, 1H, H8), 1.27 (m, 1H, H4), 1.38 (m, 1H, H4), 1.42 (s, 3H, Me-27), 1.55 (m, 1H, H5), 1.75 (s, 3H, Me-25), 1.84 (m, 1H, H12), 1.91 (m, 3H, H5+H9), 2.06 (ddd, *J* = 5.0, 9.5, 13.4 Hz, 1H, H12), 2.18 (m, 1H, H8), 2.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H6), 3.29 (s, 3H, OMOM), 3.32 (s, 3H, OMOM), 3.40 (m, 2H, H3), 3.56 (dt, *J* = 6.2, 9.1 Hz, 1H, H13), 3.64 (dt, *J* = 5.4, 9.1 Hz, 1H, H13), 4.49 and 4.51 (ABquartet, *J* = 12.0 Hz, 2H, OBn), 4.55 (s, 2H, OMOM), 4.58 and 4.72 (ABquartet, *J* = 7.5 Hz, 2H, OMOM), 7.25-7.38 (m, 5H, OBn), 10.2 (s, 1H, H1); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 11.5 (C25), 21.4 (2C, C26+27), 21.5 (C8), 27.2 (C5), 29.2 (C4), 33.4 (C12), 36.1 (C9), 46.0 (C11), 50.9 (C6), 55.1 (OMOM), 55.3 (OMOM), 67.1 (C13), 67.7 (C3), 73.2 (OBn), 78.5 (C10), 90.0 (OMOM), 96.3 (OMOM), 127.5 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.2 (OBn), 128.3 (OBn), 133.1 (C2), 138.4 (OBn), 161.4 (C7), 190.5 (C1); ESIMS (MeOH): 485.3 ([*M* + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{42}O_6Na$ *m/z* 485.2879, found: 485.2887.



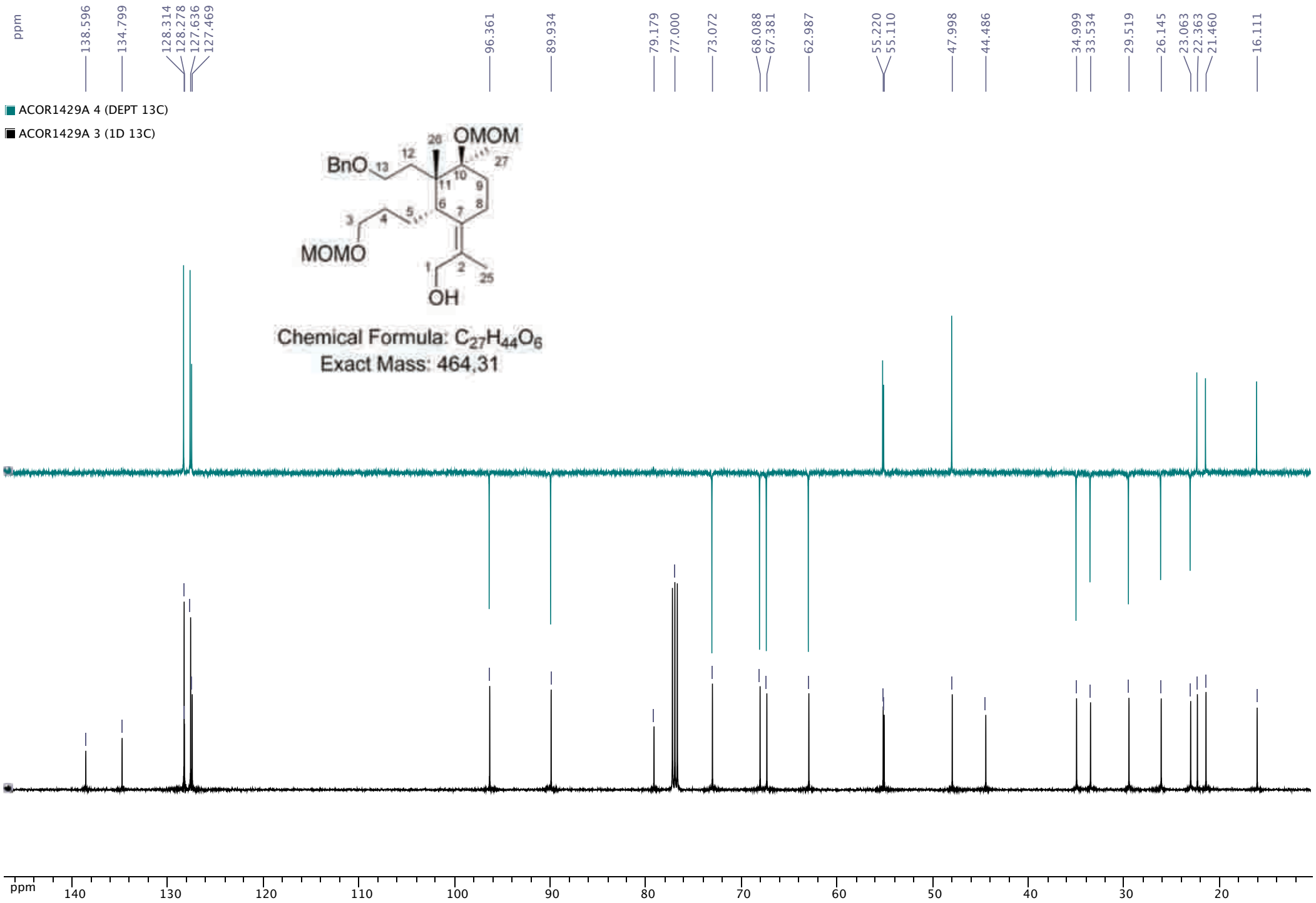
Chemical Formula: $C_{27}H_{42}O_6$
Exact Mass: 462,30

Chemical Formula: $C_{27}H_{44}O_6$
Exact Mass: 464,31

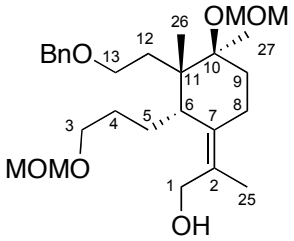
To a suspension of LiAlH4 (17 mg, 0.43 mmol) in 12 mL of anhydrous ether, cooled at 0°C, was added dropwise a solution of aldehyde **42** (200 mg, 0.43 mmol) in 5 mL anhydrous ether. The reaction mixture was stirred at room temperature for 14 min at which point no starting material remained (TLC monitoring), diluted with wet ether and treated with a small amount



Chemical Formula: $C_{27}H_{44}O_6$
Exact Mass: 464,31


ppm
138.596
134.799
128.314
128.278
127.636
127.469
96.361
89.934
79.179
77.000
73.072
68.088
67.381
62.987
55.220
55.110
47.998
44.486
34.999
33.534
29.519
26.145
23.063
22.363
21.460
16.111
ACOR1429A 4 (DEPT 13C)
ACOR1429A 3 (1D 13C)
OMOM
BnO
MOMO
OH
Chemical Formula: C27H44O6
Exact Mass: 464,31
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20

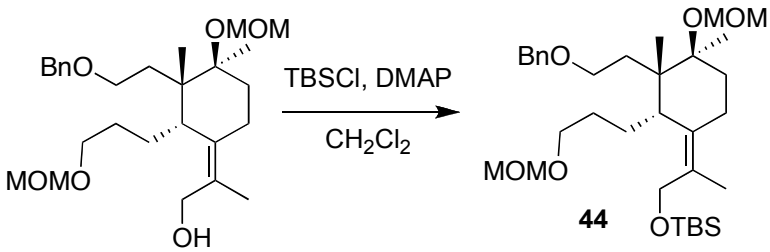
of 15% aq.NaOH solution. The organic layer was worked up as usual to give after filtration on silica gel (ethyl acetate-heptane, 1:1) 201 mg of alcohol (99%).



Chemical Formula: $C_{27}H_{44}O_6$
Exact Mass: 464,31

$[\alpha]_D^{20}$= –25 (*c* 0.2, $CHCl_3$). IR (film): ν = 3445, 1453, 1374, 1146, 1103, 1028, 916, 736 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (s, 3H, Me-26), 1.20-1.28 (m, 1H, H4), 1.34-1.44 (m, 2H, H4+9), 1.37 (s, 3H, Me-27), 1.71-1.79 (m, 4H, H5+9+12), 1.81 (s, 3H, Me-25), 1.85-1.94 (m, 1H, H8), 2.07 (ddd, *J* = 5.2, 9.7, 13.7 Hz, 1H, H12), 2.44-2.48 (m, 2H, H6+8), 3.29 (s, 3H, OMOM), 3.33 (s, 3H, OMOM), 3.42 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H3), 3.53 (dt, *J* = 5.4, 9.8 Hz, 1H, H13), 3.63 (dt, *J* = 5.5, 9.4 Hz, 1H, H13), 4.02 and 4.14 (ABquartet, *J* = 11.4 Hz, 2H, H1), 4.49 and 4.52 (ABquartet, *J* = 11.9 Hz, 2H, OBn), 4.56 (s, 2H, OMOM), 4.59 and 4.70 (ABquartet, *J* = 7.3 Hz, 2H, OMOM), 7.28-7.34 (m, 5H, OBn); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.1 (C25), 21.5 (C27), 22.4 (C24), 23.0 (C8), 26.1 (C9), 29.5 (C4), 33.5 (C12), 35.0 (C5), 44.5 (C11), 48.0 (C6), 55.1 (OMOM), 55.2 (OMOM), 63.0 (C1), 67.4 (C13), 68.0 (C3), 73.1 (OBn), 79.2 (C10), 89.9 (OMOM), 96.4 (OMOM), 127.5 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.3 (C7), 128.3 (2C, OBn), 134.8 (C2), 138.6 (OBn); ESIMS (MeOH): 487.3 ([*M* + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{44}O_6Na$ *m/z* 487.3036, found: 487.3050.

TBS-Protection

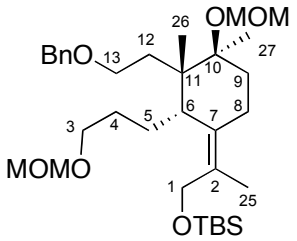


Chemical Formula: $C_{27}H_{44}O_6$
Exact Mass: 464,31

Chemical Formula: $C_{33}H_{58}O_6Si$
Exact Mass: 578,40

tert-butyldimethylsilyl chloride (162 mg, 1.10 mmol) was added to a solution of DAMP (263 mg, 2.15 mmol) and the allylic alcohol (200 mg, 0.43 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) at 0° C. The

reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h (TLC monitoring). After cooling again at 0°C, extraction with methylene chloride, washings with 1N HCl, sat $NaHCO_3$ solution and usual workup, the residue was chromatographed (eluent heptane-EtOAc 4:1) to give 240 mg of **44** (99%).

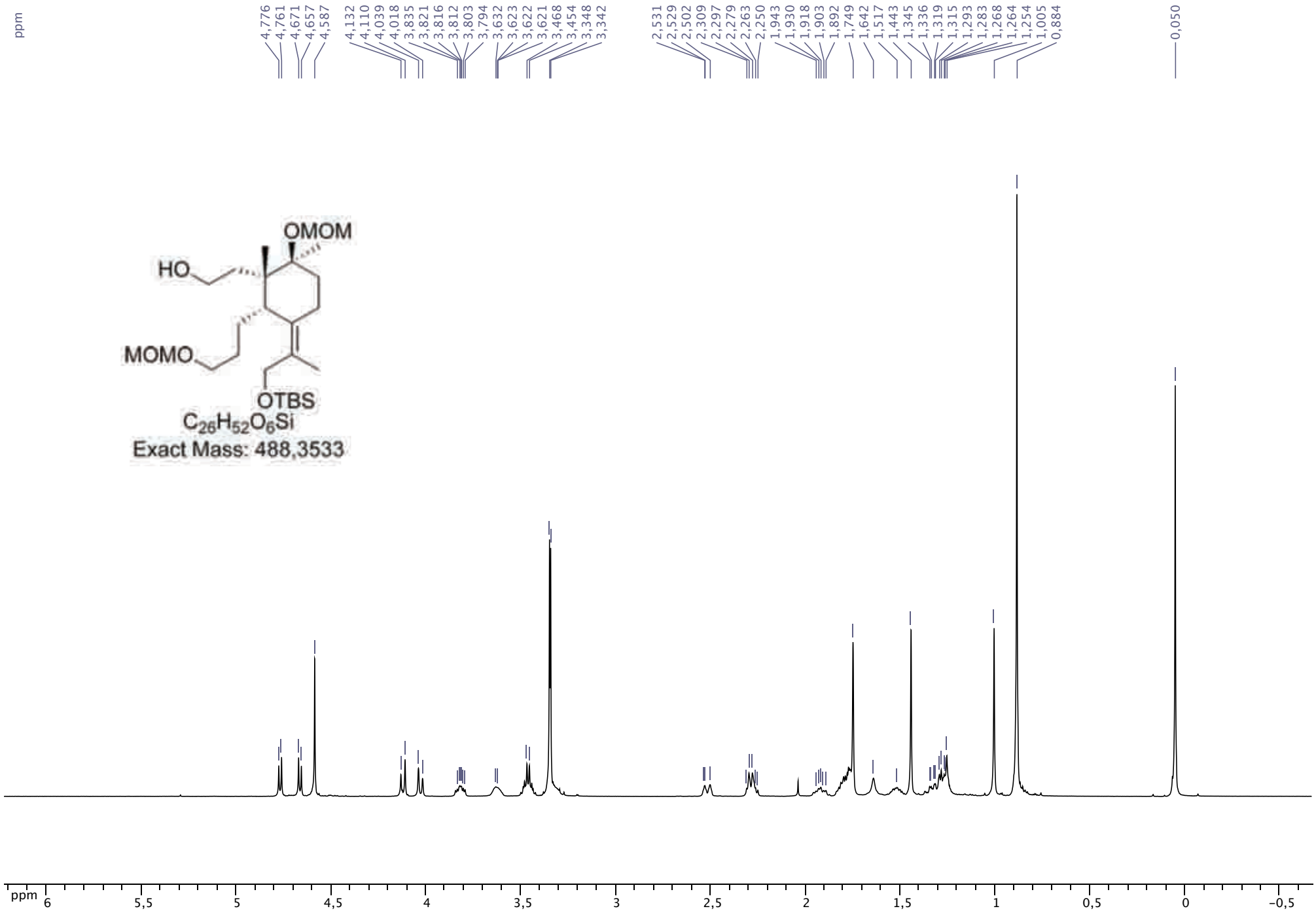


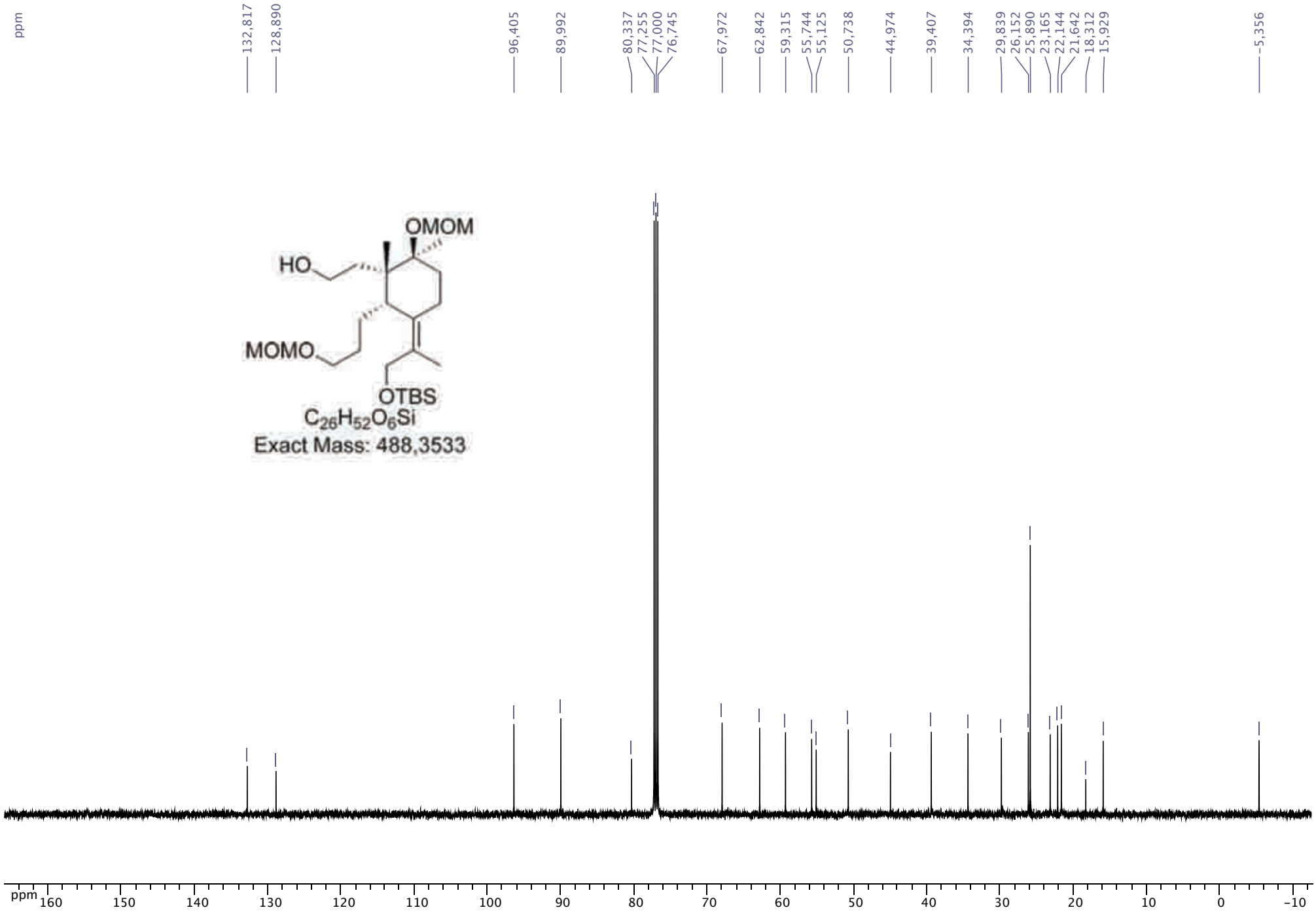
Chemical Formula: $C_{33}H_{58}O_6Si$
Exact Mass: 578,40

44: $[\alpha]_D^{20}$= –35 (*c* 0.4, $CHCl_3$). IR (film): ν = 1462, 1250, 1148, 1035, 917, 835 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.96 (s, 3H, Me-26), 1.17-1.24 (m, 1H, H4), 1.31-1.39 (m, 1H, H9), 1.37 (s, 3H, Me-27), 1.43-1.51 (m, 1H, H4), 1.70-1.78 (m, 4H, H5+9+12), 1.73 (s, 3H, Me-25), 1.89 (ddt, *J* = 2.1, 4.2, 13.8 Hz, 1H, H8ax), 2.10 (ddd, *J* = 5.2, 9.4, 13.3 Hz, 1H, H12), 2.39 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H6), 2.47 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H8eq), 3.30 (s, 3H, OMOM), 3.33 (s, 3H, OMOM), 3.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H3), 3.54 (dt, *J* = 5.1, 10.0 Hz, 1H, H13), 3.64 (dt, *J* = 5.5, 9.8 Hz, 1H, H13), 4.01 and 4.12 (ABquartet, *J* = 10.7 Hz, 2H, H1), 4.52 (s, 2H, OBn), 4.57 (s, 2H, OMOM), 4.60 and 4.70 (ABquartet, *J* = 7.4 Hz, 2H, OMOM), 7.27-7.36 (5H, OBn); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = -5.37 (TBS), -5.3 (TBS), 15.9 (C25), 18.3 (TBS), 21.5 (C27), 22.2 (C26), 23.1 (C8), 25.9 (3C, TBS), 26.4 (C9), 29.7 (C4), 33.9 (C12), 35.0 (C5), 44.5 (C11), 48.2 (C6), 55.1 (OMOM), 55.2 (OMOM), 62.9 (C1), 67.6 (C13), 68.1 (C3), 73.1 (OBn), 79.4 (C10), 90.0 (OMOM), 96.3 (OMOM), 127.5 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 128.6 (C2), 132.9 (C7), 138.7 (OBn); ESIMS (MeOH): 601.4 ($[M + Na]^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{33}H_{58}O_6NaSi$ *m/z* 601.3900, found: 601.3936.

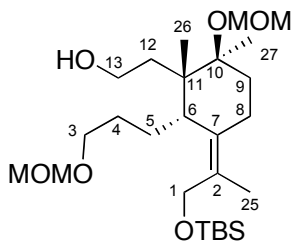
Synthesis of free alcohol 45

To a stirred solution of **44** (141 mg, 0.24 mmol) in liquid ammonia (25 mL) and THF (1 mL) in the presence of *t*BuOH (0.3 mL), 51 mg (7.3 mmol) of lithium metal was added portionwise at –78°C. The mixture was stirred for 25 min (blue colour). Ammonia was evaporated while technical heptane was added periodically. Evaporation to dryness dilution with ether and usual work up, afforded after chromatography (heptane-EtOAc, 3:1) 122 mg


ppm
4,776
4,761
4,671
4,657
4,587
4,132
4,110
4,039
4,018
3,835
3,821
3,816
3,812
3,803
3,794
3,632
3,623
3,622
3,621
3,468
3,454
3,348
3,342
2,531
2,529
2,502
2,309
2,297
2,279
2,263
2,250
1,943
1,930
1,918
1,903
1,892
1,749
1,642
1,517
1,443
1,345
1,336
1,319
1,315
1,293
1,283
1,268
1,264
1,254
1,005
0,884
0,050
OMOM
HO
MOMO
OTBS
$C_{26}H_{52}O_6Si$
Exact Mass: 488,3533
ppm
6
5,5
5
4,5
4
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
-0,5


ppm
132,817
128,890
96,405
89,992
80,337
77,255
77,000
76,745
67,972
62,842
59,315
55,744
55,125
50,738
44,974
39,407
34,394
29,839
26,152
25,890
23,165
22,144
21,642
18,312
15,929
-5,356
OMOM
HO
MOMO
OTBS
$C_{26}H_{52}O_6Si$
Exact Mass: 488,3533
ppm 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 0 -10

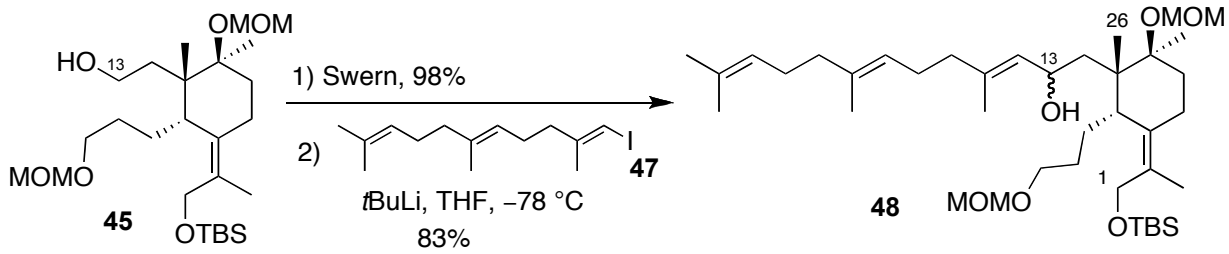
(99%) of the required debenzylated compound **45**.



Chemical Formula: $C_{26}H_{52}O_6Si$
Exact Mass: 488,35

45: $[\alpha]_D^{20}$ = –15 (c 0.6, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3446, 1462, 1375, 1250, 1148, 1107, 1035, 917, 835, 774 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 1.00 (s, 3H, Me-26), 1.25 (m, 1H, H4), 1.28 (m, 1H, H12), 1.33 (m, 1H, H5), 1.44 (s, 3H, Me-27), 1.52 (m, 1H, H4), 1.75 (s, 3H, Me-25), 1.76 (m, 2H, H9), 1.81 (m, 1H, H5), 1.92 (dt, *J* = 5.8, 13.1 Hz, 1H, H8α), 2.28 (m, 2H, H6+12), 2.52 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, H8β), 3.34 (s, 3H, OMOM), 3.35 (s, 3H, OMOM), 3.46 (dt, *J* = 3.5, 9.9 Hz, 2H, H3), 3.63 (m, 1H, H13), 3.82 (dt, *J* = 4.7, 11.1 Hz, 1H, H13), 4.03 and 4.12 (ABquartet, *J* = 10.9 Hz, 2H, H1), 4.59 (s, 2H, OMOM), 4.66 and 4.77 (ABquartet, *J* = 7.3 Hz, 2H, OMOM); ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.3 (2C, TBS) 15.9 (C25), 18.3 (TBS), 21.6 (C26), 22.1 (C27), 23.2 (C8), 25.9 (TBS), 26.1 (C5), 29.8 (C4), 34.4 (C9), 39.4 (C12), 45.0 (C11), 50.7 (C6), 55.1 (OMOM), 55.7 (OMOM), 59.3 (C13), 62.8 (C1), 68.0 (C3), 80.3 (C10), 90.0 (OMOM), 96.4 (OMOM), 128.9 (C2), 132.8 (C7); ESIMS (MeOH): 511.3 ([*M* + Na]$^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{26}H_{52}O_6NaSi$ *m/z* 511.3431, found:511.3445.

COUPLING PROCEDURE



Chemical Formula: $C_{26}H_{52}O_6Si$
Exact Mass: 488,35

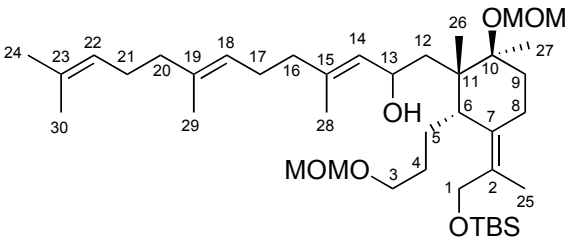
Chemical Formula: $C_{40}H_{74}O_6Si$
Exact Mass: 678,53

Swern Oxidation

To a solution of DMSO (0.22 mL, 3.1 mmol) in CH_2Cl_2 at –78 °C under argon was added $(COCl)_2$ (0.77 mL, 1.5 mmol, 2 M solution in CH_2Cl_2) and the reaction mixture was stirred

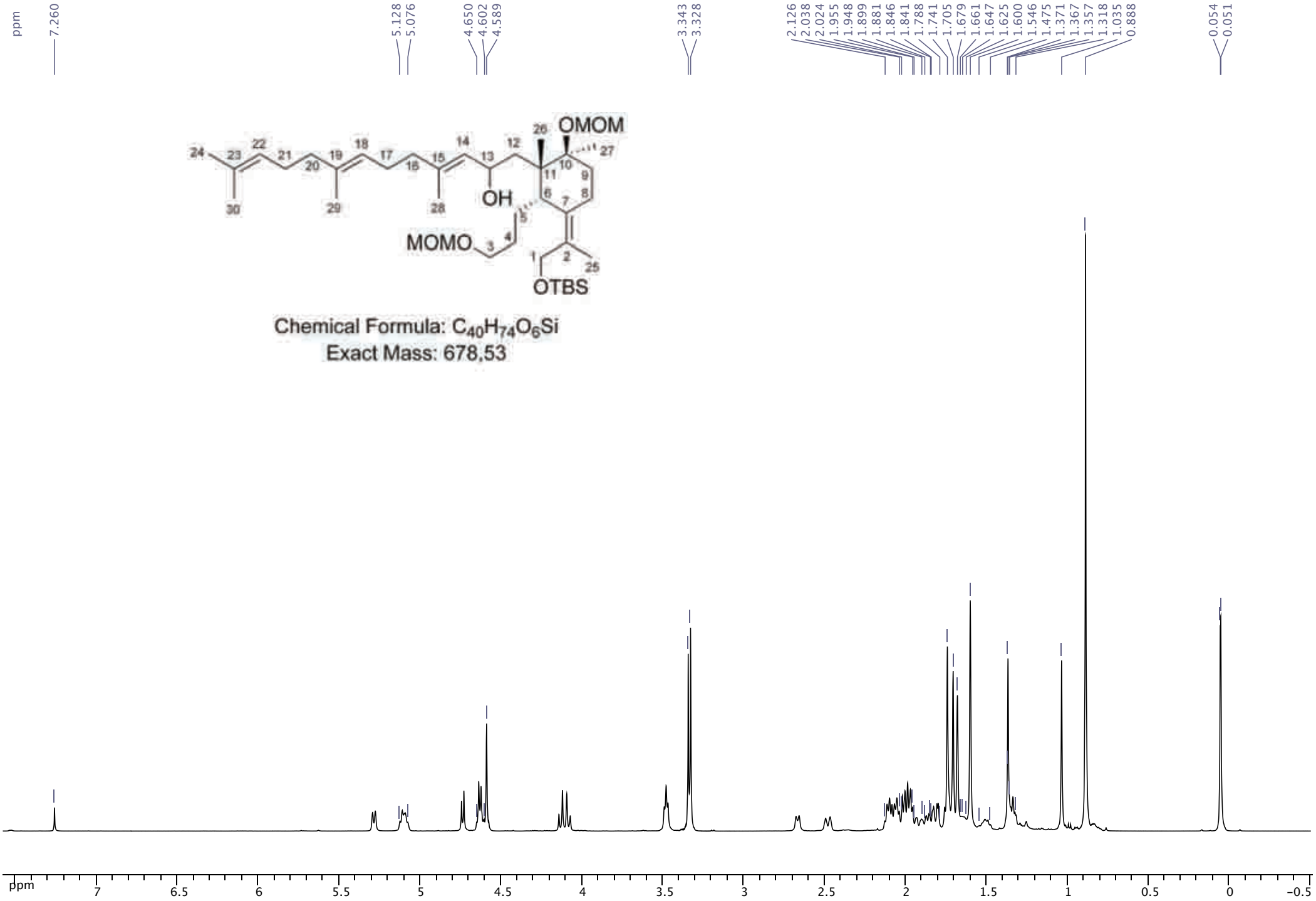
for half an hour before adding the solution of **45** (250 mg, 0.51 mmol) in CH_2Cl_2. The reaction mixture was stirred at –78 °C for one hour and was quenched by the addition of Et_3N (0.68 mL, 5.1 mmol) at the same temperature. After allowing the reaction mixture to attain the room temperature, it was diluted by adding CH_2Cl_2, washed with 1N. HCl followed by saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and worked up as usual. The crude was used as such in the next step.

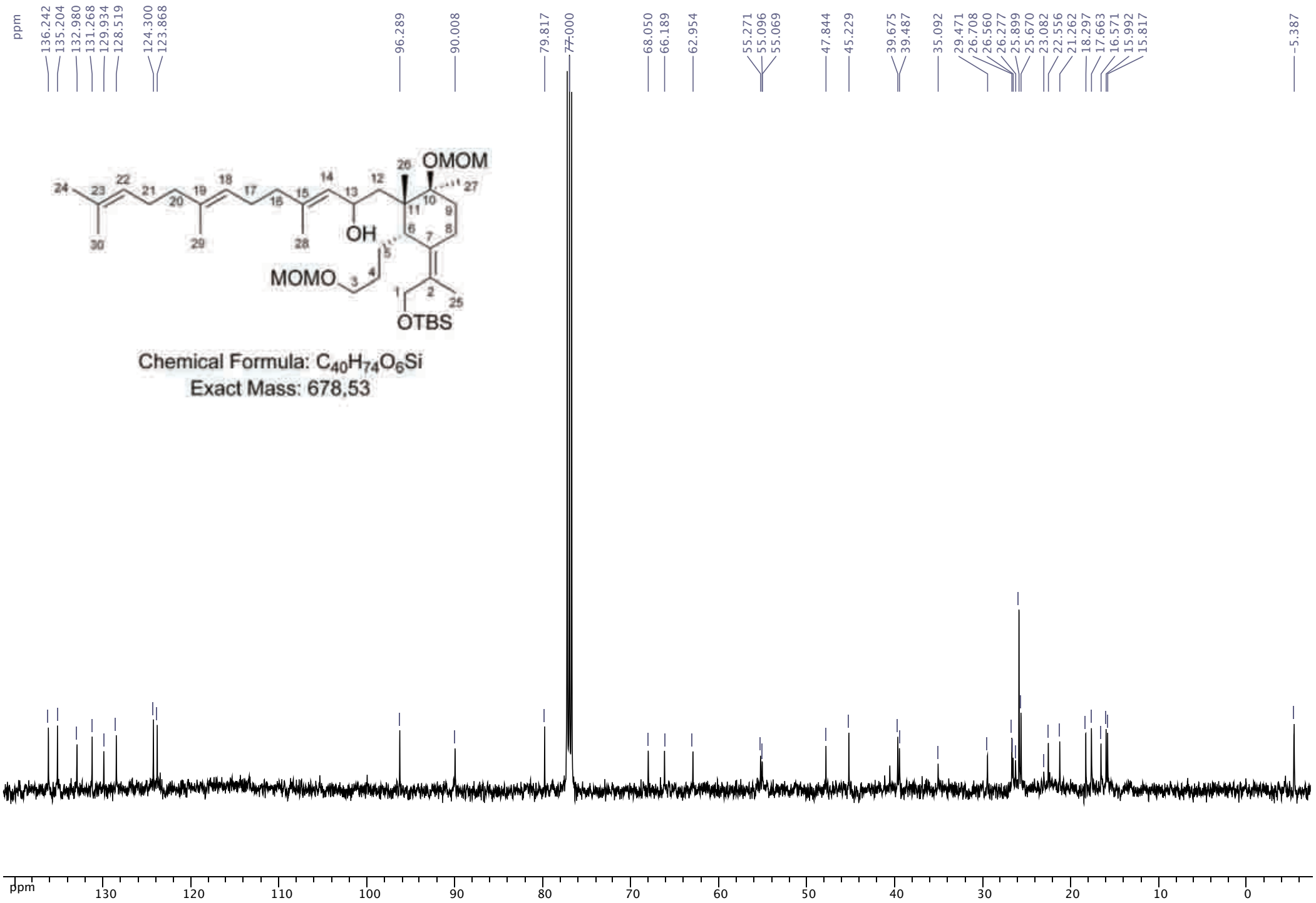
To a mixture of vinyliodide (680 mg, 2.1 mmol) and Et_2O (15 mL) is added *t*BuLi (2.4 mL, 4.1 mmol) at –78 ºC, under Ar, and stirred for 1 hour. Then is added the previous aldehyde (250 mg, 0.51 mmol) in Et_2O (15 mL), the mixture warmed to 0 ºC and stirred for 1 hour. Dilution with Et_2O and quenching with NH_4Cl at 0 ºC, then extraction with Et_2O twice and usual work up, afforded after chromatography (heptane-EtOAc, 6:1, 5:1 and 4:1) 127 mg of one C13-epimer **48**, 124 mg of the other C13-epimer, along with 35 mg of the mixture of both (80% total). One epimer is characterized.



Chemical Formula: $C_{40}H_{74}O_6Si$
Exact Mass: 678,53

48: $[\alpha]_D^{20}$ = –18 (c 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3210, 1492, 1402, 1315, 1036, 837 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.05 (s, 6H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.03 (s, 3H, Me-26), 1.32-1.36 (m, 2H, H5), 1.37 (s, 3H, Me-27), 1.47-1.54 (m, 1H, H4), 1.60 (s, 6H, Me-29+30), 1.62-1.66 (m, 1H, H4), 1.68 (s, 3H, Me-24), 1.70-1.73 (m, 1H, H12), 1.70 (s, 3H, Me-28), 1.74 (s, 3H, Me-25), 1.79-1.84 (m, 2H, H9+12), 1.85-1.88 (m, 1H, H9), 1.90-1.95 (m, 1H, H8), 1.96-2.02 (m, 4H, H16+20), 2.04-2.13 (m, 4H, H17+21), 2.48 (bd, *J* = 14.0 Hz, 1H, H8), 2.67 (bd, *J* = 9.0 Hz, 1H, H6), 3.33 (s, 3H, OMOM), 3.34 (s, 3H, OMOM), 3.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, H3), 4.08 and 4.13 (ABquartet, *J* = 10.5 Hz, 2H, H1), 4.59 (s, 2H, OMOM), 4.60-4.65 (m, 1H, H13), 4.63 and 4.74 (ABquartet, *J* = 7.3 Hz, 2H, OMOM), 5.08-5.13 (m, 2H, H18+22), 5.29 (bd, *J* = 8.4 Hz, 1H, H14); ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = –5.4 (2C, TBS), 15.8 (C25), 16.0 (C28), 16.6 (C29), 17.6 (C30), 18.3 (TBS), 21.3 (C26), 22.5 (C8), 23.1 (C27), 25.7 (C24), 25.9 (TBS), 26.3 (C5), 26.6 (C21), 26.7 (C17), 29.5 (C4), 35.1 (C9), 39.5

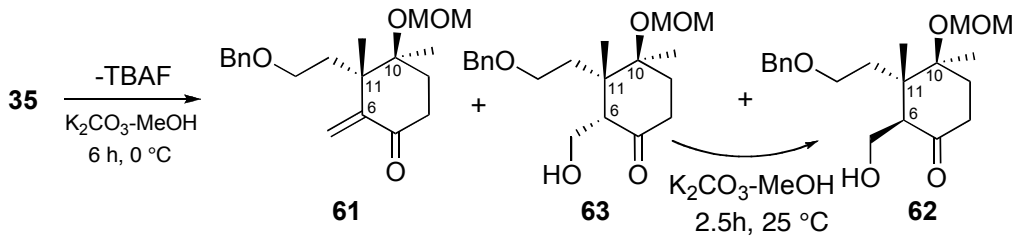

ppm
7.260
5.128
5.076
4.650
4.602
4.589
3.343
3.328
2.126
2.038
2.024
1.955
1.948
1.899
1.881
1.846
1.841
1.788
1.741
1.705
1.679
1.661
1.647
1.625
1.600
1.546
1.475
1.371
1.367
1.357
1.318
1.035
0.888
0.054
0.051
OMOM
OH
MOMO
OTBS
Chemical Formula: $C_{40}H_{74}O_6Si$
Exact Mass: 678,53
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
-0.5


ppm
136.242
135.204
132.980
131.268
129.934
128.519
124.300
123.868
96.289
90.008
79.817
77.000
68.050
66.189
62.954
55.271
55.096
55.069
47.844
45.229
39.675
39.487
35.092
29.471
26.708
26.560
26.277
25.899
25.670
23.082
22.556
21.262
18.297
17.663
16.571
15.992
15.817
-5.387
OMOM
OH
MOMO
OTBS
Chemical Formula: C40H74O6Si
Exact Mass: 678,53
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

(C16), 39.7 (C20), 45.2 (C11), 47.8 (C12), 55.0 (C6), 55.1 (OMOM), 55.3 (OMOM), 62.9 (C1), 66.2 (C13), 68.0 (C3), 79.8 (C10), 90.0 (OMOM), 96.3 (OMOM), 123.8 (C18), 124.3 (C22), 128.5 (C14), 129.9 (C2), 131.3 (C15), 133.0 (C7), 135.2 (C19), 135.2 (C23); ESIMS (MeOH): 701.5 ($[M + Na]^+$, 100). HRESIMS: calcd. for $C_{40}H_{74}O_6NaSi$ *m/z* 701.5152, found: 701.5176.

IRIDAL total synthesis

The C6 epimerization

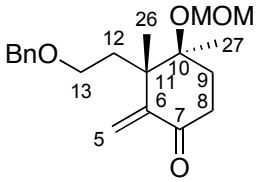


Chemical Formula: $C_{20}H_{28}O_4$
Exact Mass: 332,20

Chemical Formula: $C_{20}H_{30}O_5$
Exact Mass: 350,21

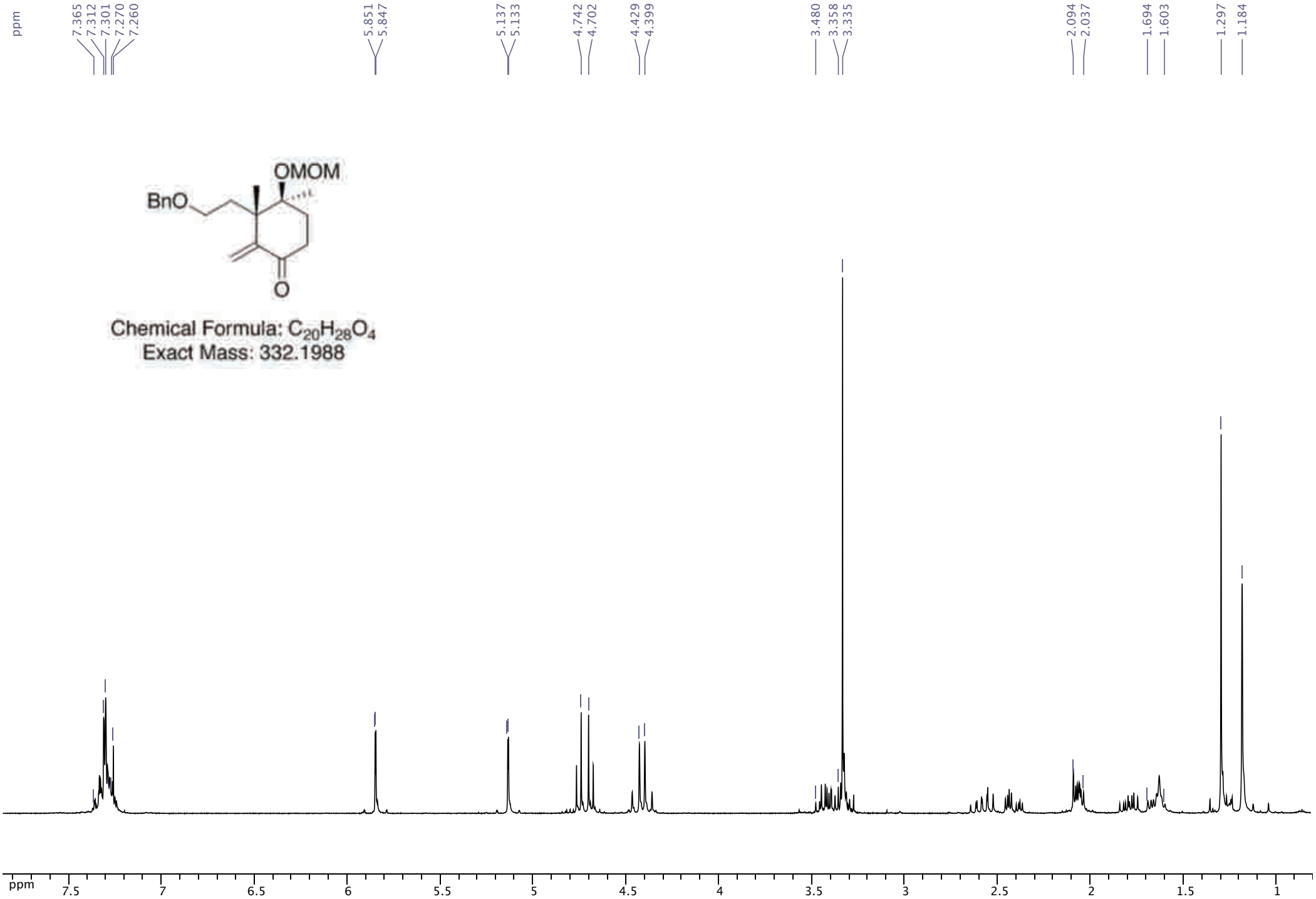
To a magnetically stirred solution (15 mL of THF) of TBS-protected aldol **35** (3.0 g, 6.5 mmol) was added tetrabutylammonium fluoride (7.7 mmol, 7.7 mL, 1M in THF). The reaction was stirred at 0 °C for 2 h before an additional 0.6 equiv of tetrabutylammonium fluoride (3.9 mmol, 3.9 mL) were added. After another 2 h, an extra 0.6 equiv of tetrabutylammonium fluoride (3.9 mmol, 3.9 mL) were added, and the reaction was stopped following a 2 h stirring (TLC monitoring) by dilution with EtOAc, washed with brine and worked up as usual. Silica gel column chromatography (heptane-EtOAc, 4:1 to 1:2) afforded the enone **61** (252 mg, 12%), the C6(*S*) aldol **63** (1.17 g, 52%) along with the desired C6(*R*) aldol **62** (570 mg, 25%).

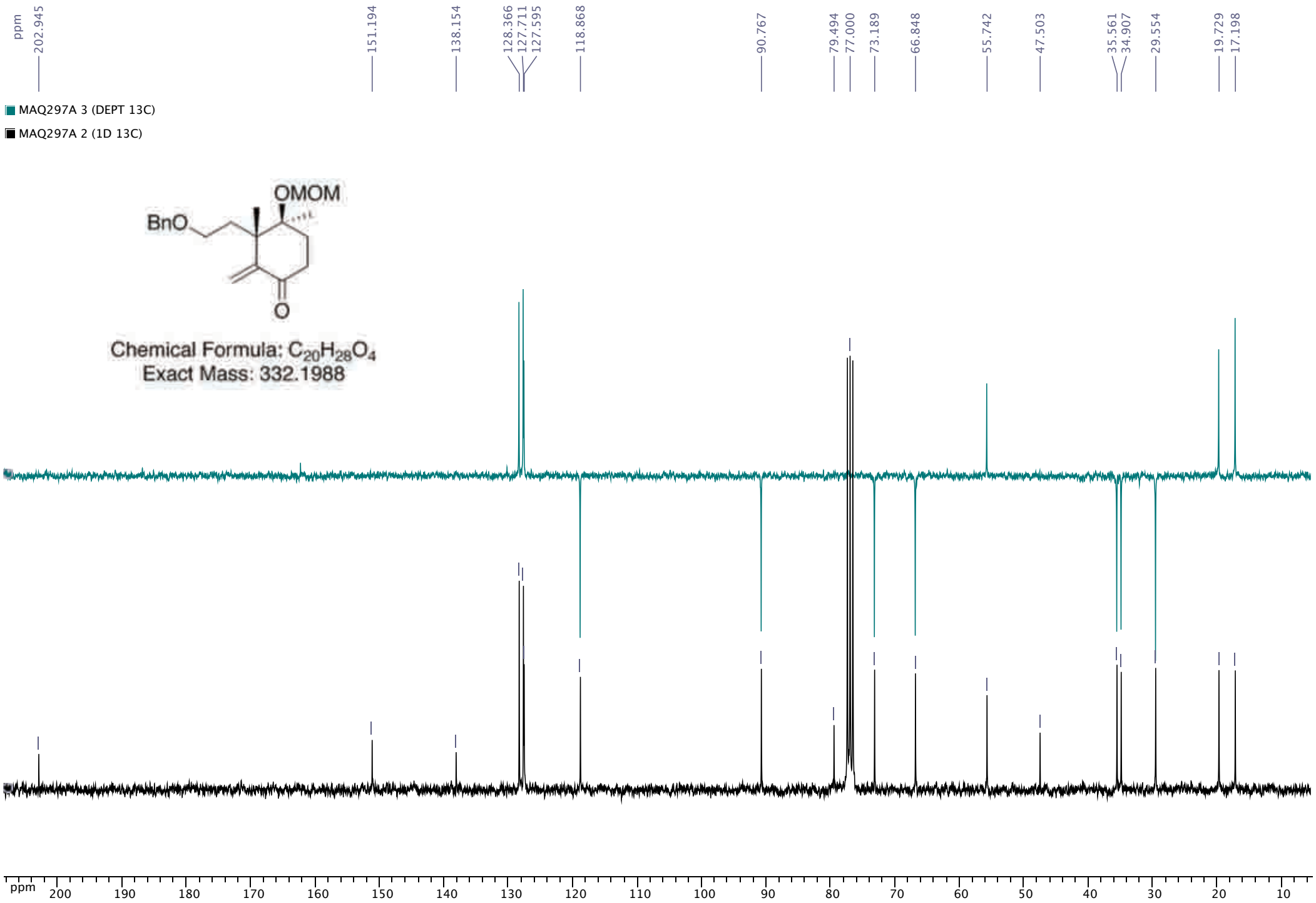
To a solution of C6(*S*) aldol **63** (300 mg, 0.86 mmol) in MeOH (4 mL) was added K_2CO_3 (35 mg, 0.26 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 h at 25°C, then diluted with brine and the methanol was evaporated in *vacuo*. The aqueous layer was extracted five times with ethyl acetate. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and evaporated, yielding 280 mg of crude product that was subjected to flash-chromatography (heptane-EtOAc, 3:1 to 1:2) yielding the enone **61** (48 mg, 16%), the C6(*S*) aldol **63** (130 mg, 43%) and the desired C6(*R*) aldol **62** (90 mg, 30%).



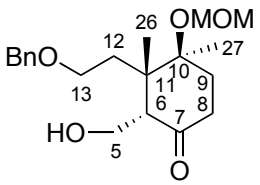
Chemical Formula: $C_{20}H_{28}O_4$
Exact Mass: 332.1988

Enone 61: Yellow oil; $[\alpha]_D^{20}$ = –3 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1692, 1453, 1380, 1148,


ppm
7.365
7.312
7.301
7.270
7.260
5.851
5.847
5.137
5.133
4.742
4.702
4.429
4.399
3.480
3.358
3.335
2.094
2.037
1.694
1.603
1.297
1.184
OMOM
BnO
O
Chemical Formula: $C_{20}H_{28}O_4$
Exact Mass: 332.1988
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1

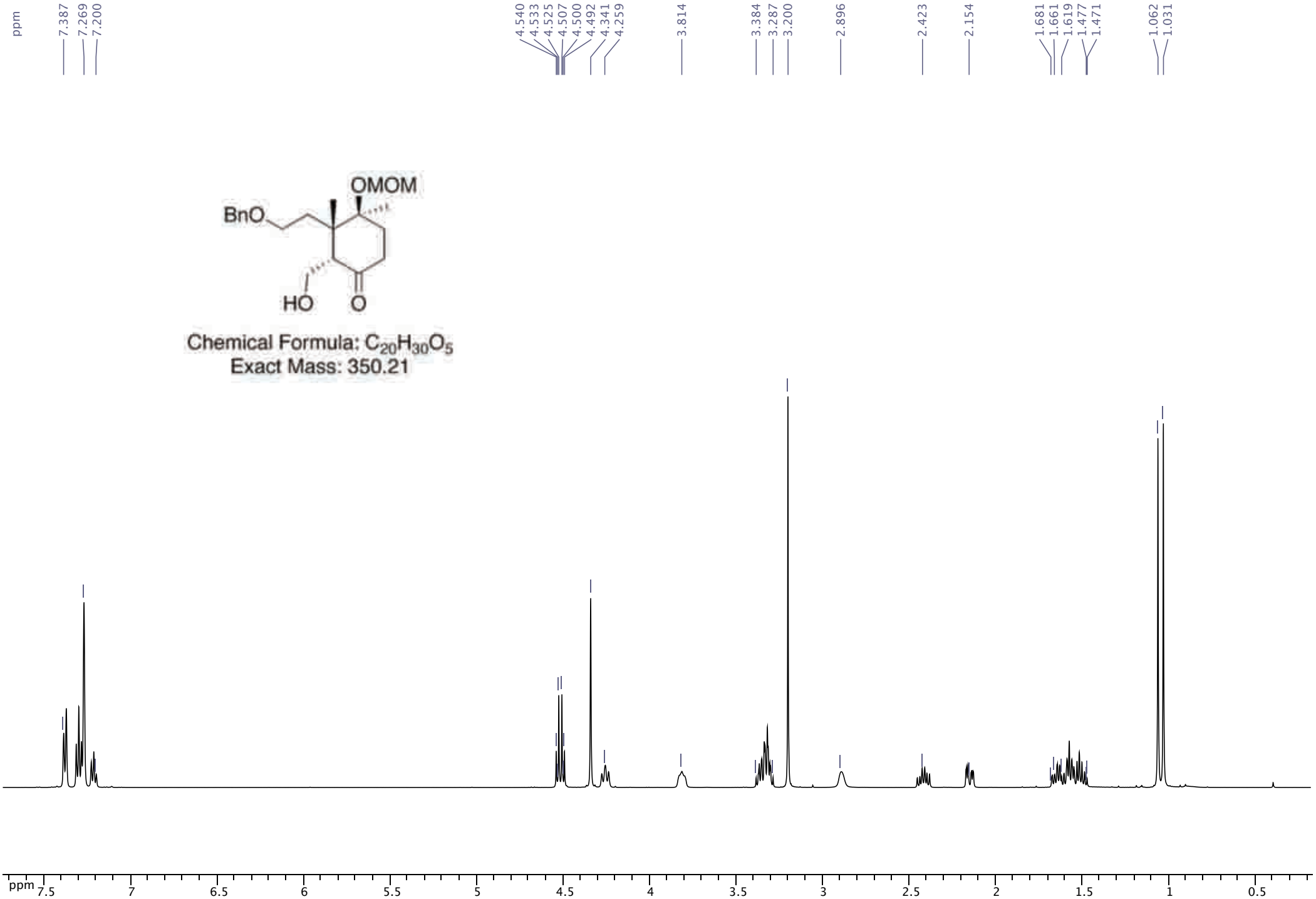

ppm
202.945
151.194
138.154
128.366
127.711
127.595
118.868
90.767
79.494
77.000
73.189
66.848
55.742
47.503
35.561
34.907
29.554
19.729
17.198
MAQ297A 3 (DEPT 13C)
MAQ297A 2 (1D 13C)
OMOM
BnO
O
Chemical Formula: $C_{20}H_{28}O_4$
Exact Mass: 332.1988
ppm
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

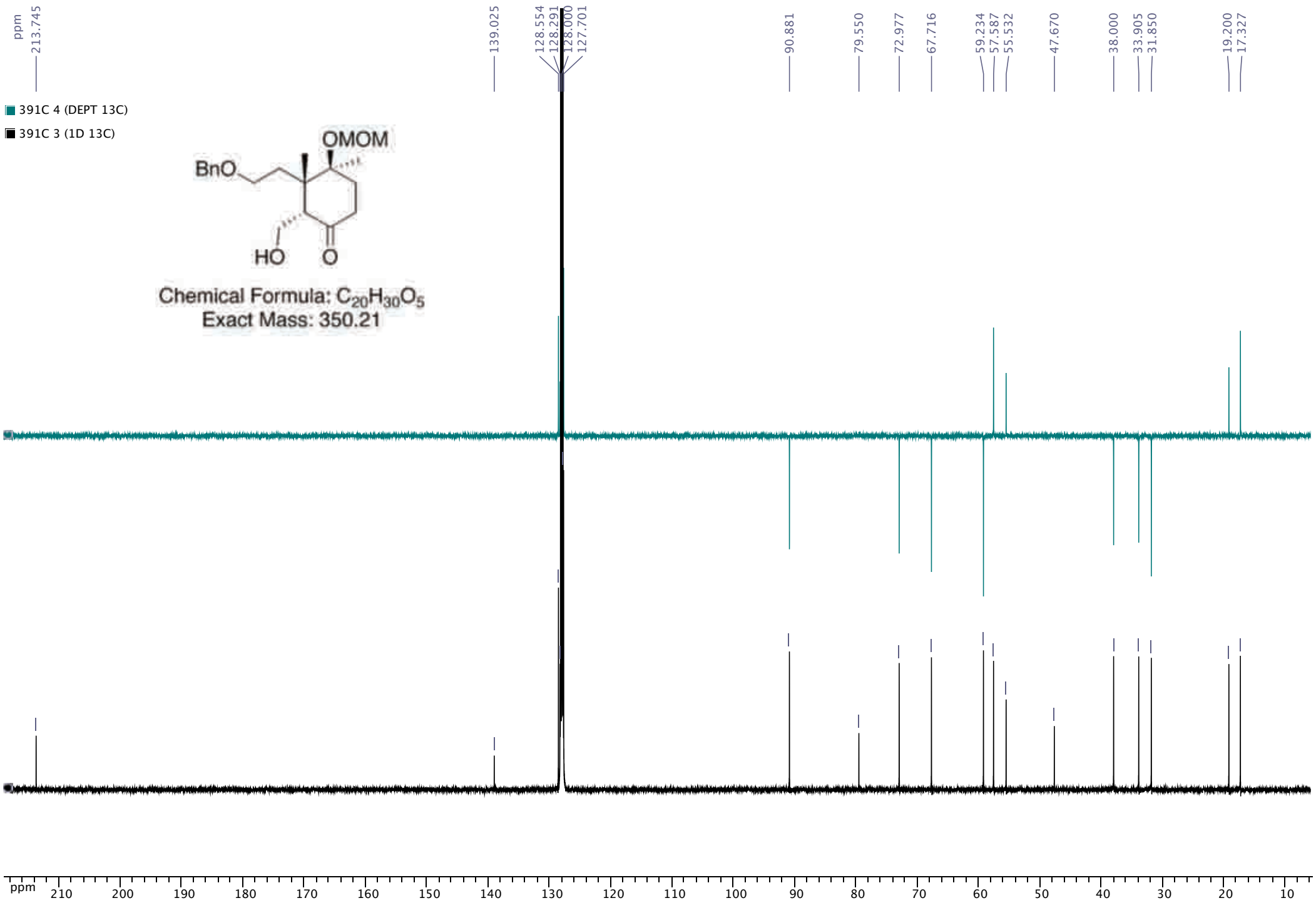
1100, 1029, 915, 737, 697 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 1.18 (s, 3H, Me-26), 1.30 (s, 3H, Me-27), 1.60-1.69 (m, 1H, H12), 1.79 (ddd, *J* = 6.2, 9.3, 13.3 Hz, 1H, H12), 2.04-2.09 (m, 2H, H9), 2.41 (ddd, *J* = 3.8, 6.2, 17.5 Hz, 1H, H8), 2.59 (ddd, *J* = 8.4, 10.4, 18.2 Hz, 1H, H8), 3.33 (s, 3H, OMOM), 3.36-3.48 (m, 2H, H13), 4.38 and 4.45 (ABquartet, *J* = 12.0 Hz, 2H, OBn), 4.69 and 4.75 (ABquartet, *J* = 7.0 Hz, 2H, OMOM), 5.14 (s, 1H, H5), 5.85 (s, 1H, H5), 7.27-7.36 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 17.2 (C26), 19.7 (C27), 29.5 (C9), 34.9 (C12), 35.6 (C8), 47.5 (C11), 55.7 (OMOM), 66.8 (C13), 73.2 (OBn), 79.5 (C10), 90.8 (OMOM), 118.9 (C5), 127.6 (OBn), 127.7 (2C, OBn), 128.4 (2C, OBn), 138.1 (OBn), 151.2 (C6), 202.9 (C7); ESIMS (MeOH): 355.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{20}H_{28}O_4Na$ *m/z* 355.1885, found 355.1878.

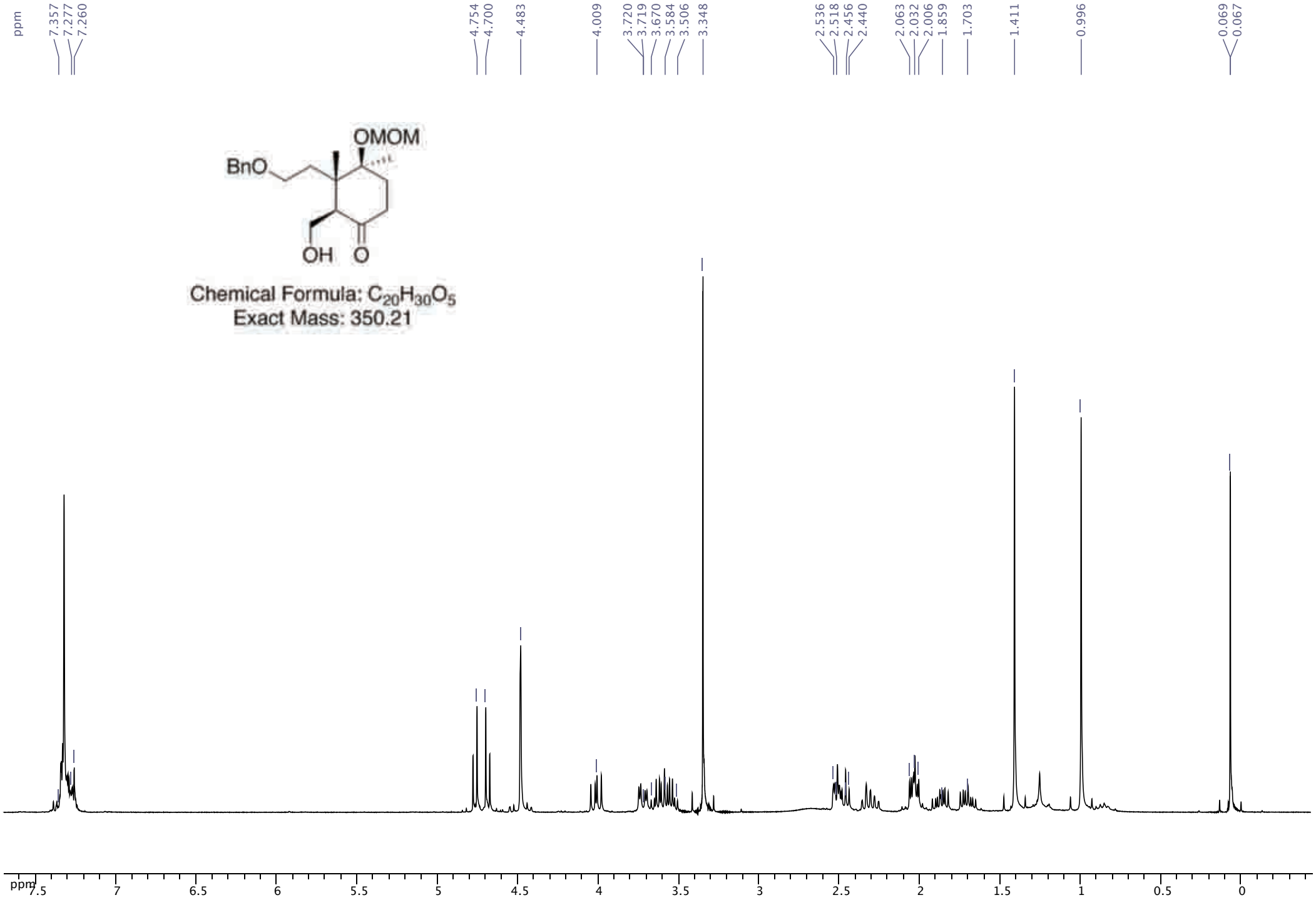


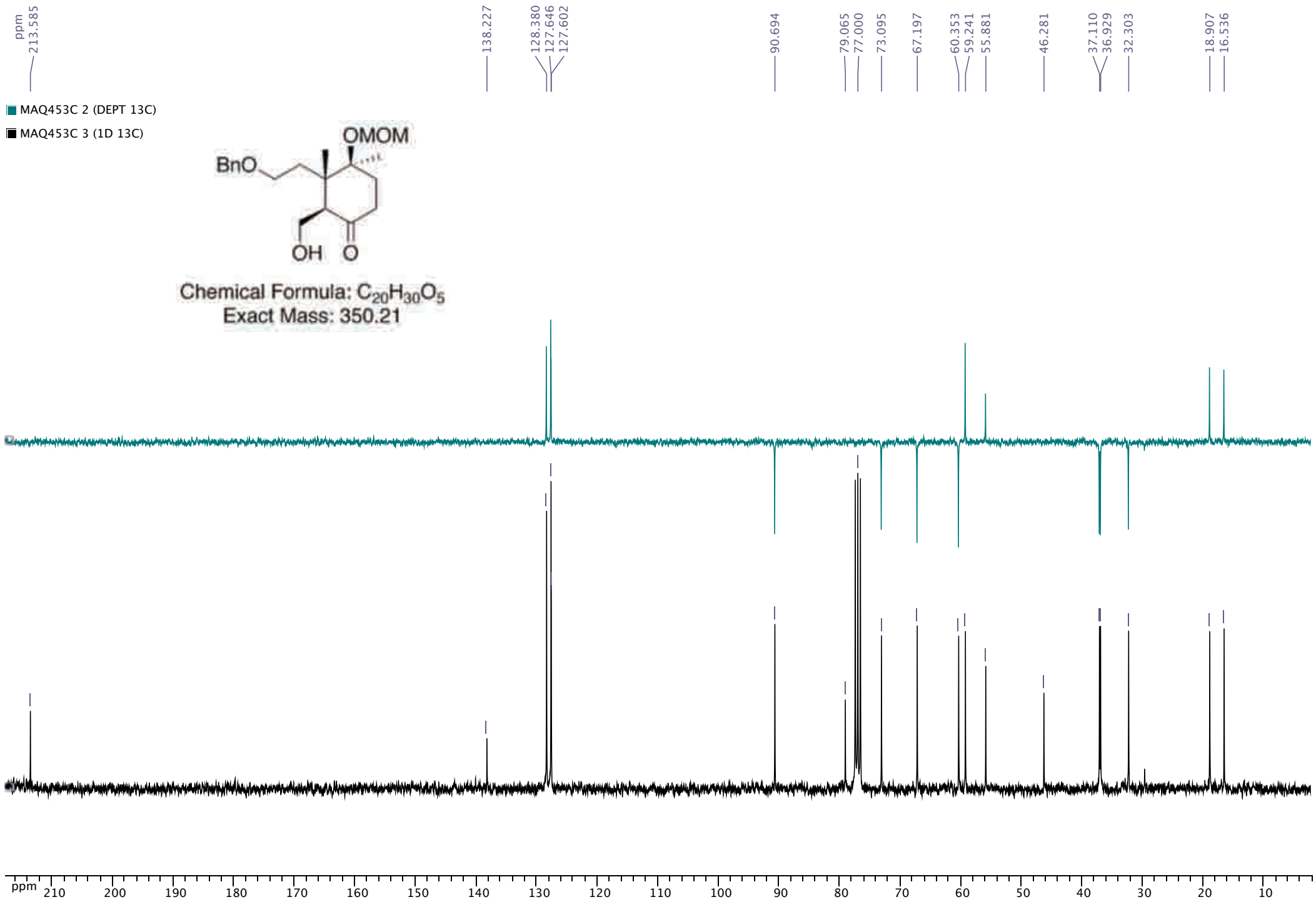
Chemical Formula: $C_{20}H_{30}O_5$
Exact Mass: 350.2093

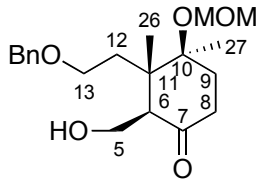
Aldol 63: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 30 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): n = 3445, 1698, 1455, 1152, 1094, 1028, 917, 736, 668 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (C_6D_6, 500 MHz): δ = 1.03 (s, 3H, Me-27), 1.06 (s, 3H, Me-26), 1.47-1.62 (m, 3H, H9+12), 1.65 (ddd, *J* = 1.3, 7.4, 15.2 Hz, 1H, H9), 2.15 (ddd, *J* = 2.0, 5.4, 14.7 Hz, 1H, H8eq), 2.42 (ddd, *J* = 7.4, 13.3, 14.6 Hz, 1H, H8ax), 2.90 (bs, 1H, OH), 3.20 (s, 3H, OMOM), 3.29-3.38 (m, 3H, H6+13), 3.81 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H5), 4.26 (bt, *J* = 9.9 Hz, 1H, H5), 4.34 (s, 2H, OBn), 4.50 and 4.53 (ABquartet, *J* = 7.5 Hz, 2H, OMOM), 7.20-7.39 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR (C_6D_6, 125 MHz): δ = 17.3 (C26), 19.2 (C27), 31.8 (C9), 33.9 (C12), 38.0 (C8), 47.7 (C11), 55.6 (OMOM), 57.6 (C6), 59.2 (C5), 67.7 (C13), 73.0 (OBn), 79.5 (C10), 90.9 (OMOM), 127.7 (2C, OBn), 128.3 (OBn), 128.5 (2C, OBn), 139.0 (OBn), 213.7 (C7); ESIMS (MeOH): 373.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{20}H_{30}O_5Na$ *m/z* 373.1991, found 373.2008; Analysis calcd. for $C_{20}H_{30}O_5$ (350.4): C 68.54, H 8.63; found C 68.26, H 8.52.


ppm
7.387
7.269
7.200
4.540
4.533
4.525
4.507
4.500
4.492
4.341
4.259
3.814
3.384
3.287
3.200
2.896
2.423
2.154
1.681
1.661
1.619
1.477
1.471
1.062
1.031
OMOM
BnO
HO
O
Chemical Formula: C20H30O5
Exact Mass: 350.21
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
213.745
139.025
128.554
128.291
128.000
127.701
90.881
79.550
72.977
67.716
59.234
57.587
55.532
47.670
38.000
33.905
31.850
19.200
17.327
391C 4 (DEPT 13C)
391C 3 (1D 13C)
OMOM
BnO
HO
O
Chemical Formula: C20H30O5
Exact Mass: 350.21
ppm
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10


ppm
7.357
7.277
7.260
4.754
4.700
4.483
4.009
3.720
3.719
3.670
3.584
3.506
3.348
2.536
2.518
2.456
2.440
2.063
2.032
2.006
1.859
1.703
1.411
0.996
0.069
0.067
OMOM
BnO
OH
O
Chemical Formula: C20H30O5
Exact Mass: 350.21
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0

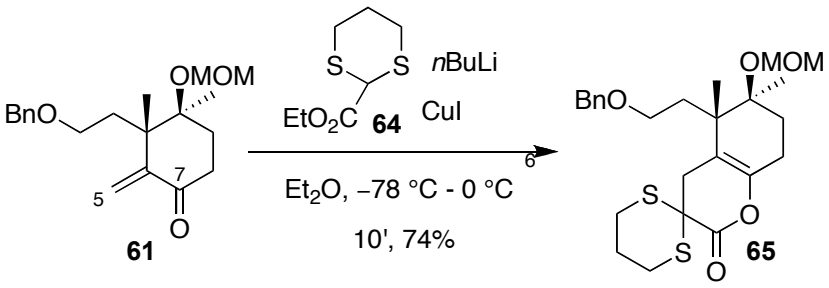

ppm
213.585
138.227
128.380
127.646
127.602
90.694
79.065
77.000
73.095
67.197
60.353
59.241
55.881
46.281
37.110
36.929
32.303
18.907
16.536
MAQ453C 2 (DEPT 13C)
MAQ453C 3 (1D 13C)
OMOM
BnO
OH
O
Chemical Formula: C20H30O5
Exact Mass: 350.21
ppm
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10



Chemical Formula: $C_{20}H_{30}O_5$
Exact Mass: 350.2093

Aldol 62: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 1 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3433, 1702, 1453, 1150, 1098, 1027, 917, 738, 698 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.99 (s, 3H, Me-26), 1.41 (s, 3H, Me-27), 1.70 (ddd, *J* = 5.3, 9.1, 14.0 Hz, 1H, H9), 1.87 (ddd, *J* = 6.2, 9.4, 14.0 Hz, 1H, H9), 2.00-2.06 (m, 2H, H12), 2.31 (td, *J* = 7.7, 15.4 Hz, 1H, H8), 2.44-2.54 (m, 2H, H6+8), 3.35 (s, 3H, OMOM), 3.51-3.67 (m, 2H, H13), 3.72 (dd, *J* = 3.6, 11.5 Hz, 1H, H5), 4.01 (dd, *J* = 8.2, 11.5 Hz, 1H, H5), 4.48 (s, 2H, OBn), 4.69 and 4.77 (ABquartet, *J* = 7.7 Hz, 2H, OMOM), 7.28-7.36 (m, 5H, OBn). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.5 (C26), 18.9 (C27), 32.3 (C9), 36.9 (C8), 37.1 (C12), 46.3 (C11), 55.9 (OMOM), 59.2 (C6), 60.4 (C5), 67.2 (C13), 73.1 (OBn), 79.1 (C10), 90.7 (OMOM), 127.6 (OBn), 127.7 (2C, OBn), 128.4 (2C, OBn), 138.2 (OBn), 213.6 (C7); ESIMS (MeOH): 373.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{20}H_{30}O_5Na$ *m/z* 373.1991, found 373.1987; Analysis calcd. for $C_{20}H_{30}O_5$ (350.4): C 68.54, H 8.63; found C 68.26, H 8.52.

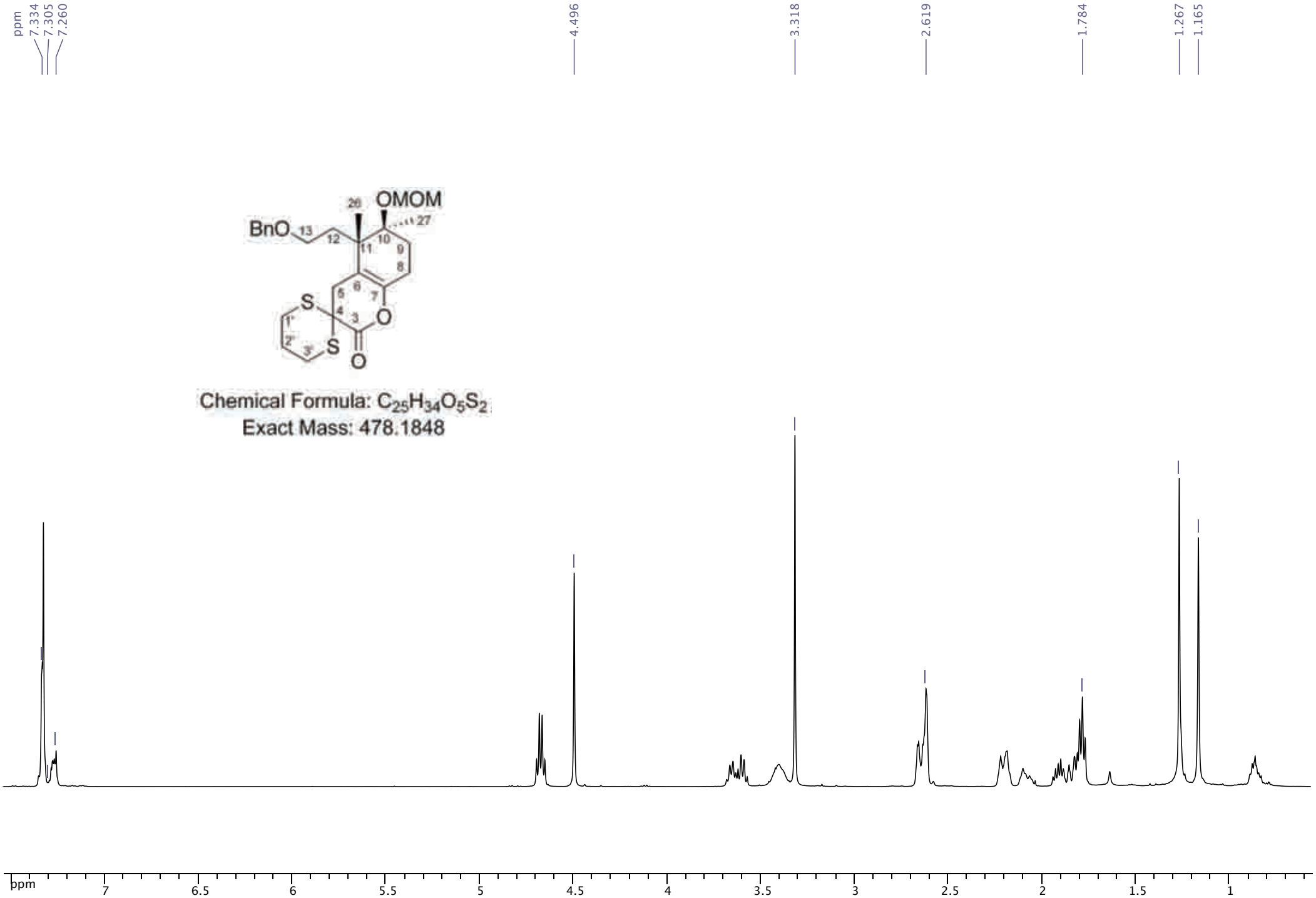
Conjugate addition

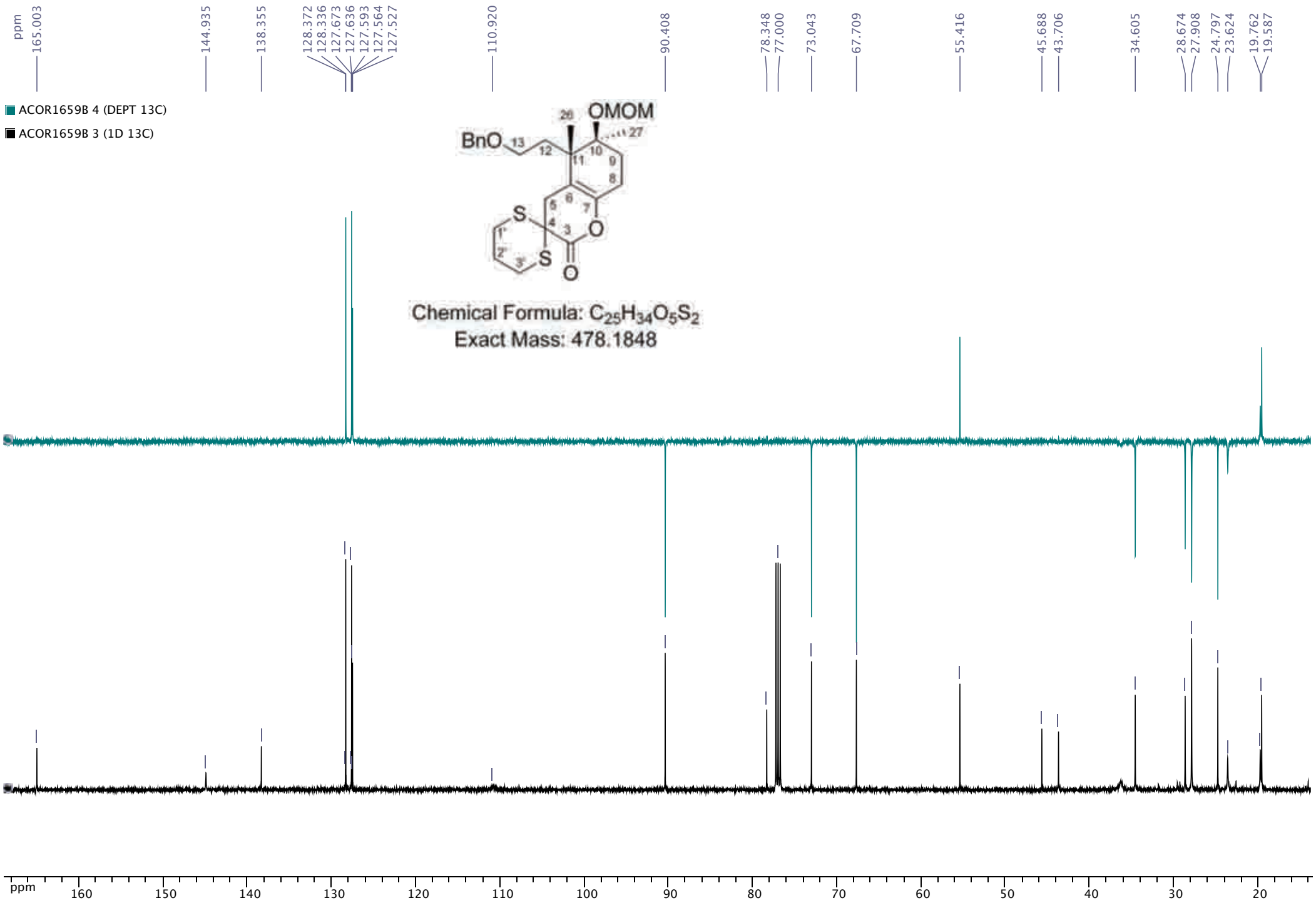


Chemical Formula: $C_{20}H_{28}O_4$
Exact Mass: 332,20

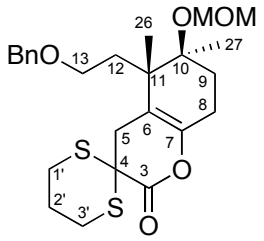
Chemical Formula: $C_{25}H_{34}O_5S_2$
Exact Mass: 478,18

To a stirred, cooled (−60 °C) solution of dithiane **64** (577 mg, 3.0 mmol) in anh. Et_2O (30 mL), was added *n*BuLi (1.87 mL, 1.6M in hexanes). This mixture was stirred at 0 °C, under Ar for 45 min, then it was cooled at −78 °C and added *via* cannula to a cooled (−78 °C) suspension of CuI (304 mg, 1.6 mmol) in Et_2O (8 mL). After stirring for 30 min, the white suspension was warmed to −15 °C for 5 min, then cooled at −40 °C for another 30 min, prior to the addition of a solution of ketone **61** (330 mg, 1.0 mmol). After warming at 0 °C, the


ppm
7.334
7.305
7.260
4.496
3.318
2.619
1.784
1.267
1.165
OMOM
BnO
26
27
13
12
11
10
9
8
6
5
7
4
3
S
O
1'
2'
3'
S
O
Chemical Formula: $C_{25}H_{34}O_5S_2$
Exact Mass: 478.1848
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1


ppm
165.003
144.935
138.355
128.372
128.336
127.673
127.636
127.593
127.564
127.527
110.920
90.408
78.348
77.000
73.043
67.709
55.416
45.688
43.706
34.605
28.674
27.908
24.797
23.624
19.762
19.587
ACOR1659B 4 (DEPT 13C)
ACOR1659B 3 (1D 13C)
OMOM
BnO
S
S
O
O
Chemical Formula: C25H34O5S2
Exact Mass: 478.1848
ppm
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20

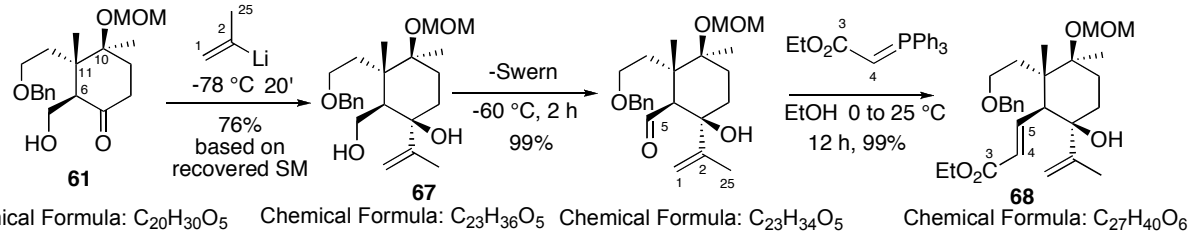
reaction mixture was quenched with sat. NH_4Cl and filtered over Celite and washed with EtOAc. Ususal work-up followed with the organic phase. After chromatography (heptane-EtOAc, 6:1 to 5:1), it was obtained the adduct **65** (353 mg, 74%).



Chemical Formula: $C_{25}H_{34}O_5S_2$
Exact Mass: 478.1848

65: Yellow oil; $[\alpha]_D^{20} = -3$ (*c* 1.5, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1745, 1368, 1167, 1150, 1121, 1098, 1030, 917, 738, 698 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 1.16 (s, 3H, Me-26), 1.27 (s, 3H, Me-27), 1.76-1.82 (m, 3H, H9+H12), 1.83-1.87 (m, 1H, H2'), 1.90-1.96 (m, 1H, H9), 2.03-2.12 (m, 1H, H8), 2.16-2.24 (m, 2H, H2'+H8), 2.61-2.63 (m, 3H, H1' or H3'+H5), 2.65-2.69 (m, 1H, H1' or H3'), 3.32 (s, 3H, OMOM), 3.40 (bt, *J* = 13.2 Hz, H1'+H3'), 3.55-3.70 (m, 2H, H13), 4.50 (s, 2H, OBn), 4.66 and 4.69 (ABquartet, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 19.6 (C27), 19.7 (C26), 23.6 (C8), 24.8 (C2'), 27.9 (2C, C1'+C3'), 28.7 (C9), 34.6 (C5), 36.3 (C12), 43.7 (C11), 45.7 (C4), 55.4 (OMOM), 67.7 (C13), 73.0 (OBn), 78.3 (C10), 90.4 (OMOM), 110.9 (C6), 127.5 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 138.3 (OBn), 144.9 (C7), 165.0 (C3); ESIMS (MeOH): 501.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{25}H_{34}O_4S_2Na$ *m/z* 501.1745, found 501.1738.

Elaboration of the south part: the two carbon homologation and formylolefination



Chemical Formula: $C_{20}H_{30}O_5$
Exact Mass: 350,21

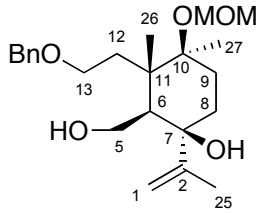
Chemical Formula: $C_{23}H_{36}O_5$
Exact Mass: 392,26

Chemical Formula: $C_{23}H_{34}O_5$
Exact Mass: 390,24

Chemical Formula: $C_{27}H_{40}O_6$
Exact Mass: 460,28

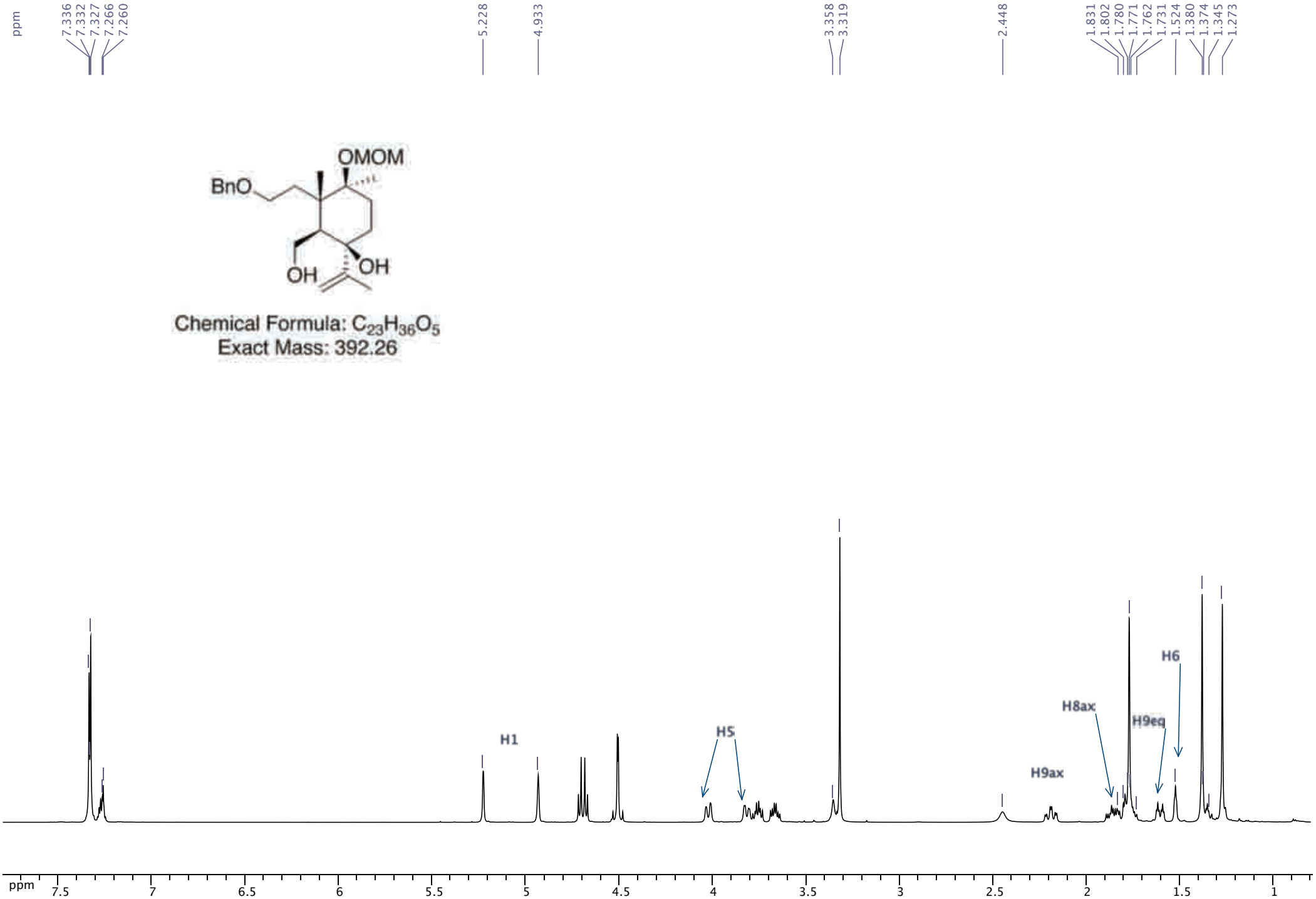
To a flame dried flask purged with Ar was added 2-bromopropene (1.8 mL, 16.30 mmol) dissolved in THF (20 mL). The flask was cooled to –78 °C and *t*-BuLi (19.1 mL, 32.60 mmol, 1.7M in pentane) was added slowly. The mixture was allowed to stir for 20 min. Aldol **62**

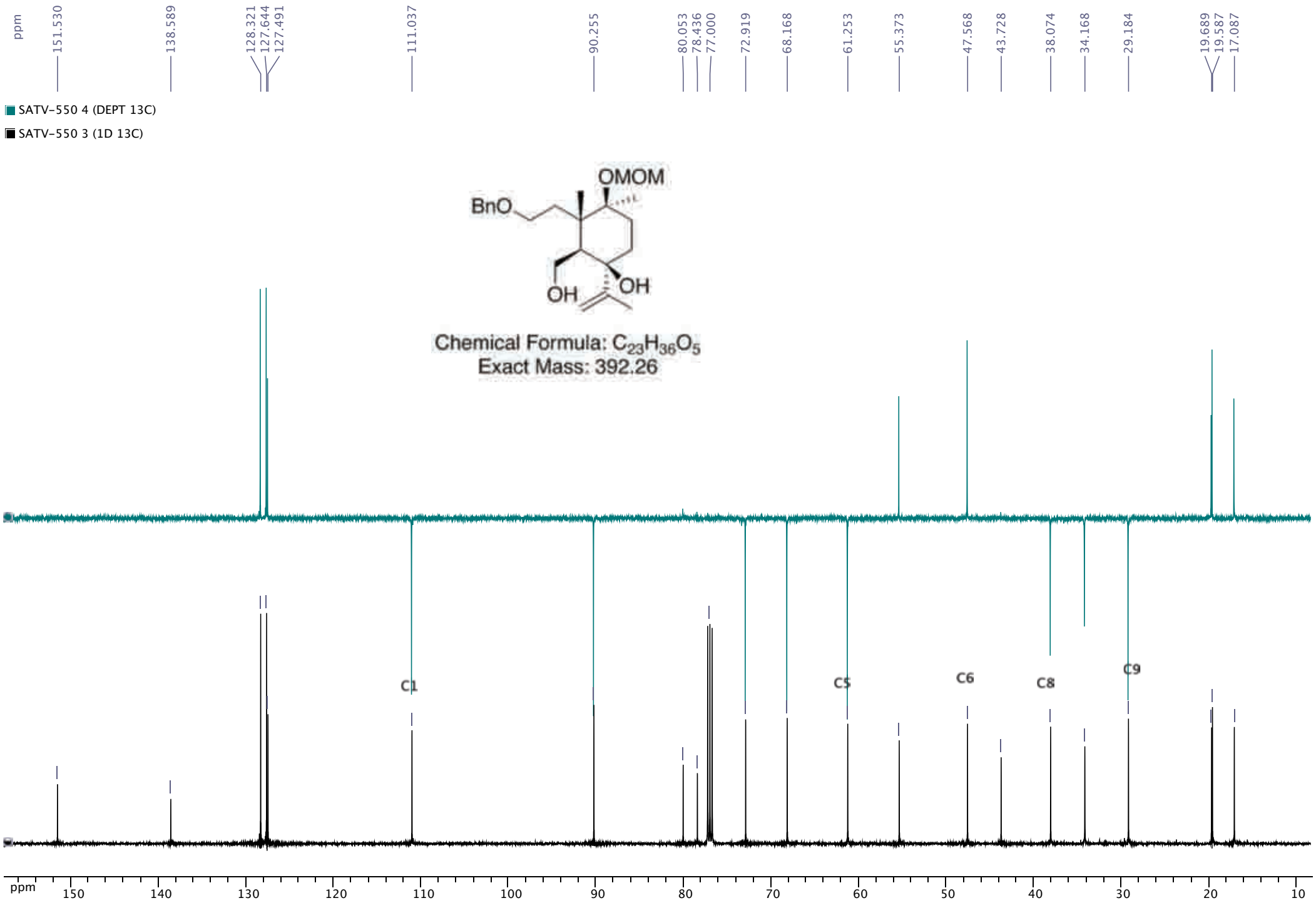
(570 mg, 1.63 mmol) in THF (10 mL) (dried over 4Å molecular sieves) was slowly added to the (2-propenyl)lithium by syringe. The reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl at –78 °C after 20 min. The mixture was allowed to warm to room temperature. The aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (heptane-EtOAc, 1:2) gave 160 mg of the diol **66** (25%), 340 mg of the starting aldol **62 (**60%) and 43 mg of enone **61** (7%).

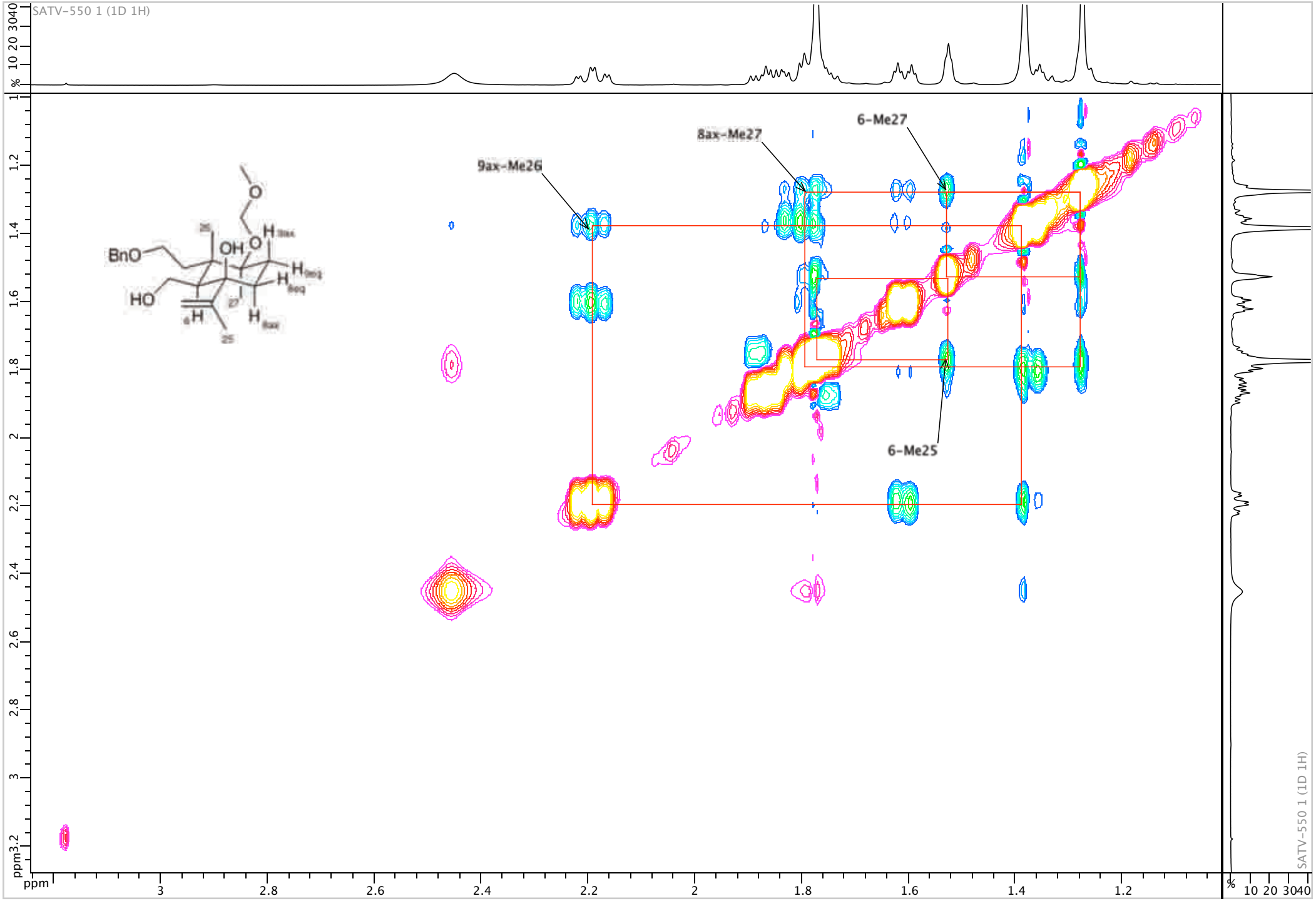


Chemical Formula: $C_{23}H_{36}O_5$
Exact Mass: 392,26

Carbinol 66: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = –42 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3390, 1452, 1375, 1143, 1090, 1033, 902, 736, 698 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.27 (s, 3H, Me-27), 1.34-1.37 (m, 1H, H8eq), 1.38 (s, 3H, Me-26), 1.52 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H6), 1.61 (ddd, *J* = 3.2, 4.4, 12.9 Hz, 1H, H9eq), 1.73-1.76 (m, 1H, H12), 1.77 (s, 3H, Me-25), 1.78-1.83 (m, 1H, H8ax), 1.84-1.86 (ddd, *J* = 4.9, 9.7, 13.8 Hz, 1H, H12), 2.19 (ddd, *J* = 4.0, 12.9, 13.9 Hz, 1H, H9ax), 2.45 (bs, 1H, OH on C5), 3.32 (s, 3H, OMOM), 3.36 (bs, 1H, OH on C7), 3.67 (ddd, *J* = 5.0, 9.6, 10.6 Hz, 1H, H13), 3.76 (dt, *J* = 5.9, 9.9 Hz, 1H, H13), 3.82 (dd, *J* = 3.2, 11.4 Hz, 1H, H5), 4.02 (bd, *J* = 11.9 Hz, 1H, H5), 4.49 and 4.52 (ABquartet, *J* = 11.4 Hz, 2H, OBn), 4.68 and 4.71 (ABquartet, *J* = 7.3 Hz, 2H, OMOM), 4.93 (s, 1H, H1), 5.23 (s, 1H, H1), 7.27-7.34 (m, 5H, OBn). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 17.1 (C26), 19.6 (C25), 19.7 (C27), 29.2 (C9), 34.2 (C8), 38.1 (C12), 43.7 (C11), 47.6 (C6), 55.4 (OMOM), 61.2 (C5), 68.2 (C13), 72.9 (OBn), 78.4 (C7), 80.0 (C10), 90.2 (OMOM), 111.0 (C1), 127.5 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.3(2C, OBn), 138.6 (OBn), 151.5 (C2); ESIMS (MeOH): 415.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{23}H_{36}O_5Na$ *m/z* 415.2460, found 415.2442; Analysis calcd. for $C_{23}H_{36}O_5$ (392.4): C 70.38, H 9.24; found C 69.96, H 9.12.

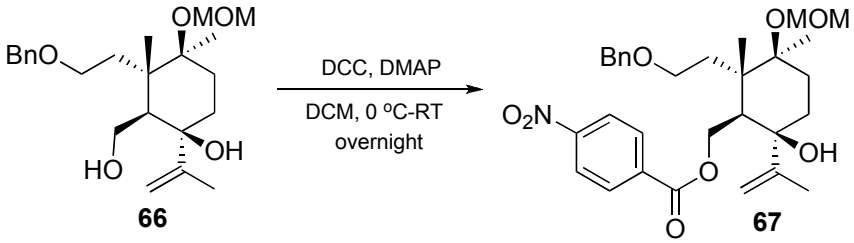

ppm
7.336
7.332
7.327
7.266
7.260
5.228
4.933
3.358
3.319
2.448
1.831
1.802
1.780
1.771
1.762
1.731
1.524
1.380
1.374
1.345
1.273
OMOM
BnO
OH
OH
Chemical Formula: C23H36O5
Exact Mass: 392.26
H1
H5
H9ax
H8ax
H9eq
H6
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1


ppm
151.530
138.589
128.321
127.644
127.491
111.037
90.255
80.053
78.436
77.000
72.919
68.168
61.253
55.373
47.568
43.728
38.074
34.168
29.184
19.689
19.587
17.087
SATV-550 4 (DEPT 13C)
SATV-550 3 (1D 13C)
OMOM
BnO
OH
OH
Chemical Formula: C23H36O5
Exact Mass: 392.26
C1
C5
C6
C8
C9
ppm
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

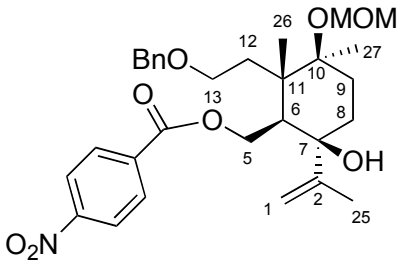


SATV-550 1 (1D 1H)
9ax-Me26
8ax-Me27
6-Me27
6-Me25
BnO
HO
OH
O
H
ppm
%
SATV-550 1 (1D 1H)

Preparation of the X-ray sample 67



To a stirred solution of carbinol **66** (29 mg, 0.074 mmol) in dry CH_2Cl_2 was added *p*-nitro benzoic acid (32 mg, 0.192 mmol) and the mixture was cooled to 0 °C and DCC (39 mg, 0.192 mmol) was added. The reaction mixture was then left to stir at 25 °C overnight. The reaction mixture was diluted with CH_2Cl_2 and filtered on a celite pad. The filtrate was washed with 5% AcOH solution, worked up as usual and the crude purified by chromatography (heptane-EtOAc, 3:1) yielding the *p*-nitro benzoate **67** (40 mg, 99%). The white solid was crystallized from hexane-chloroform 10:1 at 25 °C.



Chemical Formula: $C_{30}H_{39}NO_8$
Exact Mass: 541,27

***p*-nitrobenzoyl ester 67:** White crystals; Mp: 104-106 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = –10 (*c* 0.8, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1722, 1527, 1351, 1280, 1109, 1034 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.33 (s, 3H, Me-26), 1.40 (s, 3H, Me-27), 1.38-1.42 (m, 1H, H8ax), 1.71 (dt, *J* = 3.5, 13.2 Hz, 1H, H9eq), 1.81 (s, 3H, Me-25), 1.90-1.95 (m, 2H, H12), 1.99 (dd, *J* = 3.8, 14.7 Hz, 1H, H8eq), 2.05 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H6), 2.20 (ddd, *J* = 4.1, 12.9, 14.4 Hz, 1H, H9ax), 3.37 (s, 3H, OMOM), 3.65 (dt, *J* = 5.0, 9.9 Hz, 1H, H13), 3.82 (dt, *J* = 6.5, 9.7 Hz, 1H, H13), 4.45 (dd, *J* = 3.5, 12.1 Hz, 1H, H5), 4.48 and 4.51 (ABquartet, *J* = 12.4 Hz, 2H, OBn), 4.70-4.72 (m, 2H, H5+OMOM), 4.79 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, OMOM), 4.84 (s, 1H, H1), 5.11 (s, 1H, H1), 7.28-7.33 (m, 5H, OBn), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, p-nitrobenzoate), 8.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, p-nitrobenzoate); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.0 (C26), 19.8 (C25), 19.9 (C27), 29.0 (C9), 34.6 (C8), 38.5 (C12), 43.6 (C11), 46.6 (C6), 55.5 (OMOM), 64.6 (C5), 67.8 (C13), 72.8 (OBn), 76.8 (C7), 79.8 (C10), 90.3 (OMOM), 111.0 (C1), 123.5 (2C, *p*-nitrobenzoate), 127.5 (2C, OBn), 127.7 (OBn), 128.3 (2C, OBn), 130.5 (2C, *p*-nitrobenzoate), 135.7 (*p*-

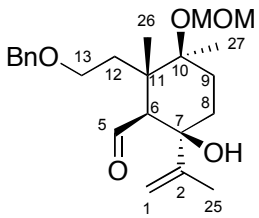
nitrobenzoate), 138.6 (OBn), 150.4 (C2), 150.5 (*p*-nitrobenzoate), 164.5 (*p*-nitrobenzoate); ESIMS (MeOH): 564.2 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{30}H_{39}NO_8Na$ *m/z* 564.2573, found 564.2561.

***X-Ray Structure Analysis of* 19**

The following crystal structure has been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre and allocated the deposition number CCDC 680572.

Swern Oxidation

To a solution of DMSO (1.1 ml, 15.0 mmol) in CH_2Cl_2 at –78 ^oC under argon was added $(COCl)_2$ (3.7 mL, 7.4 mmol, 2 M solution in CH_2Cl_2) and the reaction mixture was stirred for half an hour before adding the solution of **66** (980 mg, 2.5 mmol) in CH_2Cl_2. The reaction mixture was stirred at –78 ^oC for one hour and was quenched by the addition of Et_3N (3.3 mL, 25.0 mmol) at the same temperature. After allowing the reaction mixture to attain the room temperature, it was diluted by adding CH_2Cl_2, washed with 1N. HCl followed by saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ and worked up as usual. The crude was purified by chromatography (heptane-EtOAc, 3:1) affording 965 mg of the aldehyde (99%).



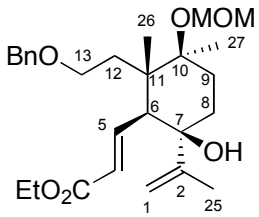
Chemical Formula: $C_{23}H_{34}O_5$
Exact Mass: 390,24

Aldehyde: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = –32 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1712, 1453, 1377, 1110, 1034, 915 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.33 (s, 3H, Me-26), 1.34 (s, 3H, Me-27), 1.52-1.54 (m, 1H, H9), 1.61-1.68 (m, 2H, H8+9), 1.71-1.72 (m, 1H, H12), 1.73 (s, 3H, Me-25), 2.04-2.10 (m, 1H, H12), 2.20 (dt, *J* = 4.0, 13.4 Hz, 1H, H8), 2.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H6), 3.32 (s, 3H, OMOM), 3.52 (ddd, *J* = 4.8, 9.3, 10.4 Hz, 1H, H13), 3.71 (dt, *J* = 5.8, 9.7 Hz, 1H, H13), 4.45 and 4.49 (ABquartet, *J* = 12.1 Hz, 2H, OBn), 4.69 and 4.72 (ABquartet, *J* = 7.6 Hz, 2H, OMOM), 4.86 (s, 1H, H1), 5.01 (s, 1H, H1), 7.28-7.35 (m, 5H, OBn), 9.96 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H5); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.9 (C26), 19.5 (C27), 19.7 (C25), 29.3 (C8), 34.2 (C9), 38.4 (C12), 44.4 (C11), 55.5 (OMOM), 58.9 (H6), 67.3 (C13), 73.0 (OBn), 76.0 (C7), 79.3 (C10), 90.4 (OMOM), 111.4 (C1), 127.6 (OBn), 127.7 (2C, OBn),

128.4 (2C, OBn), 138.4 (OBn), 150.3 (C2), 207.3 (C5); ESIMS (MeOH): 413.2 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{23}H_{34}O_5Na$ *m/z* 413.2304, found 413.2296.

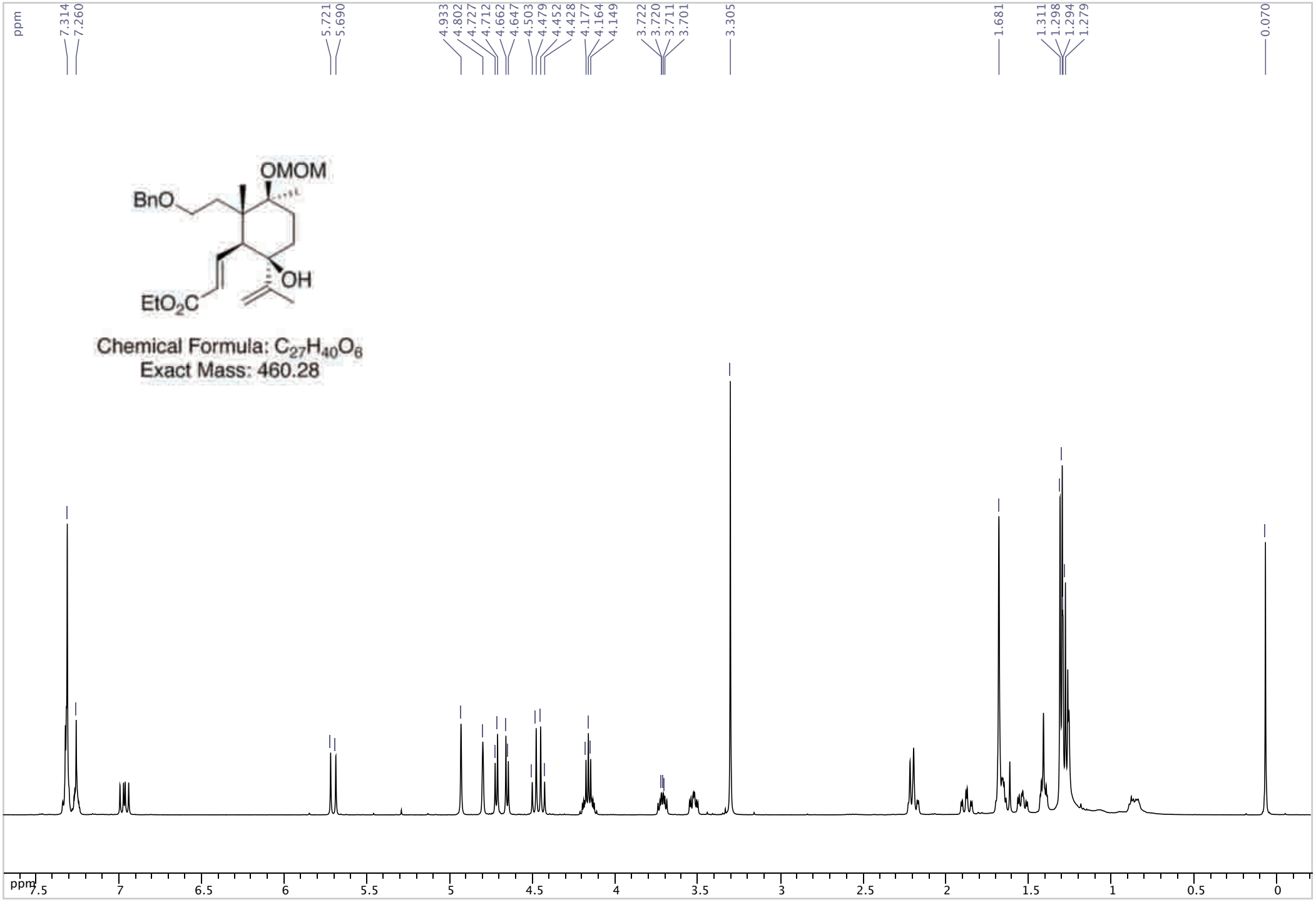
The two-carbon homologation

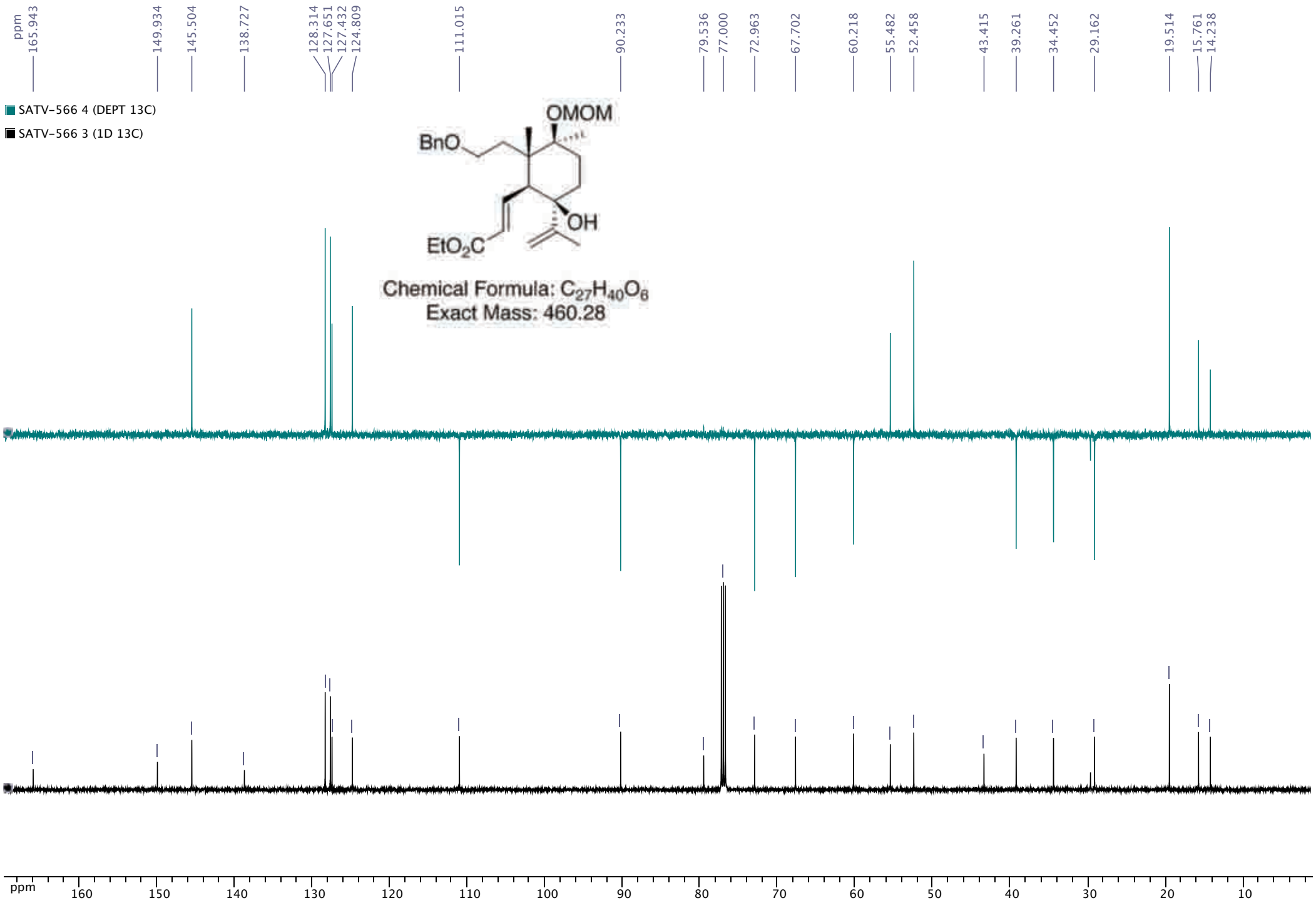
To a stirred solution of the previous aldehyde (600 mg, 1.5 mmol) in ethanol (35 mL) was added at 0 ^oC (carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (1.33 g, 3.8 mmol) and the reaction was stirred for 14 h at 25 ^oC. The suspension was evaporated to dryness and the residue directly passed to chromatography (heptane-EtOAc, 3:1) yielding 700 mg of the conjugated ester **68** (99%):



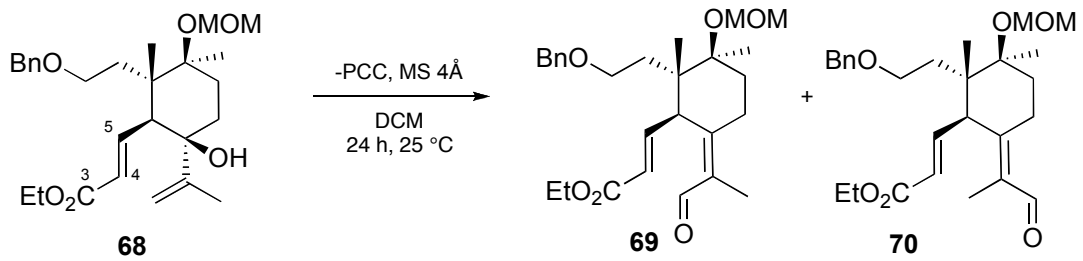
Chemical Formula: $C_{27}H_{40}O_6$
Exact Mass: 460,28

68: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = –75 (*c* 1.4, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1714, 1644, 1452, 1371, 1263, 1033 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, Et-ester), 1.30 (s, 3H, Me-26), 1.31 (s, 3H, Me-27), 1.40-1.43 (m, 1H, H9), 1.54 (ddd, *J* = 4.3, 11.1, 13.7 Hz, 1H, H12), 1.64-1.70 (m, 2H, H8+12), 1.68 (s, 3H, Me-25), 1.88 (dt, *J* = 4.6, 14.4 Hz, 1H, H9), 2.17-2.23 (m, 2H, H6+H8), 3.30 (s, 3H, OMOM), 3.53 (ddd, *J* = 4.3, 9.6, 11.3 Hz, 1H, H13), 3.72 (ddd, *J* = 5.9, 9.6, 11.0 Hz, 1H, H13), 4.11-4.21 (m, 2H, Et-ester), 4.44 and 4.49 (ABquartet, *J* = 12.4 Hz, 2H, OBn), 4.65 and 4.72 (ABquartet, *J* = 7.3 Hz, 2H, OMOM), 4.80 (s, 1H, H1), 4.93 (s, 1H, H1), 5.71 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H4), 6.97 (dd, *J* = 10.6, 15.7 Hz, 1H, H5), 7.27-7.34 (m, 5H, OBn). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 14.2 (Et-ester), 15.8 (C26), 19.5 (2C, C25+27), 29.2 (C8), 34.4 (C9), 39.3 (C12), 43.4 (C11), 52.4 (C6), 55.5 (OMOM), 60.2 (Et-ester), 67.7 (C13), 72.9 (OBn), 77.0 (C7), 79.5 (C10), 90.2 (OMOM), 111.0 (C1), 124.8 (C4), 127.4 (OBn), 127.7 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 138.7 (OBn), 145.5 (C5), 149.9 (C2), 165.9 (C3); ESIMS (MeOH): 483.2 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{40}O_6Na$ *m/z* 483.2723, found 483.2724; Analysis calcd. for $C_{27}H_{40}O_6$ (460.3): C 70.40, H 8.75; found C 69.64, H 8.82.


ppm
7.314
7.260
5.721
5.690
4.933
4.802
4.727
4.712
4.662
4.647
4.503
4.479
4.452
4.428
4.177
4.164
4.149
3.722
3.720
3.711
3.701
3.305
1.681
1.311
1.298
1.294
1.279
0.070
OMOM
BnO
OH
EtO2C
Chemical Formula: C27H40O6
Exact Mass: 460.28
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
165.943
149.934
145.504
138.727
128.314
127.651
127.432
124.809
111.015
90.233
79.536
77.000
72.963
67.702
60.218
55.482
52.458
43.415
39.261
34.452
29.162
19.514
15.761
14.238
SATV-566 4 (DEPT 13C)
SATV-566 3 (1D 13C)
OMOM
BnO
OH
EtO2C
Chemical Formula: C27H40O6
Exact Mass: 460.28
ppm
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

The Dauben-Michno rearrangement on allylic alcohol 68



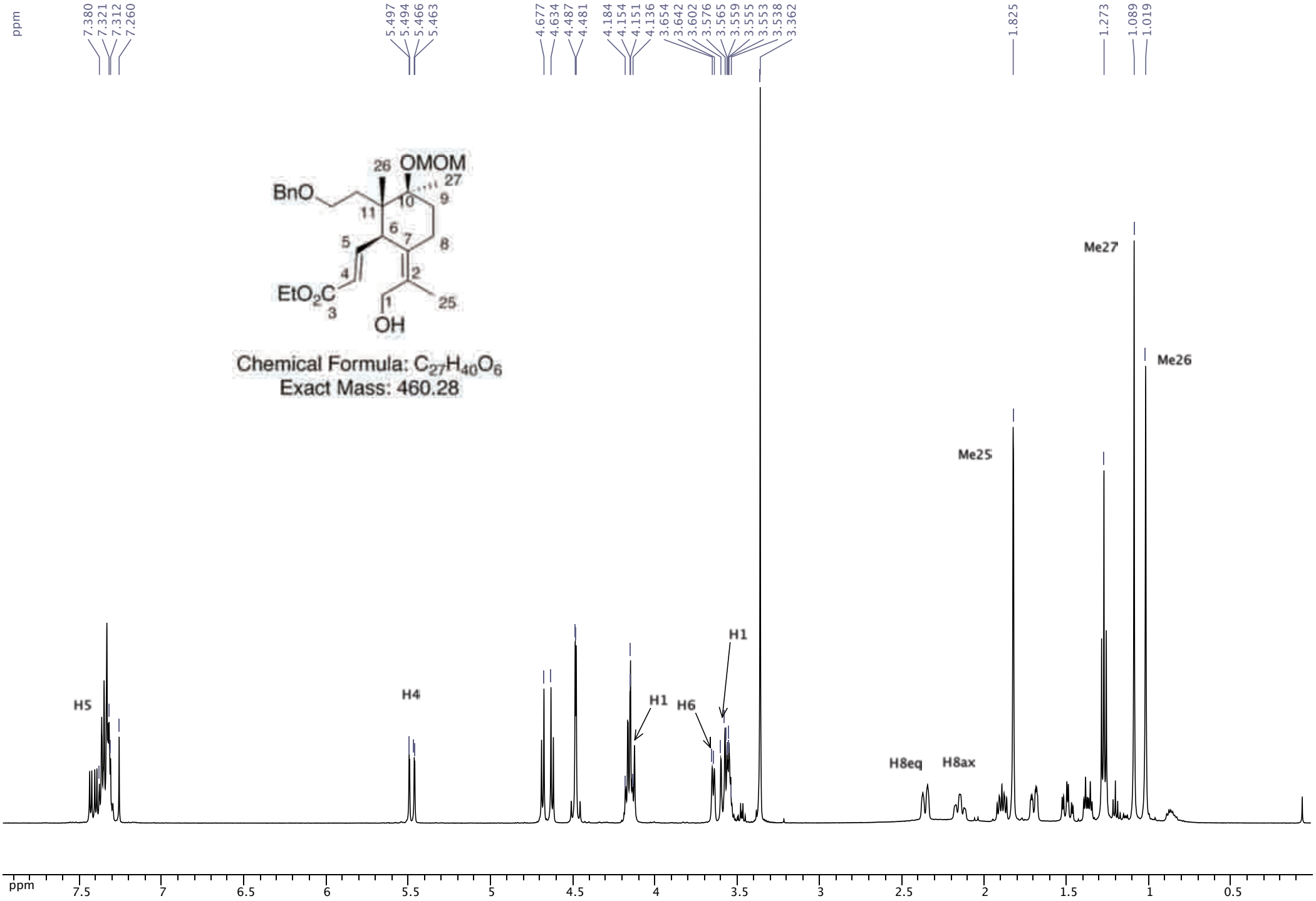
Chemical Formula: $C_{27}H_{40}O_6$
Exact Mass: 460,28

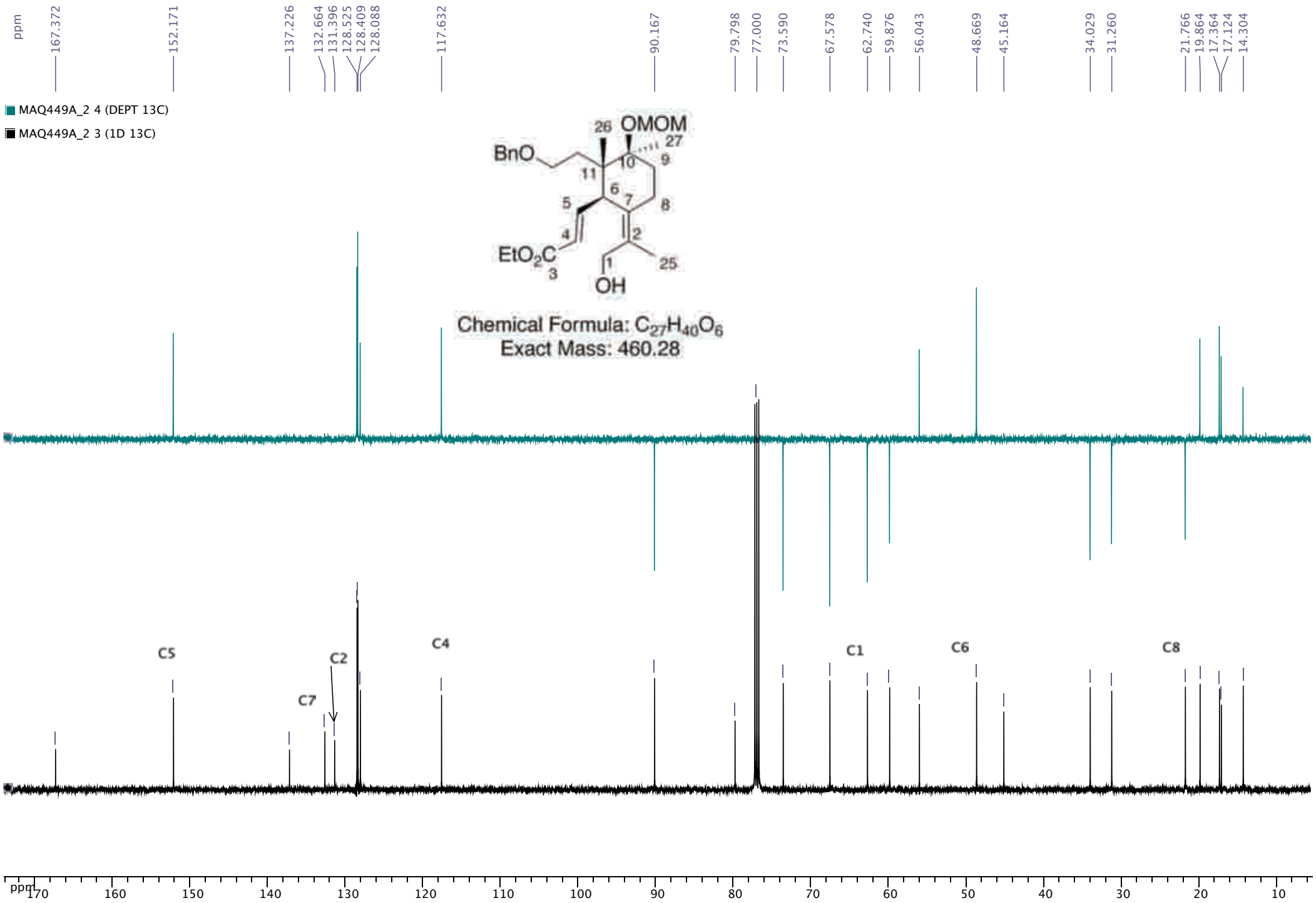
Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_6$
Exact Mass: 458,27

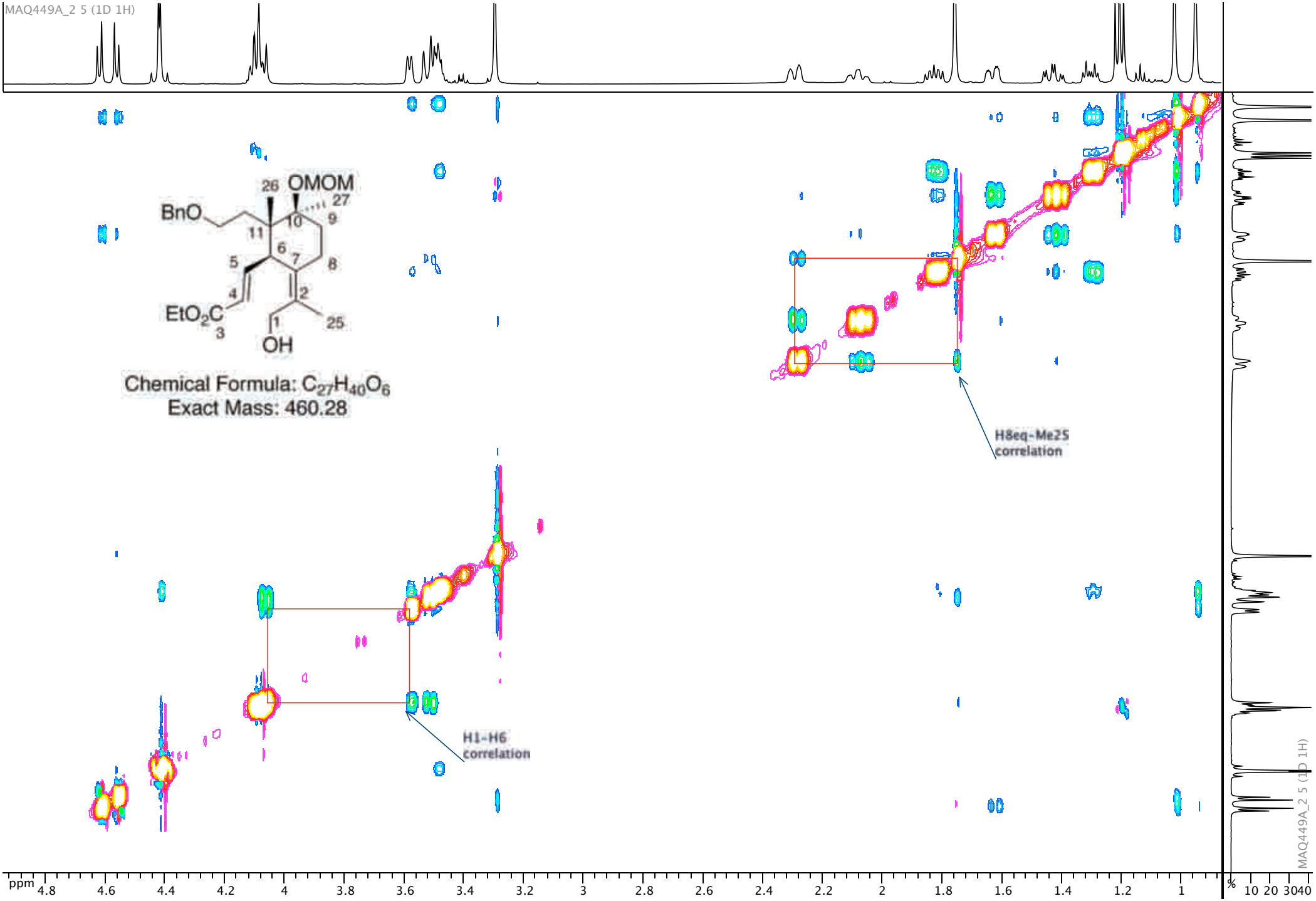
To a stirring solution of **68** (500 mg, 1.08 mmol), in dry CH_2Cl_2 (10 mL), were added 400 mg of MS 4Å and PCC (704 mg, 3.26 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, Et_2O was added and the supernatant was decanted. The operation was repeated five times and the combined organic phases were washed with NaOH (5%), HCl 1N, $NaHCO_3$ solution and worked up as usual to give 420 mg of an inseparable (6.4:1) mixture of **69-70** and **68**. The crude was passed directly to the Luche reduction allowing for chromatographic separation of the geometrical isomers, and **69** was obtained back by re-oxidation only for characterization purposes.

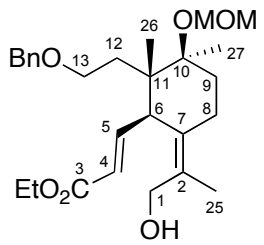
Luche reduction

$CeCl_3.7H_2O$ (440 mg, 1.2 mmol) was added to a solution of **69-70** (420 mg) in CH_2Cl_2 (6 mL) and EtOH (6 ml) at 0 °C. After 5 min, $NaBH_4$ (152 mg, 4.0 mmol) was added, the mixture was stirred for 15 min at –25 °C and then quenched by careful addition of brine followed by dilution with Et_2O. After being allowed to warm to room temperature, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O. The combined organic fractions were worked up as usual to afford after chromatography (heptane-EtOAc, 3:1 to 1:1) the allylic tertiary alcohol **68** (66 mg, 13% over two steps), the primary allylic alcohol *EZ* **71** (200 mg, 40% over 2 steps) along with its geometrical isomer *EE* **72** (34 mg, 7% over 2 steps).


ppm
7.380
7.321
7.312
7.260
5.497
5.494
5.466
5.463
4.677
4.634
4.487
4.481
4.184
4.154
4.151
4.136
3.654
3.642
3.602
3.576
3.565
3.559
3.555
3.553
3.538
3.362
1.825
1.273
1.089
1.019
BnO
26
OMOM
27
10
9
11
6
7
8
5
4
2
EtO2C
3
1
25
OH
Chemical Formula: C27H40O6
Exact Mass: 460.28
Me27
Me26
Me25
H1
H5
H4
H1
H6
H8eq
H8ax
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

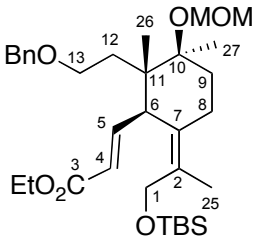

ppm
167.372
152.171
137.226
132.664
131.396
128.525
128.409
128.088
117.632
90.167
79.798
77.000
73.590
67.578
62.740
59.876
56.043
48.669
45.164
34.029
31.260
21.766
19.864
17.364
17.124
14.304
MAQ449A_2 4 (DEPT 13C)
MAQ449A_2 3 (1D 13C)
BnO
OMOM
EtO2C
OH
Chemical Formula: C27H40O6
Exact Mass: 460.28
C5
C7
C2
C4
C1
C6
C8
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10


MAQ449A_2 5 (1D 1H)
BnO
OMOM
26
27
9
10
11
6
7
8
5
4
2
1
3
25
EtO2C
OH
Chemical Formula: C27H40O6
Exact Mass: 460.28
H8eq-Me25
correlation
H1-H6
correlation
ppm
4.8
4.6
4.4
4.2
4
3.8
3.6
3.4
3.2
3
2.8
2.6
2.4
2.2
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
%
10 20 30 40
MAQ449A_2 5 (1D 1H)



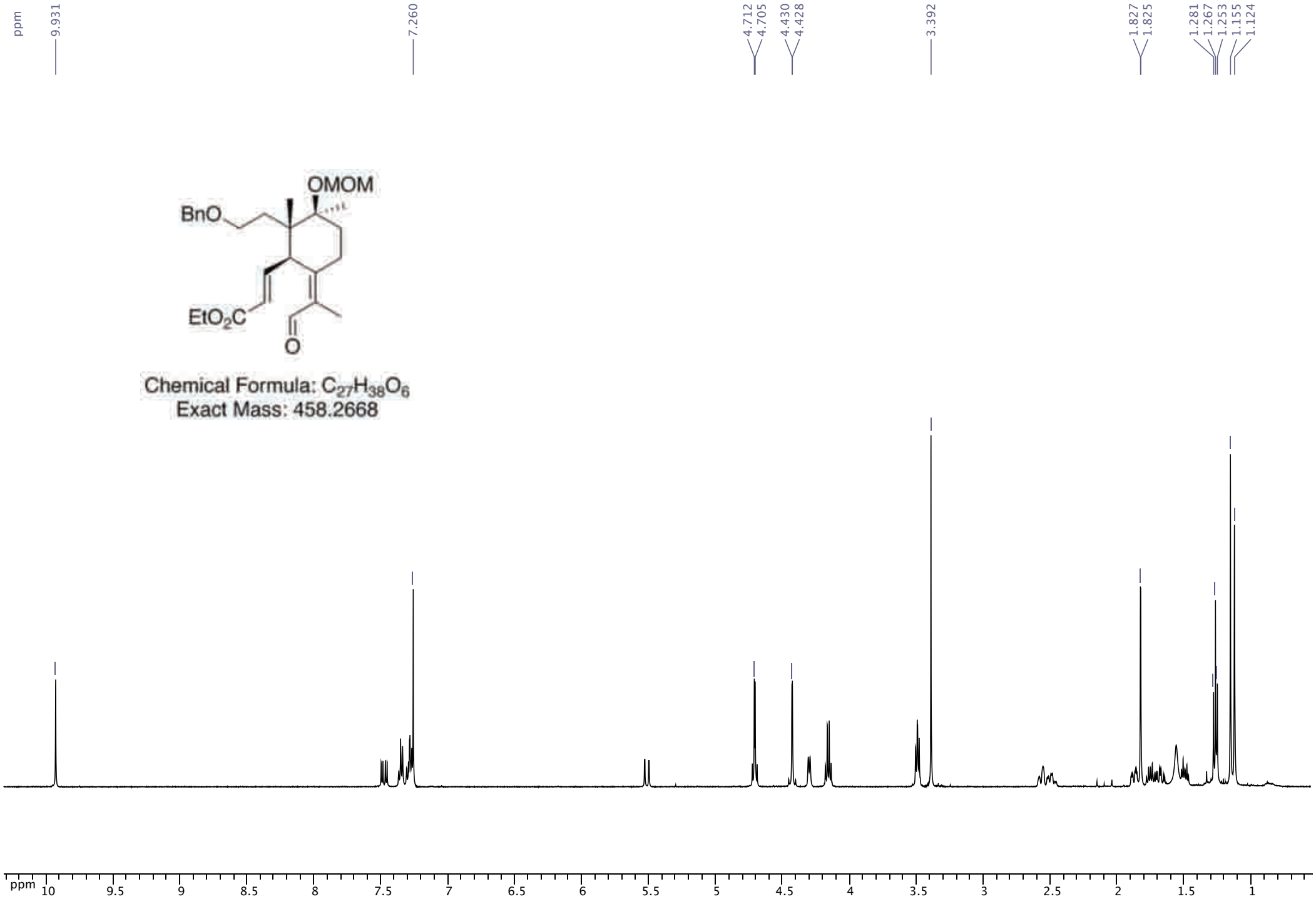
Chemical Formula: $C_{27}H_{40}O_6$
Exact Mass: 460,28

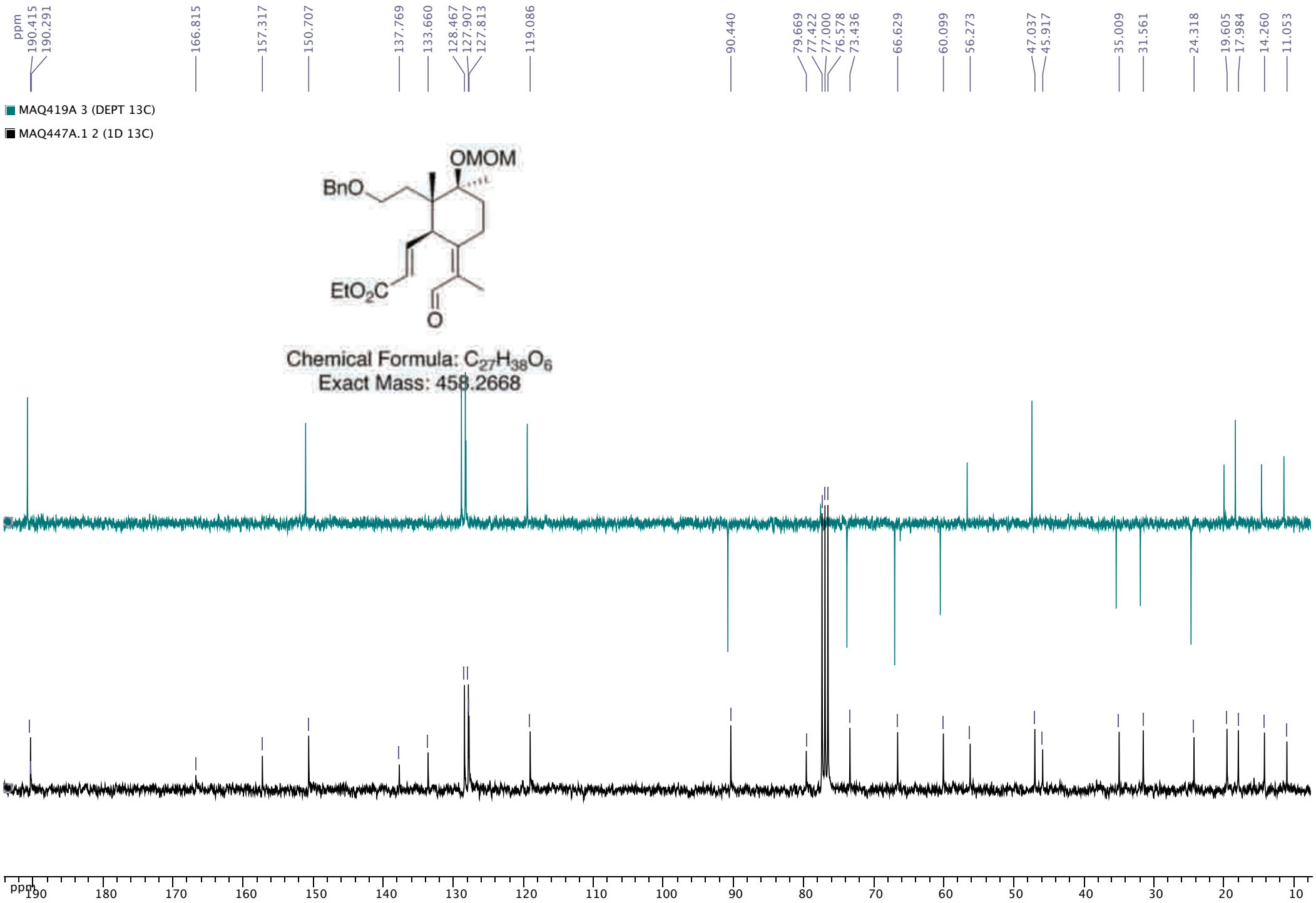
71: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 103 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1713, 1637, 1368, 1273, 1153, 1104, 1028, 918, 699 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.02 (s, 3H, Me-26), 1.09 (s, 3H, Me-27), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Et-ester), 1.37 (td, *J* = 5.2, 14.5 Hz, 1H, H12), 1.49 (ddd, *J* = 5.1, 13.9, 14.6 Hz, 1H, H9), 1.70 (ddd, *J* = 2.3, 4.4, 14.5 Hz, 1H, H9), 1.82 (s, 3H, Me-25), 1.89 (ddd, *J* = 6.2, 8.3, 14.4 Hz, 1H, H12), 2.15 (dt, *J* = 2.5, 14.6 Hz, 1H, H8β), 2.36 (bd, *J* = 14.3 Hz, 1H, H8α), 3.36 (s, 3H, OMOM), 3.54-3.56 (m, 2H, H13), 3.59 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H1), 3.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H6), 4.14 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H1), 4.13-4.18 (m, 2H, Et-ester), 4.47 and 4.50 (ABquartet, *J* = 11.6 Hz, 2H, OBn), 4.63 and 4.68 (ABquartet, *J* = 7.5 Hz, 2H, OMOM), 5.48 (dd, *J* = 1.7, 15.6 Hz, 1H, H4), 7.31-7.38 (m, 5H, OBn), 7.42 (dd, *J* = 6.7, 15.6 Hz, 1H, H5). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 14.3 (Et-ester), 17.1 (C25), 17.4 (C26), 19.9 (C27), 21.8 (C8), 31.3 (C9), 34.0 (C12), 45.2 (C11), 48.7 (C6), 56.0 (OMOM), 59.9 (Et-ester), 62.7 (C1), 67.6 (C13), 73.6 (OBn), 79.8 (C10), 90.2 (OMOM), 117.6 (C4), 128.1 (OBn), 128.4 (2C, OBn), 128.5 (2C, OBn), 131.4 (C2), 132.7 (OBn), 137.2 (C7), 152.2 (C5), 167.4 (C3); ESIMS (MeOH): 483.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{40}O_6Na$ *m/z* 483.2723, found 483.2708.



Chemical Formula: $C_{33}H_{54}O_6Si$
Exact Mass: 574,37

Silylether **73** was obtained after chromatography (heptane-EtOAc, 8:1) in 93% yield (470 mg, 0.82 mmol) under standard conditions (TBSCl-DMAP, CH_2Cl_2) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 90 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1716, 1252, 1153, 1030, 836, 776 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500

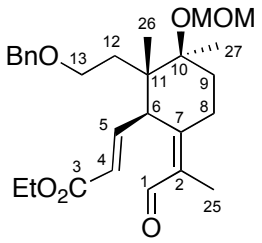

ppm
9.931
7.260
4.712
4.705
4.430
4.428
3.392
1.827
1.825
1.281
1.267
1.253
1.155
1.124
OMOM
BnO
EtO2C
O
Chemical Formula: C27H38O6
Exact Mass: 458.2668
ppm 10 9.5 9 8.5 8 7.5 7 6.5 6 5.5 5 4.5 4 3.5 3 2.5 2 1.5 1


ppm
190.415
190.291
166.815
157.317
150.707
137.769
133.660
128.467
127.907
127.813
119.086
90.440
79.669
77.422
77.000
76.578
73.436
66.629
60.099
56.273
47.037
45.917
35.009
31.561
24.318
19.605
17.984
14.260
11.053
MAQ419A 3 (DEPT 13C)
MAQ447A.1 2 (1D 13C)
OMOM
BnO
EtO2C
O
Chemical Formula: C27H38O6
Exact Mass: 458.2668
ppm
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

MHz): δ = 0.00 (s, 3H, TBS), 0.02 (s, 3H, TBS), 0.86 (s, 9H, TBS), 1.07 (s, 3H, Me-26), 1.10 (s, 3H, Me-27), 1.24 (t, 3H, Et-ester), 1.45-1.52 (m, 1H, H12), 1.56 (dd, *J* = 4.8, 14.1 Hz, 1H, H9), 1.67-1.71 (m, 1H, H9), 1.72 (s, 3H, Me-25), 1.79 (ddd, *J* = 7.1, 10.1, 153.7 Hz, 1H, H12), 2.13 (td, *J* = 3.4, 13.6 Hz, 1H, H8β), 2.35 (dd, *J* = 4.5, 14.2 Hz, 1H, H8α), 3.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H6), 3.35 (s, 3H, OMOM), 3.47-3.50 (m, 2H, H13), 4.00 (bs, 2H, H1), 4.13 (dq, *J* = 1.9, 7.3 Hz, 2H, Et-ester), 4.45 (s, 2H, OBn), 4.62 and 4.67 (ABquartet, *J* = 7.5 Hz, 2H, OMOM), 5.50 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H4), 7.27-7.31 (m, 5H, OBn), 7.39 (dd, *J* = 6.4, 15.6 Hz, 1H, H5). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.4 (2C, TBS), 14.3 (Et-ester), 15.7 (C25), 18.2 (C26), 18.3 (OTBS), 19.9 (C27), 21.9 (C8), 25.9 (3C, TBS), 31.3 (C9), 35.2 (C12), 44.7 (C11), 48.3 (C6), 56.0 (OMOM), 59.8 (Et-ester), 62.7 (C1), 67.3 (C13), 73.2 (OBn), 79.9 (C10), 90.2 (OMOM), 118.0 (C4), 127.6 (3C,OBn), 128.4 (2C, OBn), 130.5 (C2), 130.6 (C7), 138.3 (OBn), 151.9 (C5), 167.4 (C3); ESIMS (MeOH): 597.3 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{33}H_{54}O_6SiNa$ *m/z* 597.3587, found 597.3610; Analysis calcd. for $C_{33}H_{54}O_6Si$ (574.9): C 68.95, H 9.47; found C 68.87, H 9.52.

Reoxidation of the Luche derived geometrically pure allylic alcohol

Following Luche reduction, the chromatographically separated *EZ* allylic alcohol (10 mg, 0.116 mmol) was re-oxidized in CH_2Cl_2 (2 mL) and pyridine (0.1 mL) with 150 mg (0.348 mmol) of Dess-Martin periodinane at room temperature (1 h). The chromatography (heptane-EtOAc, 2:1) provided 8 mg of pure **69** (80%).

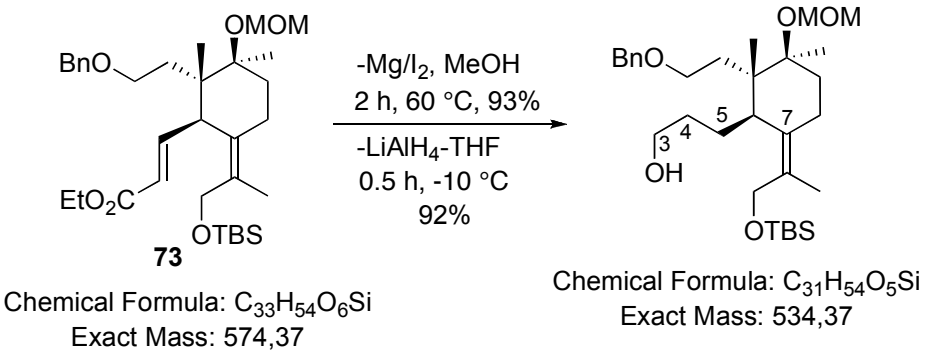


Chemical Formula: $C_{27}H_{38}O_6$
Exact Mass: 458,27

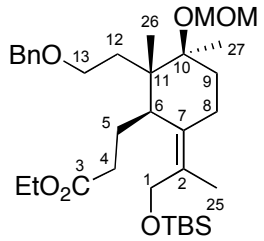
69: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 100 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1714, 1665, 1425, 1380, 1263, 1191, 1105, 1026 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.12 (s, 3H, Me-26), 1.15 (s, 3H, Me-27), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, Et-O), 1.49 (ddd, *J* = 5.3, 6.2, 14.0 Hz, 1H, H12), 1.68 (dt, *J* = 4.9, 14.0 Hz, 1H, H12), 1.75 (td, *J* = 7.4, 14.0 Hz, 1H, H9), 1.82 (s, 3H), 1.87 (ddd, *J* = 2.6, 5.1, 14.6 Hz, 1H, H9), 2.49 (dt, *J* = 5.3, 14.2 Hz, 1H, H8β), 2.57 (bd, *J* = 14.5 Hz, 1H, H8), 3.39 (s, 3H, OMOM), 3.49 (dd, *J* = 6.2, 7.4 Hz, 2H, H13), 4.16 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, Et-O),

4.30 (d, J = 6.6 Hz, 1H, H6), 4.43 (s, 2H, OBn), 4.69 and 4.73 (ABquartet, J = 7.5 Hz, 2H, OMOM), 5.50 (d, J = 15.7 Hz, 1H, H4), 7.27-7.37 (m, 5H, OBn), 7.47 (dd, J = 6.6, 15.7 Hz, 1H, H5), 9.92 (s, 1H, H1); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 11.0 (C25), 14.3 (Et-ester), 18.0 (C26), 19.6 (C27), 24.3 (C8), 31.6 (C9), 35.0 (C12), 45.9 (C11), 47.0 (C6), 56.3 (OMOM), 60.1 (Et-ester), 66.6 (C13), 73.4 (OBn), 79.7 (C10), 90.4 (OMOM), 119.1 (C4), 127.8 (OBn), 127.9 (2C, OBn), 128.5 (2C, OBn), 133.7 (C2), 137.8 (OBn), 150.7 (C5), 157.3 (C7), 166.8 (C3), 190.4 (C1); ESIMS (MeOH): 481.2 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{27}H_{38}O_6Na$ *m/z* 481.2566, found 481.2562.

Selective reduction of the conjugated ester 73 and further reduction of the saturated ester thus obtained



In a 2-neck flask containing magnesium turnings (930 mg, 38.70 mmol, 60.0 equiv) (activated, pre-dried in the oven for 6 h) was added dry, freshly distilled methanol (16 mL). To the mixture was then added iodine (49 mg, 0.19 mmol, 0.3 equiv) and the brown colored mixture was stirred at room temperature for 30 minutes as the color disappears and the solution becomes white. To the heterogeneous mixture was added the solution of **73** (370 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv) in MeOH. The reaction mixture was then heated to 60 ^{o}C for two hours. The methanol was removed from the reaction mixture and the residue was neutralized with 1N HCl and the product was then extracted with ether. The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, worked up as usual and the crude was purified by column chromatography (heptane-EtOAc, 8:1) affording the corresponding saturated ester in 93% yield (335 mg) as a colorless oil.

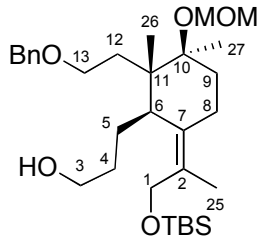


Chemical Formula: $C_{33}H_{56}O_6Si$
Exact Mass: 576,38

Saturated ester: $[\alpha]_D^{20}$ = 37 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1736, 1453, 1364, 1252, 1073, 1030, 836 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = –0.01 (s, 3H, TBS), 0.00 (s, 3H, TBS), 0.83 (s, 9H, TBS), 1.03 (s, 3H, Me-26), 1.05 (s, 3H, Me-27), 1.38-1.43 (m, 1H, H12), 1.46 (dd, *J* = 4.6, 14.4 Hz, 1H, H9), 1.65 (s, 3H, Me-25), 1.67-1.71 (m, 2H, H9+12), 1.84-1.89 (m, 1H, H5), 1.92-1.98 (m, 1H, H4), 1.99-2.05 (m, 1H, H5), 2.07-2.10 (m, 1H, H8), 2.11-2.16 (m, 1H, H4), 2.23 (ddd, *J* = 2.9, 4.2, 14.1 Hz, 1H, H8α), 2.33 (bd, *J* = 10.4 Hz, 1H, H6), 3.34 (s, 3H, OMOM), 3.37-3.47 (m, 2H, H13), 3.56 (s, 3H, Me-ester), 3.87 and 4.02 (ABquartet, *J* = 10.3 Hz, 2H, H1), 4.41 (s, 2H, OBn), 4.64 and 4.67 (ABquartet, *J* = 7.3 Hz, 2H, OMOM), 7.23-2.29 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.3 (TBS), –5.4 (TBS), 15.9 (C25), 17.9 (C26), 18.4 (TBS), 20.2 (C27), 21.4 (C8), 25.2 (C5), 25.9 (3C, TBS), 32.3 (C9), 33.5 (C4), 36.1 (C12), 44.1 (C11), 45.2 (C6), 51.2 (Me-ester), 55.8 (OMOM), 62.7 (C1), 67.6 (C13), 73.1 (OBn), 80.7 (C10), 90.2 (OMOM), 127.5 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.4 (2C, OBn), 128.9 (C2), 133.4 (C7), 138.5 (OBn), 175.0 (C3); ESIMS (MeOH): 585.3 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{32}H_{54}O_6SiNa$ *m/z* 585.3587, found 585.3590.

$LiAlH_4$ reduction

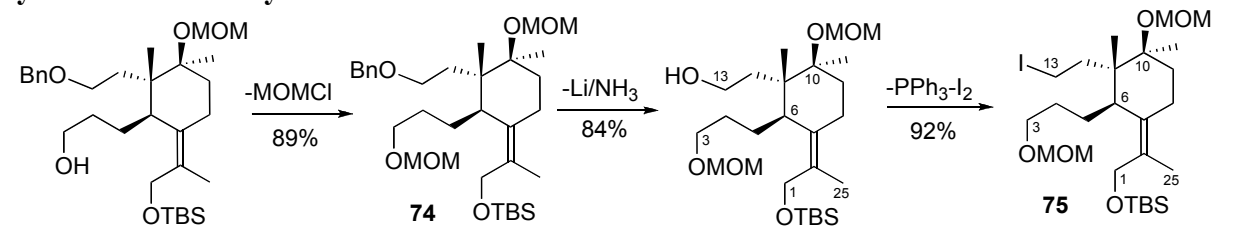
To a magnetically stirred suspension of $LiAlH_4$ (47 mg, 1.25 mmol, 2.0 equiv) in anhydrous THF (10 mL), cooled to nearly –10°C, was added dropwise a solution of the ester (350 mg, 0.62 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous THF. After stirring at this temperature for 15 min (TLC monitoring) the mixture was diluted with wet Et_2O and treated with a small amount of saturated Na_2SO_4 solution. The organic layer was filtered over a sintered glass funnel, and after silica gel chromatography (heptane-EtOAc, 2:1) the corresponding primary alcohol was obtained in 92% yield (305 mg) as a colorless oil.



Chemical Formula: $C_{31}H_{54}O_5Si$
Exact Mass: 534,37

C3-free alcohol: $[\alpha]_D^{20}$ = 55 (*c* 1.5, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1459, 1367, 1252, 1033, 836 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.05 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.90 (s, 9H, TBS), 1.06 (s, 3H, Me-26), 1.10 (s, 3H, Me-27), 1.21-1.28 (m, 1H, H4), 1.39-1.48 (m, 2H, H4+12), 1.52 (dd, *J* = 4.4, 14.5 Hz, 1H, H9), 1.61-1.68 (m, 1H, H5), 1.70-1.81 (m, 3H, H5+9+12), 1.71 (s, 3H, Me-25), 2.11 (dt, *J* = 4.0, 13.8 Hz, 1H, H8β), 2.29 (td, *J* = 3.2, 14.0 Hz, 1H, H8α), 2.37 (bd, *J* = 10.5 Hz, 1H, H6), 3.38 (s, 3H, OMOM), 3.44-3.53 (m, 2H, H13), 3.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H3), 3.98 and 4.13 (ABquartet, *J* = 11.1 Hz, 2H, H1), 4.45 and 4.48 (ABquartet, *J* = 11.8 Hz, 2H, OBn), 4.68 and 4.72 (ABquartet, *J* = 7.7 Hz, 2H, OMOM), 7.27-7.35 (m, 5H, OBn). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.3 (2C, TBS), 15.7 (C25), 18.0 (C26), 18.4 (TBS), 20.2 (C27), 21.4 (C8), 26.0 (3C, TBS), 26.1 (C5), 32.4 (C9), 32.7 (C4), 36.1 (C12), 44.1 (C11), 45.7 (C6), 55.6 (OMOM), 62.9 (C1), 63.6 (C3), 67.7 (C13), 73.1 (OBn), 80.8 (C10), 90.2 (OMOM), 127.5 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.0 (C2), 128.3 (2C, OBn), 134.1 (C7), 138.5 (OBn); ESIMS (MeOH): 557.3 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{31}H_{54}O_5Na$ *m/z* 557.3638, found 557.3613.

Synthesis of the alkyliodide 75



Chemical Formula: $C_{31}H_{54}O_5Si$
Exact Mass: 534,37

Chemical Formula: $C_{33}H_{58}O_6Si$
Exact Mass: 578,40

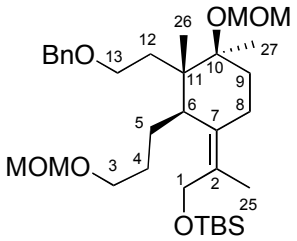
Chemical Formula: $C_{26}H_{52}O_6Si$
Exact Mass: 488,35

Chemical Formula: $C_{26}H_{51}IO_5Si$
Exact Mass: 598,26

MOM-protection

To an ice-cold solution of the alcohol thus obtained (310 mg, 0.73 mmol) in 4 mL of dry CH_2Cl_2, under argon, was added diisopropylethylamine (0.78 mL, 4.52 mmol) and chloromethyl methylether (0.33 mL, 4.37 mmol). The reaction mixture was allowed to warm and stirred at 25 °C for 16 h (while TLC-monitored), then quenched with water. The aqueous

phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were washed with dilute HCl, a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, worked up as usual and purified by column chromatography (heptane-EtOAc, 9:1) to give 303 mg (89%) of C3-OMOM protected derivative**.**



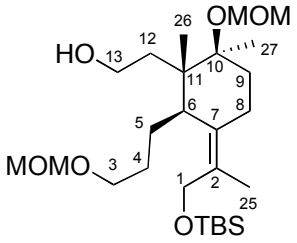
Chemical Formula: $C_{33}H_{58}O_6Si$
Exact Mass: 578,40

74: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 53 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 2927, 1453, 1367, 1257, 1149, 1032, 918, 835 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.04 (s, 3H, TBS), 0.06 (s, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.06 (s, 3H, Me-26), 1.10 (s, 3H, Me-27), 1.17-1.31 (m, 1H, H4), 1.42-1.49 (m, 2H, H4+12), 1.52 (dd, *J* = 4.1, 14.2 Hz, 1H, H9), 1.63-1.69 (m, 1H, H5), 1.71 (s, 3H, Me-25), 1.71-1.81 (m, 3H, H5+9+12), 2.12 (dt, *J* = 4.8, 13.8 Hz, 1H, H8β), 2.29 (bd, *J* = 14.2 Hz, 1H, H8α), 2.35 (bd, *J* = 11.2 Hz, 1H, H6), 3.34 (s, 3H, OMOM), 3.38 (s, 3H, OMOM), 3.42-3.52 (m, 4H, H3+13), 4.03 and 4.08 (ABquartet, *J* = 11.2 Hz, 2H, H1), 4.45 and 4.48 (ABquartet, *J* = 11.7 Hz, 2H, OBn), 4.59 (s, 2H, OMOM), 4.67 and 4.72 (ABquartet, *J* = 6.8 Hz, 2H, OMOM), 7.27-7.35 (m, 5H, OBn). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.3 (2C), 15.7 (C25), 18.0 (C26), 18.4 (TBS), 20.2 (C27), 21.4 (C8), 26.0 (3C, TBS), 26.7 (C5), 29.5 (C4), 32.4 (C9), 36.2 (C12), 44.1 (C11), 45.8 (C6), 55.0 (OMOM), 55.7 (OMOM), 62.8 (C1), 67.7 (C13), 68.5 (C3), 73.1 (OBn), 80.8 (C10), 90.2 (OMOM), 96.3 (OMOM), 127.5 (OBn), 127.6 (2C, OBn), 128.1 (C2), 128.3 (2C, OBn), 133.9 (C7), 138.6 (OBn); ESIMS (MeOH): 601.3 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{33}H_{58}O_6SiNa$ *m/z* 601.3900, found 601.3914; Analysis calcd. for $C_{33}H_{58}O_6Si$ (488.3): C 68.47, H 10.10; found C 68.20, H 10.16.

Debenzylation

To a stirred solution of the benzyl ether (278 mg, 0.48 mmol) in liquid ammonia (15 mL) and THF (10 mL) in the presence of *t*-BuOH (0.48mL) lithium (34 mg, 4.8 mmol, 10.0 equiv) metal was added portionwise at –78°C. The mixture was stirred for 10 min (blue color). Ammonia was evaporated while technical Et_2O was added periodically along with solid NH_4Cl. Evaporation to dryness, dilution with ether and usual work up, afforded after

chromatography (heptane-EtOAc, 3:1) the required debenzylated compound in 84% yield (197 mg) as a colorless oil.

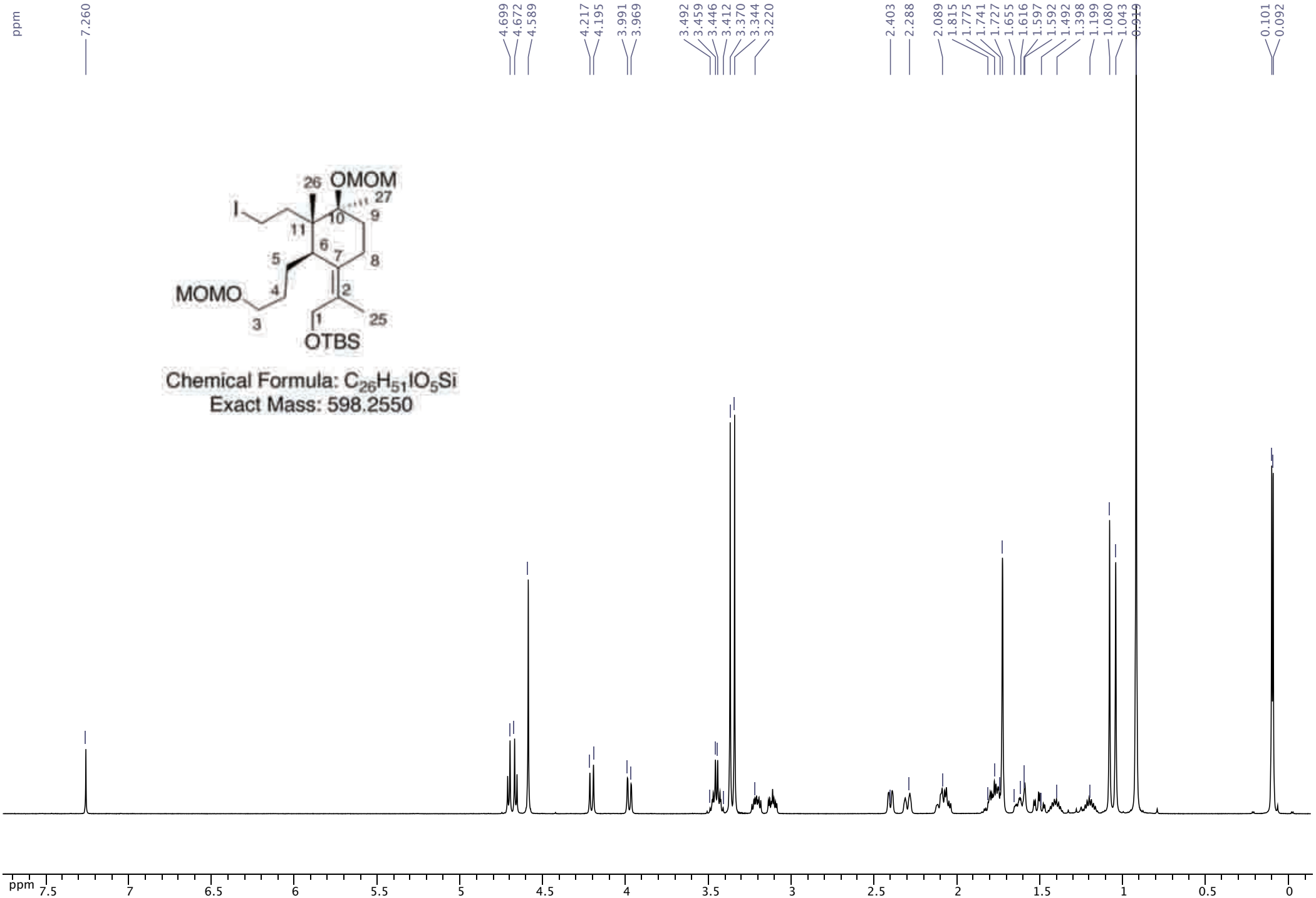


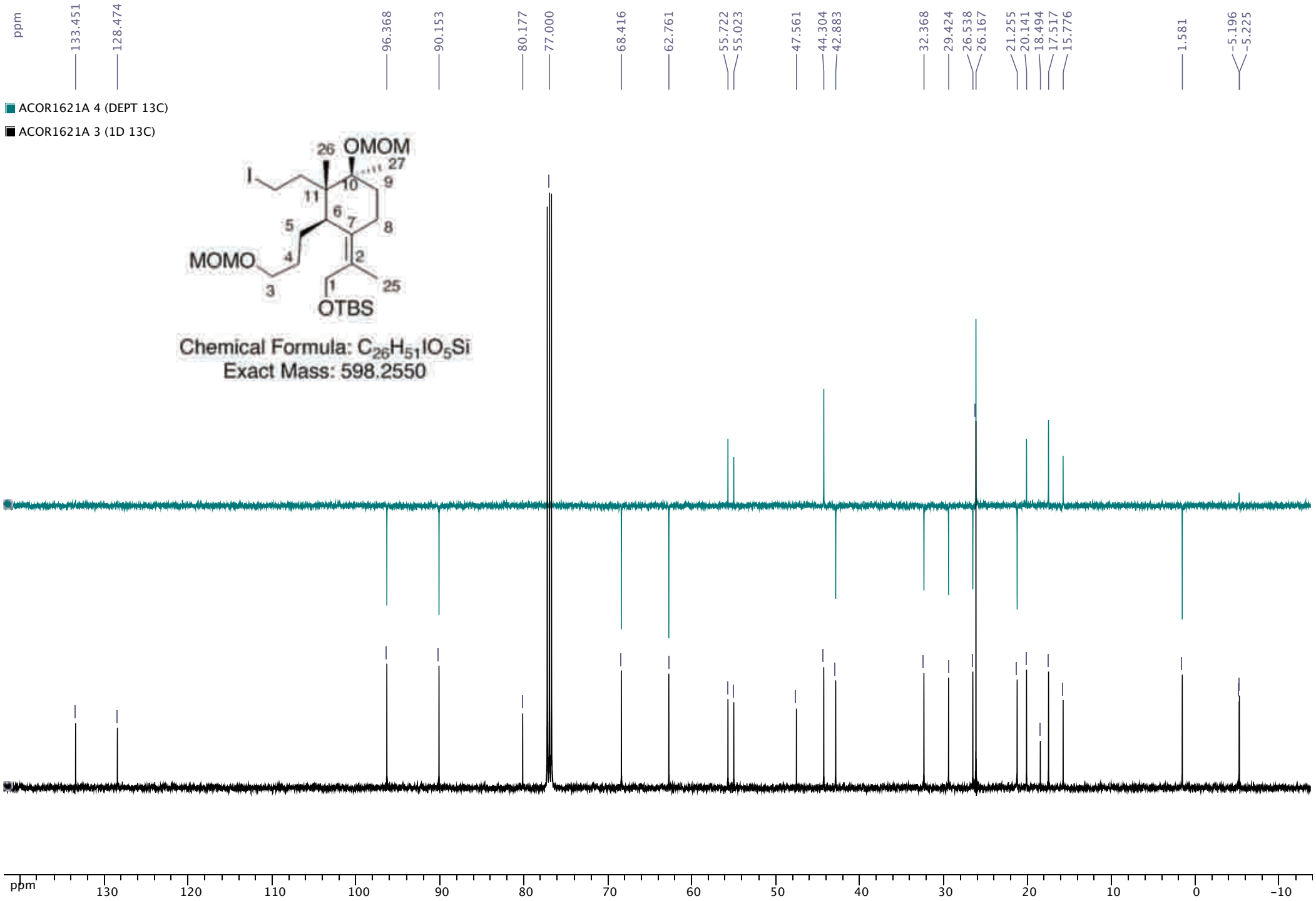
Chemical Formula: $C_{26}H_{52}O_6Si$
Exact Mass: 488,35

C13-free alcohol: $[\alpha]_D^{20}$ = 91 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1470, 1256, 1151, 1109, 1033, 918, 836 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.09 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.91 (s, 9H, TBS), 1.04 (s, 3H, Me-26), 1.09 (s, 3H, Me-27), 1.17-1.26 (m, 1H, H4), 1.32-1.45 (m, 2H, H4+12), 1.51 (dt, *J* = 4.4, 14.2 Hz, 1H, H9), 1.62-1.75 (m, 3H, H5+9+12), 1.73 (s, 3H, Me-25), 1.78-1.86 (m, 1H, H5), 2.12 (bt, *J* = 14.0 Hz, 1H, H8β), 2.29 (ddd, *J* = 2.9, 3.9, 13.6 Hz, 1H, H8α), 2.72 (bd, *J* = 11.1 Hz, 1H, H6), 3.34 (s, 3H, OMOM), 3.37 (s, 3H, OMOM), 3.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H3), 3.61 (ddd, *J* = 5.8, 8.0, 10.7 Hz, 1H, H13), 3.70 (ddd, *J* = 6.5, 8.4, 10.7 Hz, 1H, H13), 3.82 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H1), 4.43 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H1), 4.59 (s, 2H, OMOM), 4.67 and 4.71 (ABquartet, *J* = 7.4 Hz, 2H, OMOM). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.3 (TBS), –5.2 (TBS), 16.2 (C25), 17.4 (C26), 18.5 (TBS), 20.2 (C27), 21.3 (C8), 26.0 (3C, TBS), 26.3 (C5), 29.5 (C4), 32.3 (C9), 39.1 (C12), 44.3 (C11), 45.5 (C6), 55.0 (OMOM), 55.7 (OMOM), 59.9 (C13), 63.4 (C1), 68.5 (C3), 80.8 (C10), 90.1 (OMOM), 96.4 (OMOM), 127.4 (C2), 135.8 (C7); ESIMS (MeOH): 511.3 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{26}H_{52}O_6SiNa$ *m/z* 511.3431, found 511.3442.

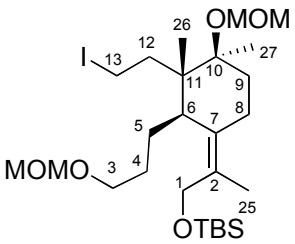
The right-half segment, Iodide 75

To a solution of alcohol (87 mg, 0.18 mmol), triphenylphosphine (186 mg, 0.71 mmol), and imidazole (46 mg, 0.71 mmol) in toluene (2 mL) at 25 °C was added iodine (135 mg, 0.53 mmol). After stirring for 1 h the solution was poured into a 1 M aqueous $Na_2S_2O_3$ solution (100 mL) and extracted with Et_2O (3 x 200 mL). The combined organic extracts were washed with brine (100 mL), dried, filtered, and concentrated. The material was then dissolved in CH_2Cl_2, silica gel was added to the solution, and the resulting slurry was concentrated to dryness. The product was passed through a short plug of silica (hexane-EtOAc, 95:5) to yield


ppm
7.260
4.699
4.672
4.589
4.217
4.195
3.991
3.969
3.492
3.459
3.446
3.412
3.370
3.344
3.220
2.403
2.288
2.089
1.815
1.775
1.741
1.727
1.655
1.616
1.597
1.592
1.492
1.398
1.199
1.080
1.043
0.919
0.101
0.092
OMOM
MOMO
OTBS
I
Chemical Formula: $C_{26}H_{51}IO_5Si$
Exact Mass: 598.2550
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
133.451
128.474
96.368
90.153
80.177
77.000
68.416
62.761
55.722
55.023
47.561
44.304
42.883
32.368
29.424
26.538
26.167
21.255
20.141
18.494
17.517
15.776
1.581
-5.196
-5.225
ACOR1621A 4 (DEPT 13C)
ACOR1621A 3 (1D 13C)
26
OMOM
27
I
11
10
9
6
7
5
8
MOMO
4
2
3
1
25
OTBS
Chemical Formula: C26H51IO5Si
Exact Mass: 598.2550
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10

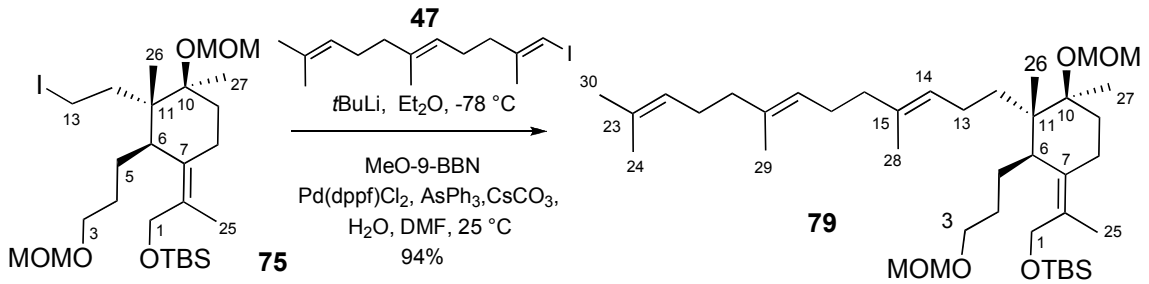
97 mg (92%) of **75** as a colorless oil:



Chemical Formula: $C_{26}H_{51}IO_5Si$
Exact Mass: 598,26

75: $[\alpha]_D^{20}$ = 21 (*c* 1.2, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1470, 1552, 1151, 1110, 1034, 836, 774 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.09 (s, 3H, TBS), 0.10 (s, 3H, TBS), 0.92 (s, 9H, TBS), 1.04 (s, 3H, Me-26), 1.08 (s, 3H, Me-27), 1.20 (qdd, *J* = 6.0, 12.3, 12.9 Hz, 1H, H4), 1.41 (dtdd, *J* = 4.9, 6.5, 11.5, 13.2 Hz, 1H, H4), 1.51 (dt, *J* = 4.4, 14.3 Hz, 1H, H9), 1.62-1.65 (m, 1H, H5), 1.73 (s, 3H, Me-25), 1.72-1.81 (m, 3H, H5+9+12), 2.06 (dd, *J* = 5.2, 12.3 Hz, 1H, H12), 2.11 (dd, *J* = 4.7, 12.9, 1H, H8β), 2.30 (ddd, *J* = 2.7, 4.0, 14.0 Hz, 1H, H8α), 2.40 (bd, *J* = 11.2 Hz, 1H, H6), 3.12 (ddd, *J* = 4.1, 8.6, 12.8 Hz, 1H, H13), 3.21 (ddd, *J* = 5.5, 8.6, 12.4 Hz, 1H, H13), 3.34 (s, 3H, OMOM), 3.37 (s, 3H, OMOM), 3.41-3.49 (m, 2H, H3), 3.98 and 4.21 (ABquartet, *J* = 11.2 Hz, 2H, H1), 4.59 (s, 2H, OMOM), 4.66 and 4.71 (ABquartet, *J* = 6.8 Hz, 2H, OMOM). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.3 (TBS), –5.2 (TBS), 1.6 (C13), 15.8 (C25), 17.5 (C26), 18.5 (TBS), 20.1 (C27), 21.2 (C8), 26.2 (3C, TBS), 26.5 (C5), 29.4 (C4), 32.4 (C9), 42.9 (C12), 44.3 (C6), 47.6 (C11), 55.0 (OMOM), 55.7 (OMOM), 62.8 (C1), 68.4 (C3), 80.2 (C10), 90.1 (OMOM), 96.4 (OMOM), 128.5 (C2), 133.4 (C7); ESIMS (MeOH): 621.2 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{26}H_{51}O_5SiINa$ *m/z* 621.2448, found 621.2435.

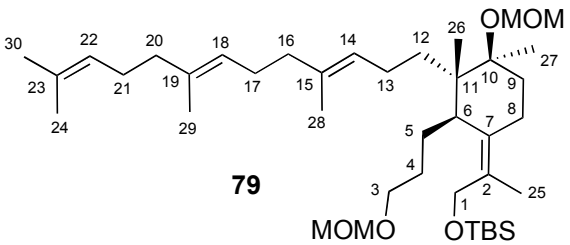
Segment linking: Synthesis of iridal's core structure



Chemical Formula: $C_{26}H_{51}IO_5Si$
Exact Mass: 598,26

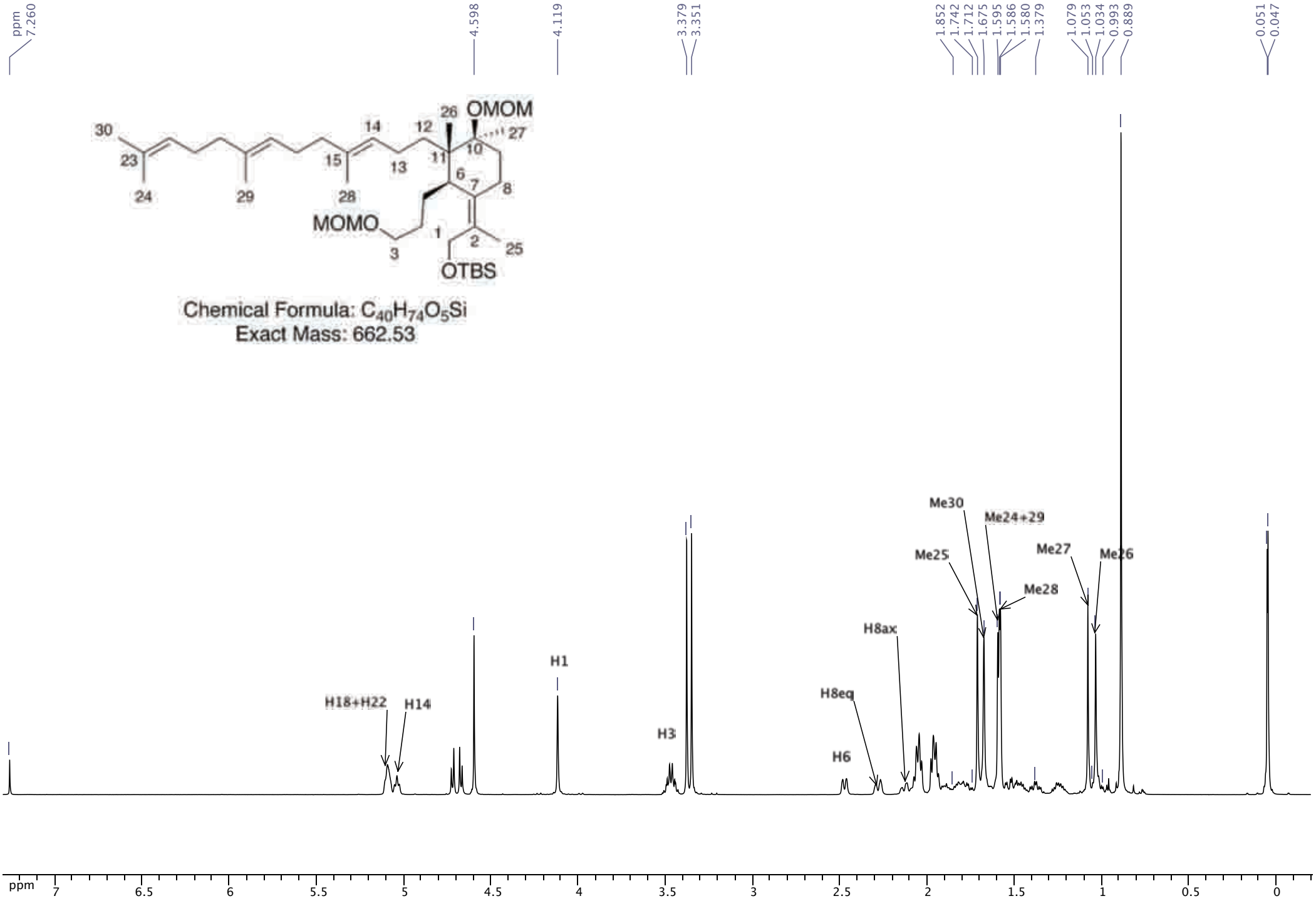
Chemical Formula: $C_{40}H_{74}O_5Si$
Exact Mass: 662,53

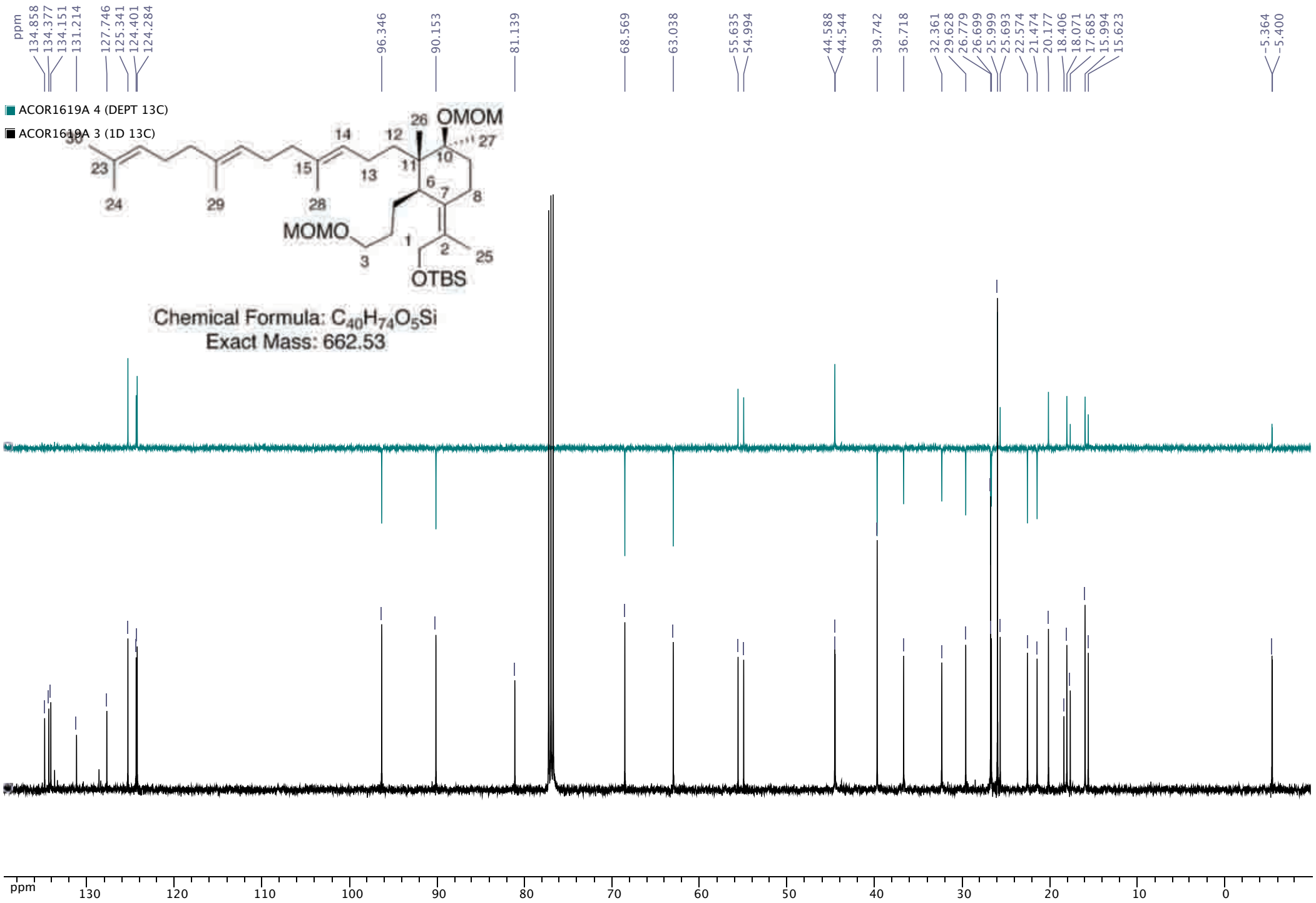
To a stirring solution of alkyl iodide **75** (90 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) in Et_2O (2 mL) was added β-MeO-9-BBN (0.6 mL, 1.0 M solution in hexane, 4.0 equiv) and the mixture was cooled to –78 °C. To this solution was rapidly added *tert*-butyllithium (0.31 mL, 1.7 M solution in pentane, 3.5 equiv). The mixture was stirred for 5 min, then THF (2.0 mL) was added and the reaction mixture was warmed to rt for 1 h. In a separate flask, vinyl iodide **47** (38 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), prepared in two steps from geranyl acetone using standard Negishi conditions, was dissolved in DMF (2 mL). To this solution was sequentially added $Pd(dppf)Cl_2$ (5 mg, 0.006 mmol, 0.050 equiv), $AsPh_3$ (5.5 mg, 0.018 mmol, 0.150 equiv), $CsCO_3$ (156 mg, 0.48 mmol, 4.0 equiv) and water (0.05 mL, 2.85 mmol, 24 equiv). The ethereal mixture of the alkylboronate was cannulated into the DMF solution and stirred overnight. The reaction mixture was then diluted with water and extracted with Et_2O. The organic extracts were washed with brine, worked up as usual and the residue was purified by column chromatography on silica gel (heptane-EtOAc, 5:1) to give 75 mg of the desired product **79** (94%).



Chemical Formula: $C_{40}H_{74}O_5Si$
Exact Mass: 662,53

79: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 26 (*c* 1.5, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1446, 1381, 1250, 1150, 1109, 1033, 919, 835 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.04 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.99-1.05 (m, 1H, H12), 1.03 (s, 3H, Me-26), 1.08 (s, 3H, Me-27), 1.20-1.29 (m, 1H, H4), 1.38 (ddd, *J* = 5.8, 11.9, 13.5 Hz, 1H, H12), 1.43-1.49 (m, 1H, H4), 1.53 (dd, *J* = 4.4, 14.5 Hz, 1H, H9), 1.58 (s, 3H, Me-28), 1.59 (s, 3H, Me-24), 1.60 (s, 3H, Me-29), 1.67 (bs, 3H, Me-30), 1.71 (s, 3H, Me-25), 1.67-1.72 (m, 2H, H5+9), 1.72-1.84 (m, 2H, H5+13), 1.87-1.91 (m, 1H, H13), 1.93-1.98 (m, 4H, H16+20), 2.03-2.08 (m, 4H, H17+21), 2.13 (td, *J* = 3.2, 13.8 Hz, 1H, H8β), 2.28 (bd, *J* = 13.6 Hz, 1H, H8α), 2.47 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H6), 3.35 (s, 3H, OMOM), 3.38 (s, 3H, OMOM), 3.43-3.51 (m, 2H, H3), 4.12 (s, 2H,

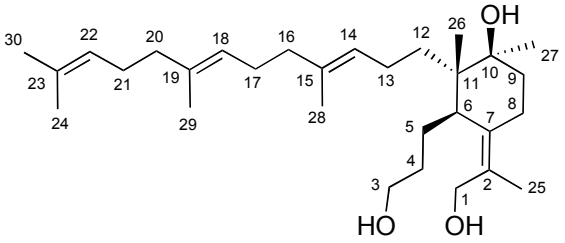

ppm
7.260
4.598
4.119
3.379
3.351
1.852
1.742
1.712
1.675
1.595
1.586
1.580
1.379
1.079
1.053
1.034
0.993
0.889
0.051
0.047
OMOM
MOMO
OTBS
Chemical Formula: C40H74O5Si
Exact Mass: 662.53
H18+H22
H14
H1
H3
H6
H8eq
H8ax
Me25
Me30
Me24+29
Me28
Me27
Me26
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
134.858
134.377
134.151
131.214
127.746
125.341
124.401
124.284
96.346
90.153
81.139
68.569
63.038
55.635
54.994
44.588
44.544
39.742
36.718
32.361
29.628
26.779
26.699
25.999
25.693
22.574
21.474
20.177
18.406
18.071
17.685
15.994
15.623
-5.364
-5.400
ACOR1619A 4 (DEPT 13C)
ACOR1619A 3 (1D 13C)
OMOM
MOMO
OTBS
Chemical Formula: C40H74O5Si
Exact Mass: 662.53
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

H1), 4.60 (s, 2H, OMOM), 4.67 and 4.72 (ABquartet, J = 7.5 Hz, 2H, OMOM), 5.04 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H14), 5.07-5.11 (m, 2H, H18+22). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.4 (2C, TBS), 15.6 (Me-25), 16.0 (2C, C28+29), 17.7 (C24), 18.1 (C26), 18.4 (TBS), 20.2 (C27), 21.5 (C8), 22.6 (C13), 25.7 (C30), 26.0 (3C, TBS), 26.7 (C5), 26.8 (C17+21), 29.6 (C4), 32.4 (C9), 36.7 (C12), 39.7 (2C, C16+20), 44.5 (C11), 44.6 (C6), 55.0 (OMOM), 55.6 (OMOM), 63.0 (C1), 68.6 (C3), 81.1 (C10), 90.1 (OMOM), 96.3 (OMOM), 124.3 (2C, C18+22), 125.3 (C14), 127.7 (C2), 131.2 (C23), 134.1 (C7), 134.4 (C15 or 19), 134.8 (C19 or 15); ESIMS (MeOH): 685.5 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{40}H_{74}O_5SiNa$ *m/z* 685.5216, found 685.5203.

Synthesis of the triol

To a solution of fully protected triol **79** (24 mg, 0.036 mmol) in THF (1 mL) was added HCl (0.5 mL 6M solution) and stirred at 25 °C for 1.5 days. The reaction was quenched with solid $NaHCO_3$ and extracted five times with Et_2O. The organic extracts were dried over Na_2SO_4, evaporated at low pressure and the residue purified by chromatography (heptane-EtOAc, 1:2) to give 10 mg (60%) of triol along with 8 mg of a less polar complex mixture of compounds.



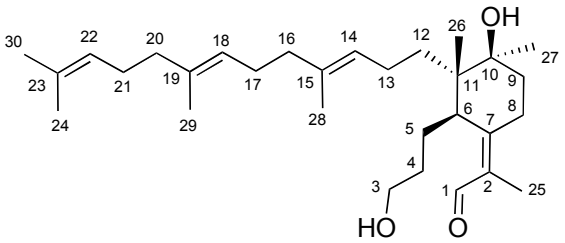
Chemical Formula: $C_{30}H_{52}O_3$
Exact Mass: 460,39

Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 27 (c 0.75, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3383, 2969, 1381, 1260, 1090, 1025 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.01 (s, 3H, Me-26), 1.05-1.10 (m, 1H, H12), 1.11 (s, 3H, Me-27), 1.24-1.30 (m, 1H, H4), 1.33-1.46 (m, 2H, H4+H12), 1.51 (ddd, J = 2.8, 3.7, 13.6 Hz, 1H, H9), 1.59 (s, 3H, Me-28), 1.60 (s, 6H, Me-24+29), 1.68 (s, 3H, Me-30), 1.69-1.75 (m, 1H, H9), 1.81 (s, 3H, Me-25), 1.85-1.92 (m, 3H, H5+13), 1.95-1.98 (m, 5H, H5+16+20), 2.03-2.08 (m, 4H, H17+21), 2.26 (dt, J =3.8, 14.3 Hz, 1H, H8β), 2.34 (bd, J = 13.6 Hz, 1H, H8α), 2.57 (bd, J = 11.1 Hz, 1H, H6), 3.60 (t, J = 6.7 Hz, 2H, H3), 4.13 and 4.16 (ABquartet, J = 11.4 Hz, 2H, H1), 5.00 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H14), 5.09 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H18+22); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.0 (3C, C25, C28 and C29), 17.7 (2C, C24 and C26), 21.3 (C8), 22.6 (C13), 25.7 (C30), 25.9 (C5), 26.5 (C27), 26.6 and 26.8 (C17+21), 32.6 (C4), 36.9

(2C, C9+12), 39.7 (2C, C16+20), 43.9 (C11), 44.3 (C6), 63.2 (C1), 63.4 (C3), 75.4 (C10), 124.1 (C18), 124.4 (C22), 124.7 (C14), 127.8 (C2), 131.2 (C23), 135.0 (C19), 135.3 (C15), 136.1 (C7); ESIMS (MeOH): 483.3 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{30}H_{52}O_3Na$ *m/z* 483.3814, found 483.3804.

Allylic oxidation

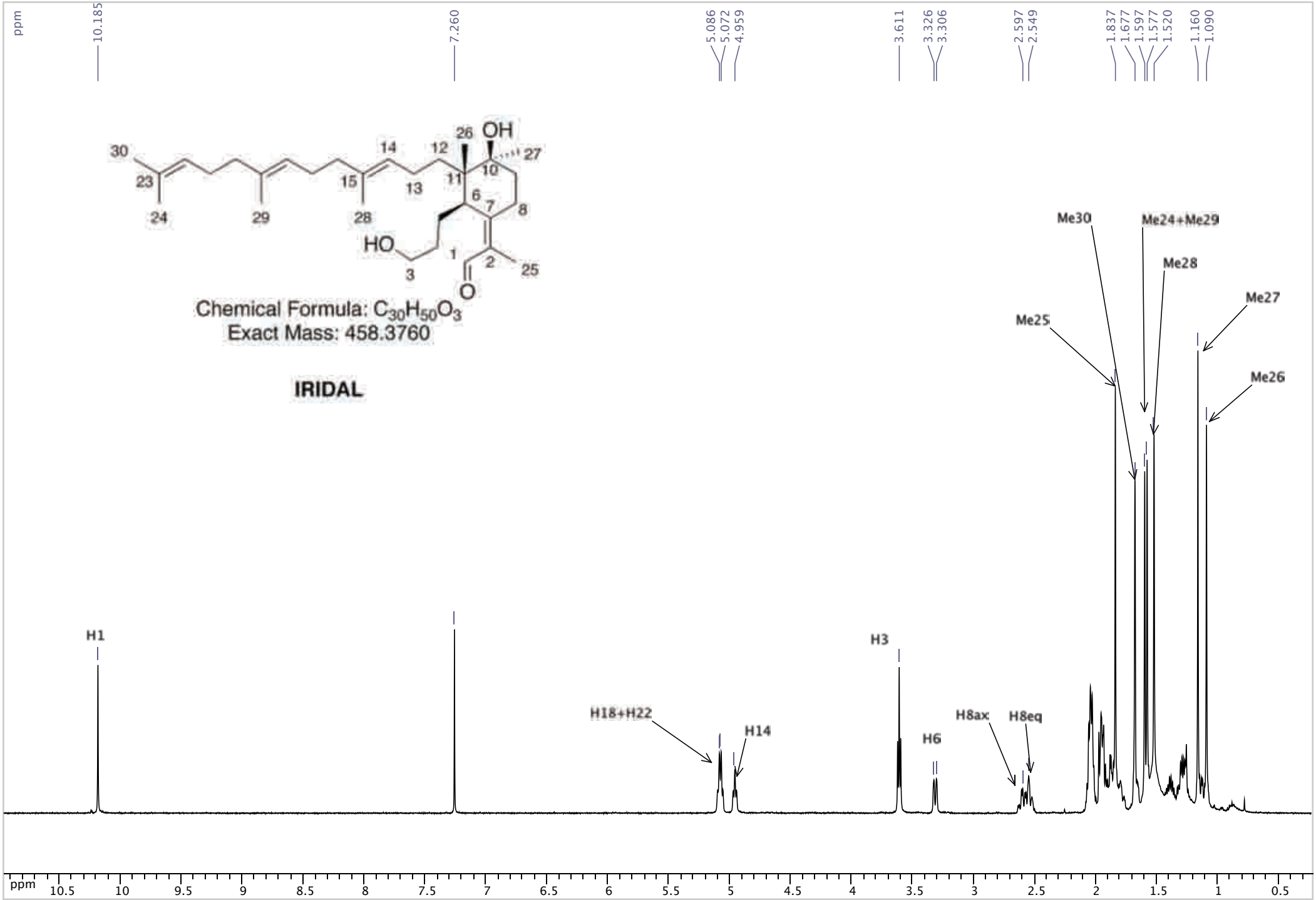
To a solution of triol (13 mg, 0.028 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added 3,5-dimethylpyrazole (18 mg, 0.186 mmol), the mixture was cooled to 0 °C and PCC (36 mg, 0.168 mmol) was added. After 10 min the reaction mixture was diluted with Et_2O, washed with HCl 1N twice and then three times with brine and water. Then the organic phase was dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude was subjected to column chromatography (heptane-EtOAc, 1:1) to give 1 mg of dialdehyde (7%) and 11 mg (88%) of Iridal **1**.



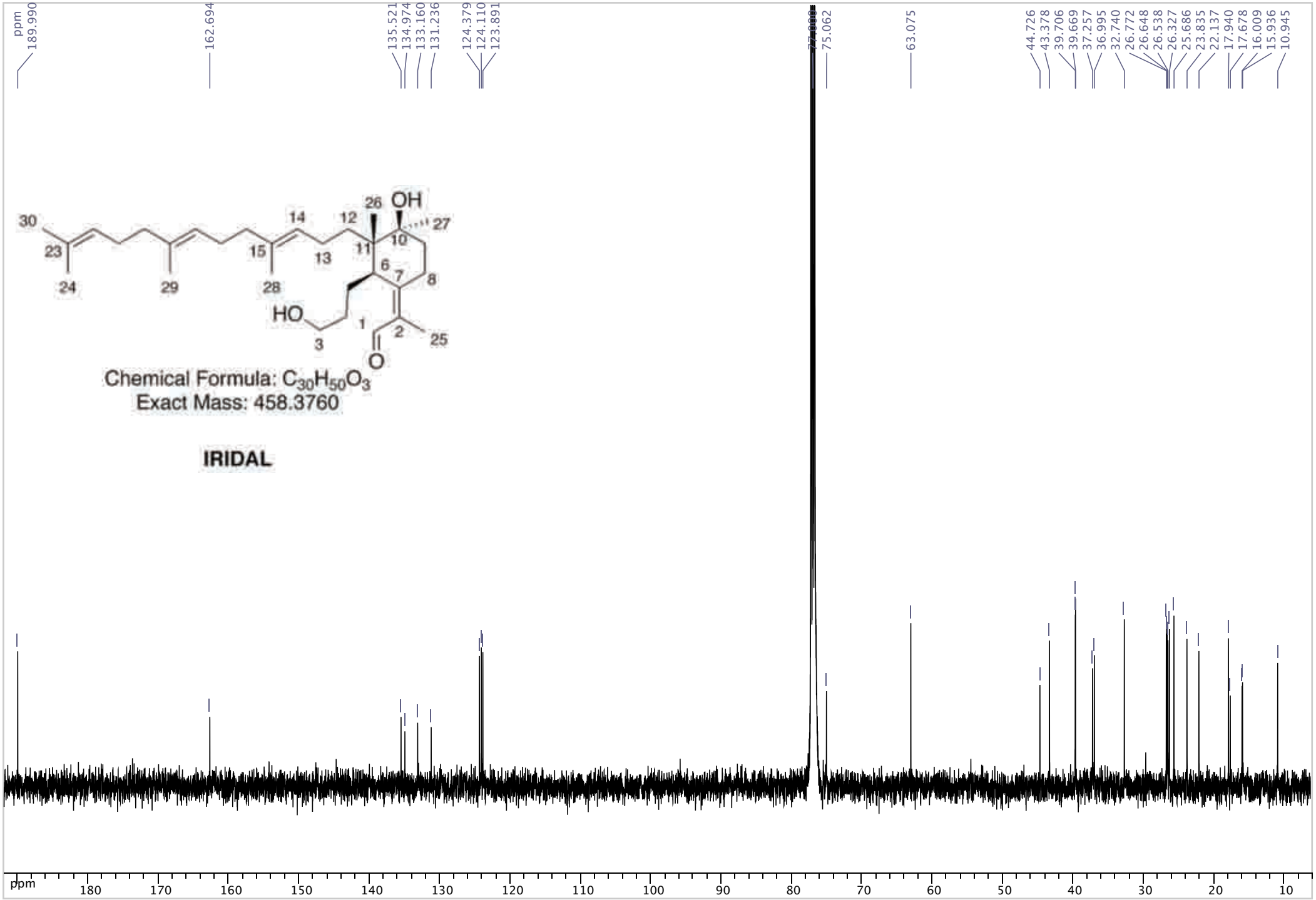
Chemical Formula: $C_{30}H_{50}O_3$
Exact Mass: 458,38

IRIDAL 1: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 33 (*c* 0.7, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3411, 1650, 1609, 1445, 1375, 1093, 1053, 905 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.09 (s, 3H, Me-26), 1.06-1.15 (m, 1H, H12), 1.16 (s, 3H, Me-27), 1.24-1.33 (m, 2H, H4+12), 1.37-1.43 (m, 1H, H4), 1.52 (s, 3H, Me-28), 1.58 (s, 3H, Me-29), 1.60 (s, 3H, Me-24), 1.64-1.69 (m, 1H, H9), 1.68 (s, 3H, Me-30), 1.75-1.93 (m, 4H, H5+9+13), 1.84 (s, 3H, Me-25), 1.92-1.97 (m, 4H, H16+20), 2.01-2.06 (m, 5H, H5+17+21), 2.53 (bd, *J* = 13.9 Hz, 1H, H8α), 2.60 (dt, *J* = 5.3, 14.0 Hz, 1H, H8β), 3.32 (bd, *J* = 11.1 Hz, 1H, H6), 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H3), 4.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H14), 5.08 (dt, *J* = 6.5, 7.8 Hz, 2H, H18+22), 10.18 (s, 1H, H1); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 10.9 (C25), 15.9 (C29), 16.0 (C28), 17.7 (C24), 17.9 (C26), 22.1 (C13), 23.8 (C8), 25.7 (C30), 26.3 (C27), 26.5 (C5), 26.6 (C17), 26.8 (C21), 32.7 (C4), 37.0 (C9), 37.2 (C12), 39.6 (2C, C16+20), 43.4 (C6), 44.7 (C11), 63.1 (C3), 75.1 (C10), 123.9 (C14), 124.1 (C18), 124.4 (C22), 131.2 (C23), 133.2 (C2), 135.0 (C19), 135.5 (C15), 162.7 (C7), 190.0 (C1); ESIMS (MeOH): 481.3 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{30}H_{50}O_3Na$ *m/z* 481.3658,

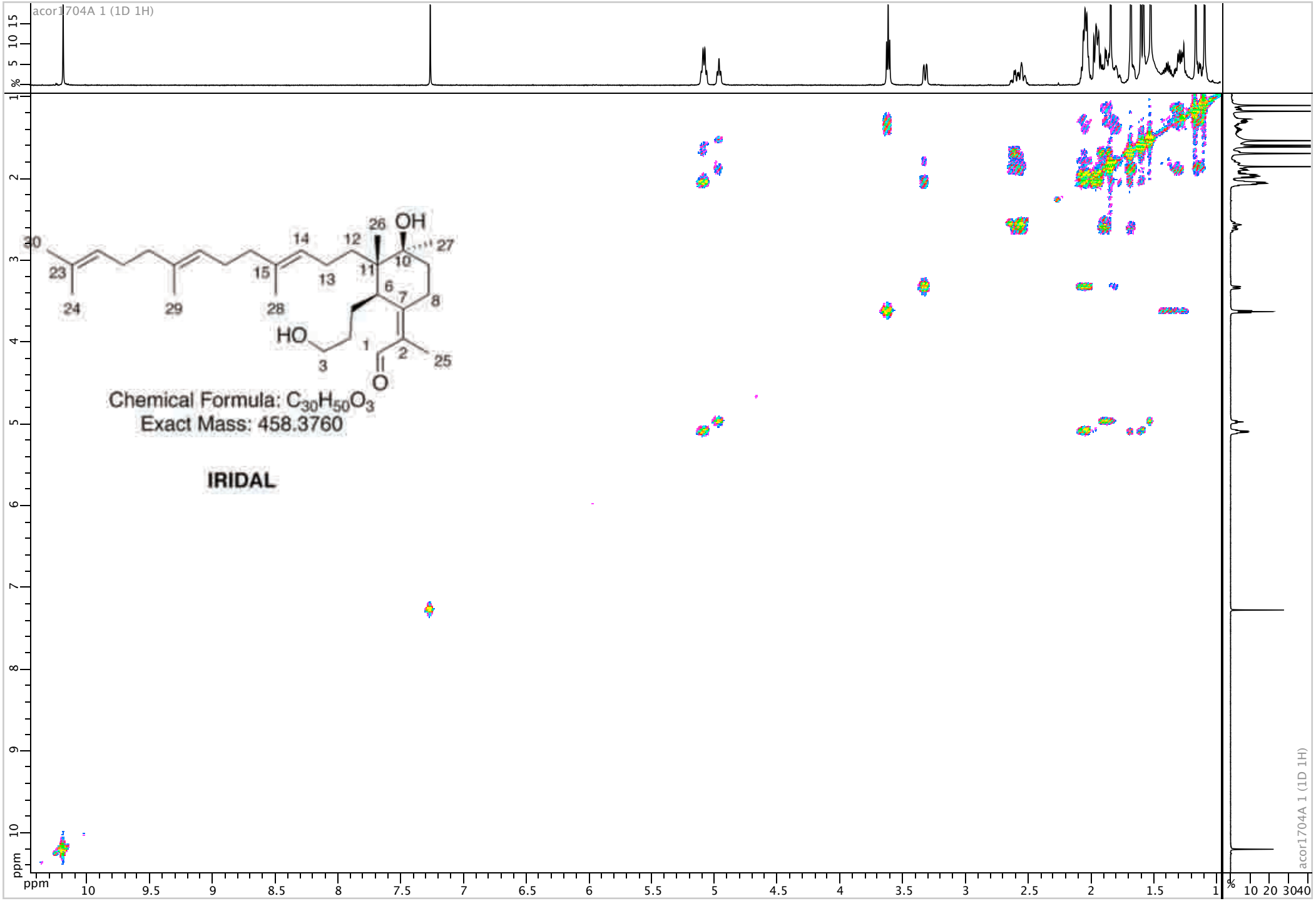
1H-NMR (CDCl3, 500 MHz)



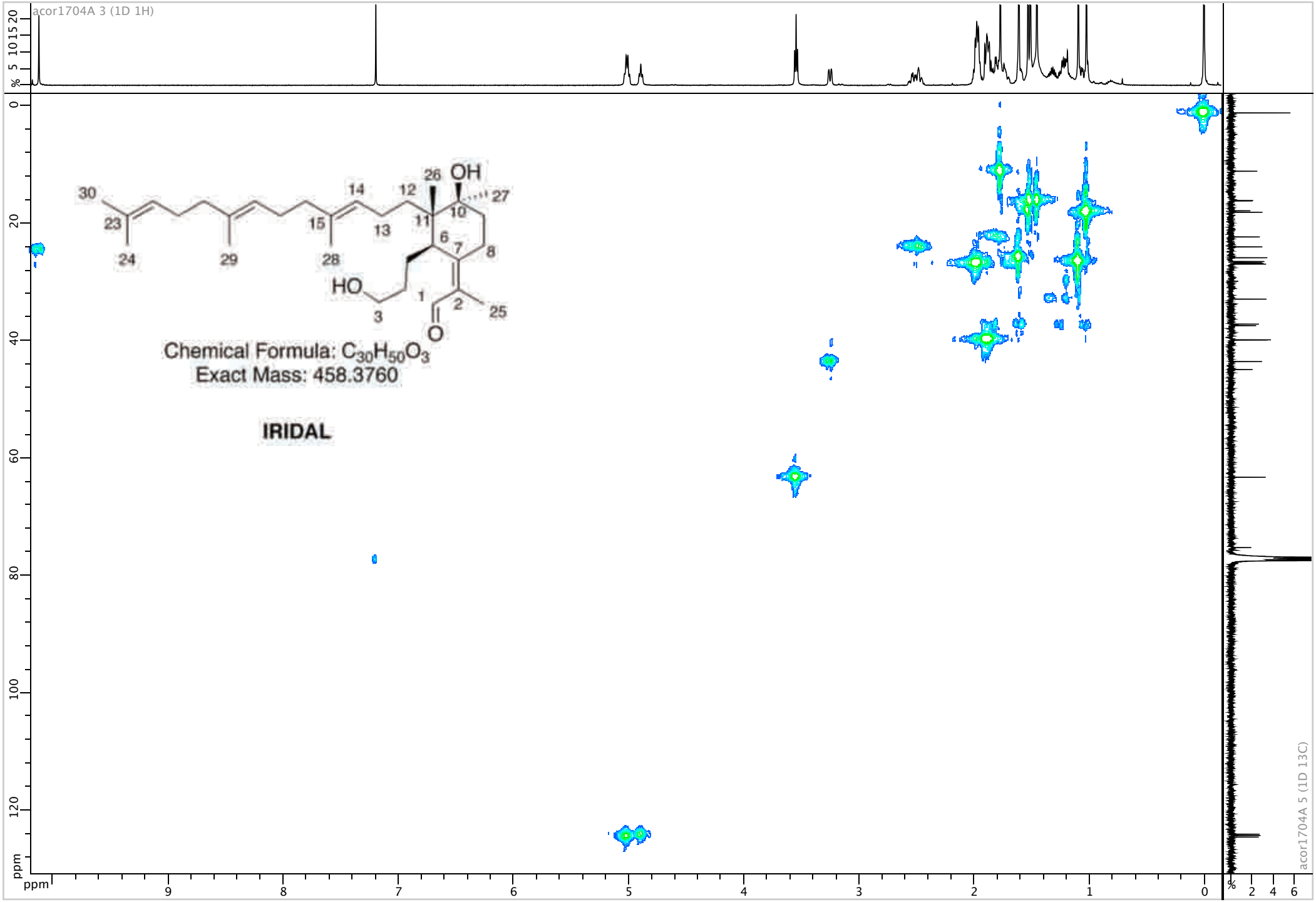
13C-NMR (CDCl3, 125 MHz)



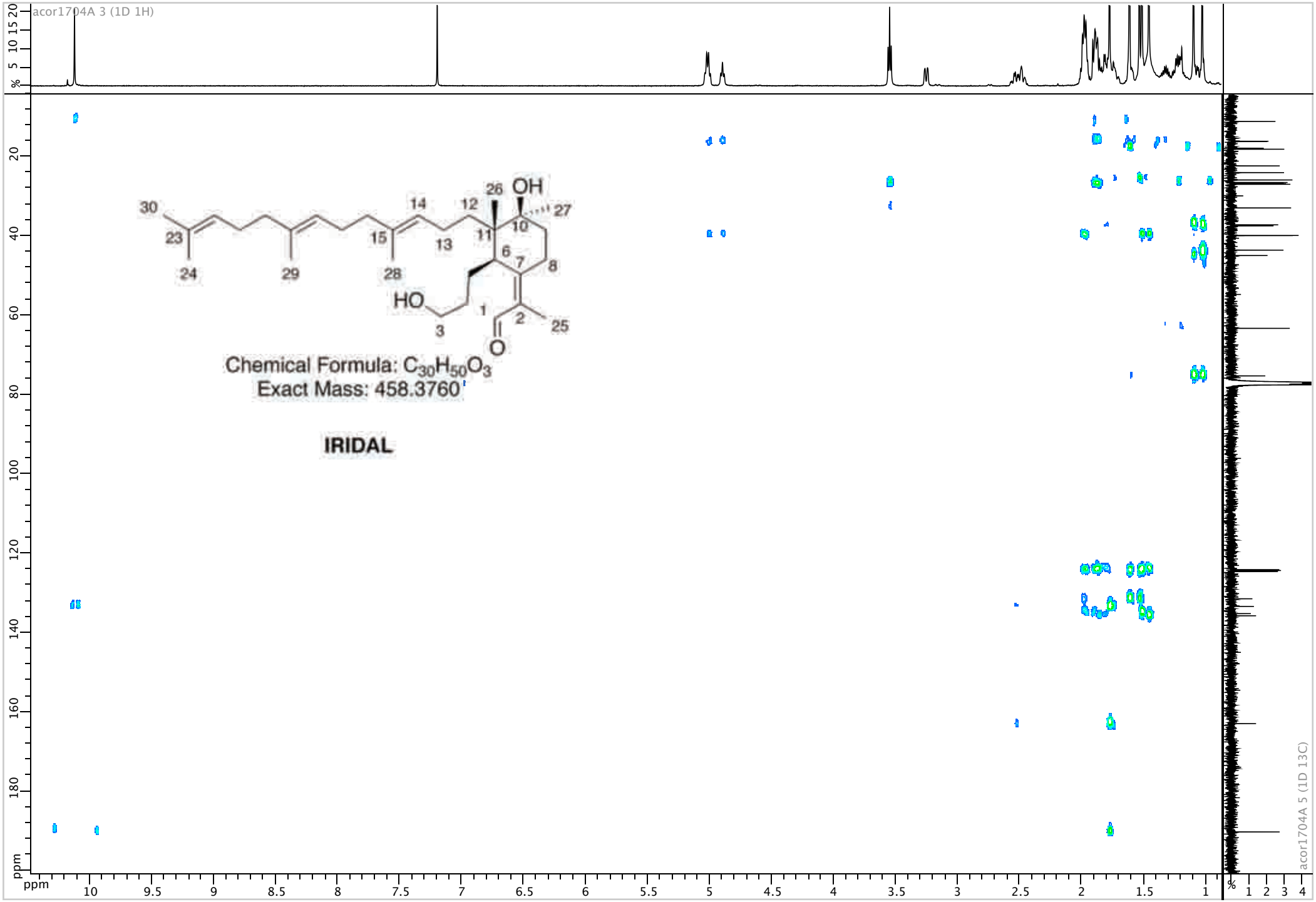
COSY (CDCl3, 500 MHz)

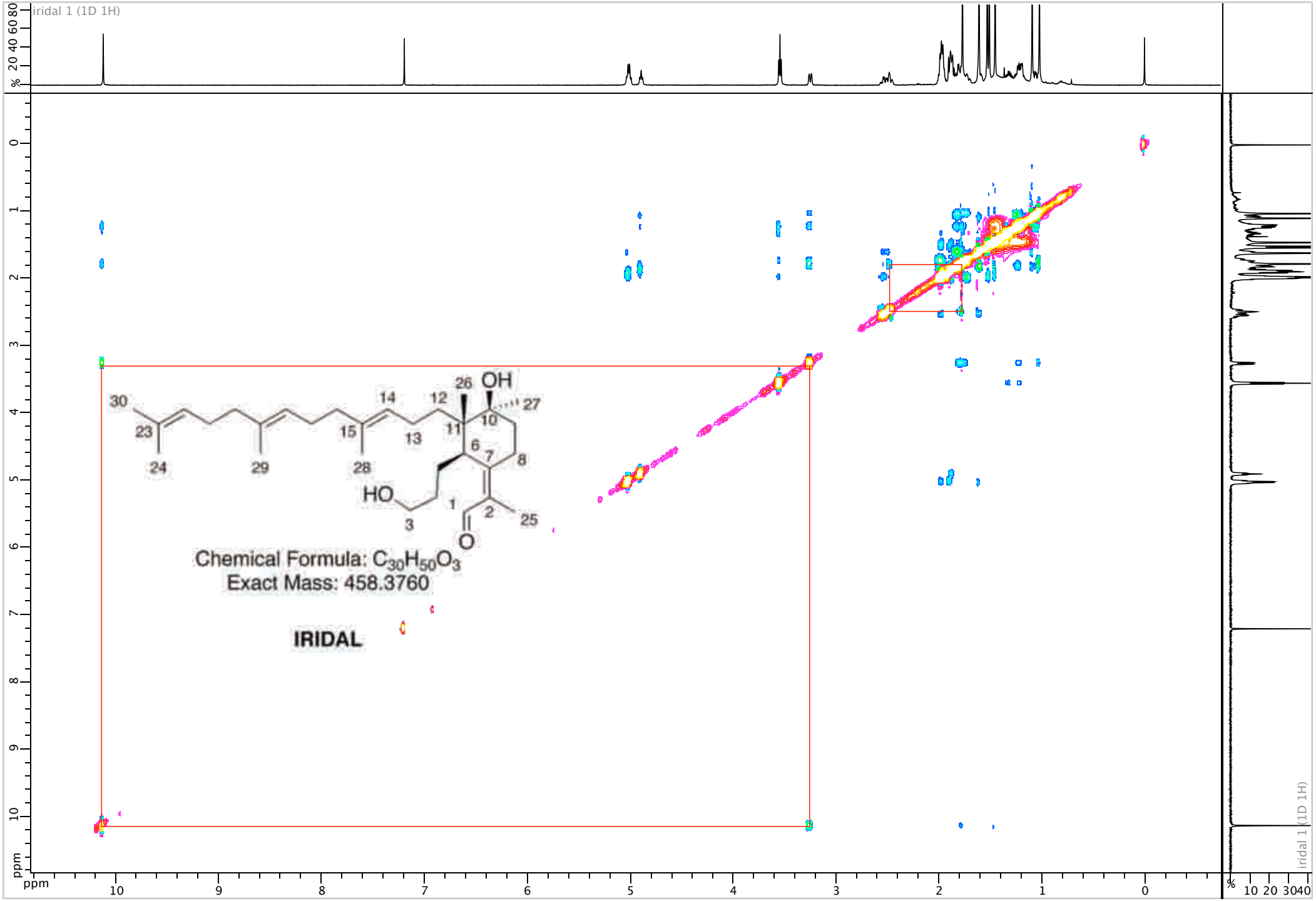


HMQC (CDCl3, 500 MHz)



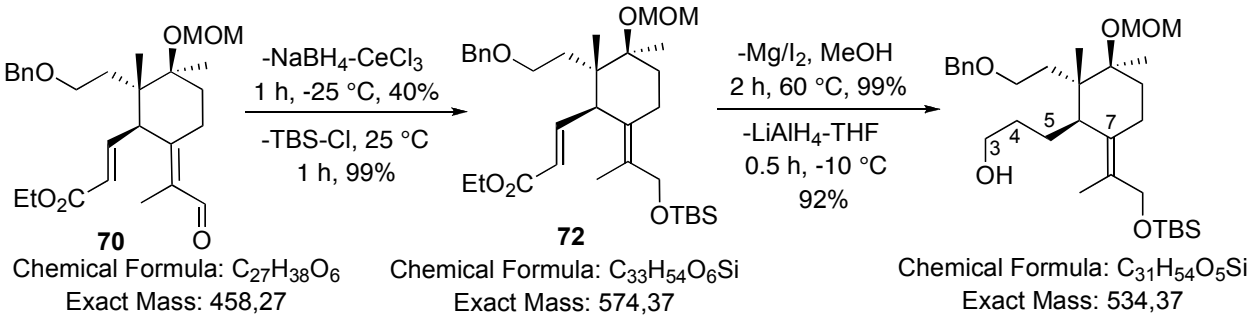
HMBC (CDCl3, 500 MHz)



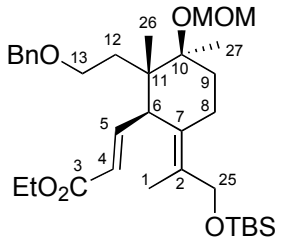

iridal 1 (1D 1H)
OH
HO
O
Chemical Formula: $C_{30}H_{50}O_3$
Exact Mass: 458.3760
IRIDAL
ppm
%
iridal 1 (1D 1H)

found 481.3658.

Route to the geometrical isomer of Iridal

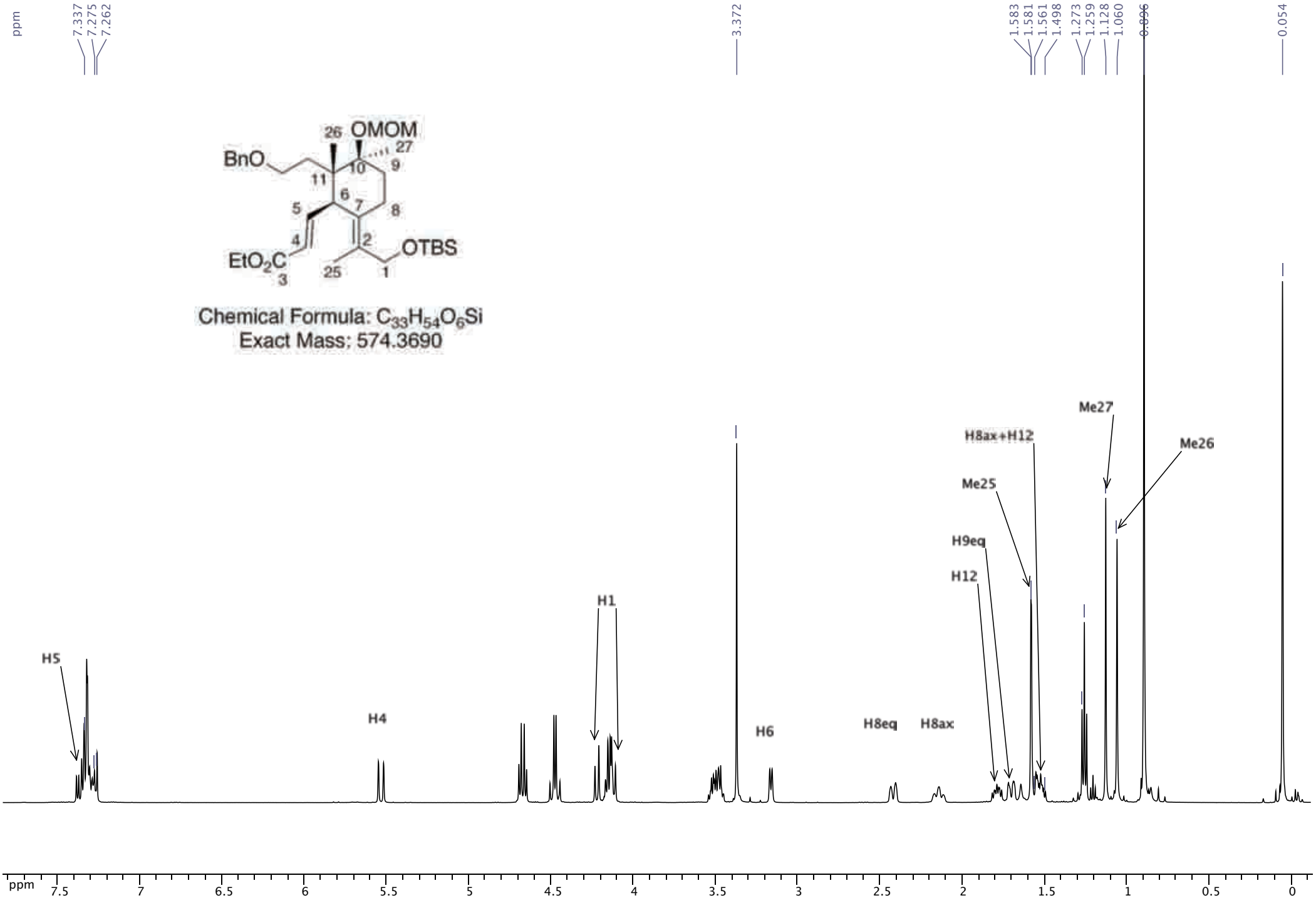


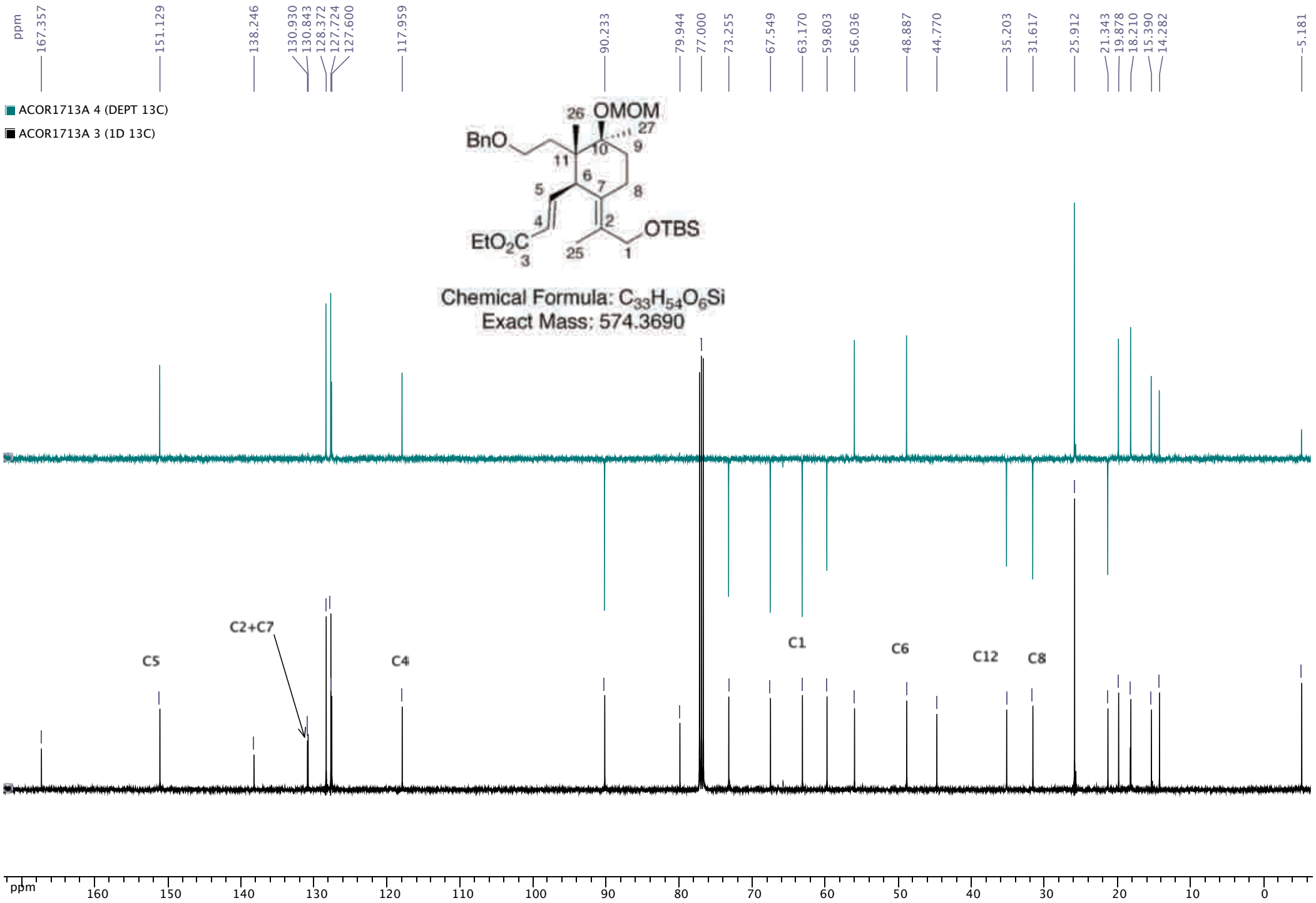
TBS protection

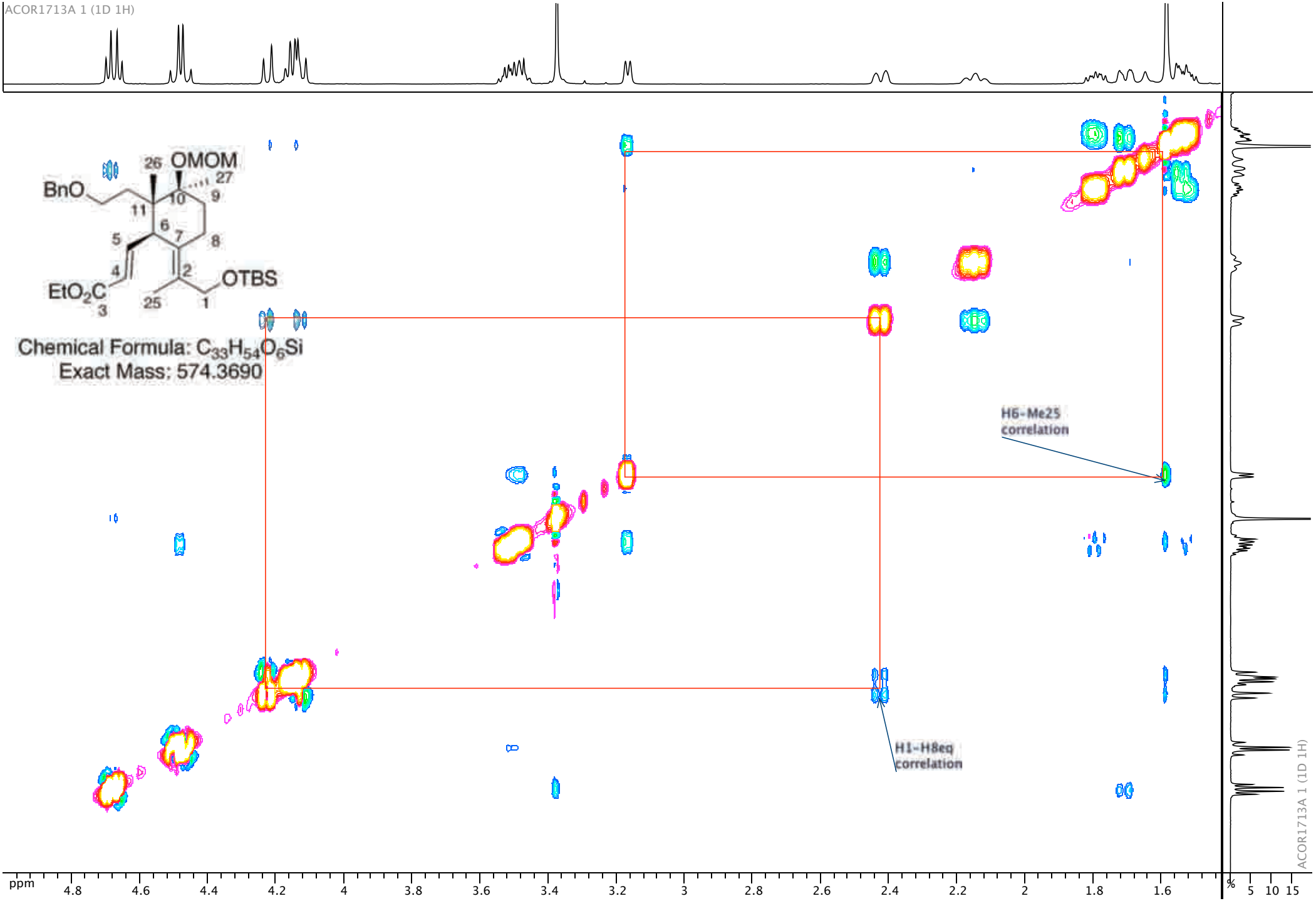


Chemical Formula: $C_{33}H_{54}O_6Si$
Exact Mass: 574,37

The silyl ether **72** was obtained after chromatography (heptane-EtOAc, 8:1) in 90% yield (250 mg, 0.43 mmol) as a yellow oil: $[\alpha]_D^{20}$ = 112 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1715, 1641, 1432, 1382, 1256, 1190, 1030, 837 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.05 (s, 6H, TBS), 0.90 (s, 9H, TBS), 1.06 (s, 3H, Me-26), 1.13 (s, 3H, Me-27), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, ester), 1.50-1.56 (m, 2H, H9+12), 1.58 (s, 3H, Me-25), 1.70 (ddd, *J* = 2.2, 5.0, 14.3 Hz, 1H, H9), 1.79 (ddd, *J* = 6.0, 9.0, 13.3 Hz, 1H, H12), 2.14 (bt, *J* = 14.1 Hz, 1H, H8β), 2.42 (bd, *J* = 14.5 Hz, 1H, H8α), 3.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H6), 3.37 (s, 3H, OMOM), 3.45-3.54 (m, 2H, H13), 4.12 and 4.22 (ABquartet, *J* = 11.5 Hz, 2H, H1), 4.15 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, ethyl ester), 4.46 and 4.49 (ABquartet, *J* = 11.2 Hz, 2H, OBn), 4.66 and 4.69 (ABquartet, *J* = 6.6 Hz, 2H, OMOM), 5.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H4), 7.27-7.34 (m, 5H, OBn), 7.36 (dd, *J* = 6.4, 15.7 Hz, 1H, H5); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.2 (2C, TBS), 14.3 (ethyl ester), 15.4 (C25), 18.2 (C26), 18.3 (TBS), 19.9 (C27), 21.3 (C8), 25.9 (3C, TBS), 31.6 (C9), 35.2 (C12), 44.8 (C11), 48.9 (C6), 56.0 (OMOM), 59.8 (ethyl ester), 63.2 (C1), 67.5 (C13), 73.2 (OBn), 79.9 (C10), 90.2 (OMOM), 117.9 (C4), 127.6 (OBn), 127.7 (2C, OBn), 128.4 (2C, OBn), 130.8 (C7), 130.9

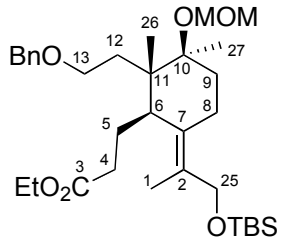

ppm
7.337
7.275
7.262
3.372
1.583
1.581
1.561
1.498
1.273
1.259
1.128
1.060
0.896
0.054
BnO
26
OMOM
27
11
10
9
6
7
5
8
4
2
OTBS
EtO2C
3
25
1
Chemical Formula: C33H54O6Si
Exact Mass: 574.3690
Me27
H8ax+H12
Me26
Me25
H9eq
H12
H1
H5
H4
H6
H8eq
H8ax
ppm
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
167.357
151.129
138.246
130.930
130.843
128.372
127.724
127.600
117.959
90.233
79.944
77.000
73.255
67.549
63.170
59.803
56.036
48.887
44.770
35.203
31.617
25.912
21.343
19.878
18.210
15.390
14.282
-5.181
ACOR1713A 4 (DEPT 13C)
ACOR1713A 3 (1D 13C)
BnO
OMOM
OTBS
EtO2C
Chemical Formula: C33H54O6Si
Exact Mass: 574.3690
C5
C2+C7
C4
C1
C6
C12
C8
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0


ACOR1713A 1 (1D 1H)
BnO
26
OMOM
27
10
9
11
6
7
8
5
4
2
OTBS
EtO2C
3
25
1
Chemical Formula: C33H54O6Si
Exact Mass: 574.3690
H6-Me25
correlation
H1-H8eq
correlation
ppm
4.8
4.6
4.4
4.2
4
3.8
3.6
3.4
3.2
3
2.8
2.6
2.4
2.2
2
1.8
1.6
%
5
10
15
ACOR1713A 1 (1D 1H)

(C2), 138.2 (OBn), 151.1 (C5), 167.3 (C3); ESIMS (MeOH): 597.4 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{33}H_{54}O_6SiNa$ *m/z* 597.3587, found 597.3597.

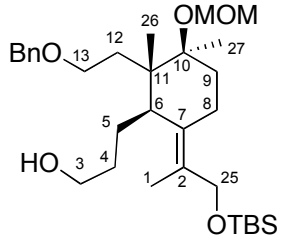
Selective reduction of the conjugated ester



Chemical Formula: $C_{33}H_{56}O_6Si$
Exact Mass: 576,38

The saturated ester was obtained after chromatography (heptane-EtOAc, 5:1) in 95% yield (150 mg, 0.11 mmol) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{20}$ = 54 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1737, 1456, 1363, 1253, 1164, 1075, 1031, 836, 776 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.05 (s, 6H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.08 (s, 3H, Me-26), 1.11 (s, 3H, Me-27), 1.43-1.52 (m, 2H, H9+12), 1.59 (s, 3H, Me-25), 1.71-1.75 (m, 2H, H9+12), 1.90-1.97 (m, 1H, H5), 2.00-2.05 (m, 1H, H4), 2.07-2.12 (m, 1H, H8β), 2.12-2.21 (m, 2H, H4+5), 2.32-2.39 (m, 2H, H6+H8α), 3.39 (s, 3H, OMOM), 3.46-3.54 (m, 2H, H13), 3.62 (s, 3H, Me-ester), 4.16 (s, 2H, H1), 4.45 and 4.49 (ABquartet, J = 12.1 Hz, 2H, OBn), 4.69 and 4.72 (ABquartet, J = 7.1 Hz, 2H, OMOM), 7.28-7.34 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.2 (2C, TBS), 16.4 (C25), 17.8 (C26), 18.3 (TBS), 20.1 (C27), 20.8 (C8), 25.5 (C5), 25.9 (3C, TBS), 32.8 (C9), 33.1 (C4), 35.9 (C12), 44.2 (C11), 45.3 (C6), 51.3 (Me-ester), 55.7 (OMOM), 63.4 (C1), 68.0 (C13), 73.2 (OBn), 80.8 (C10), 90.2 (OMOM), 127.5 (OBn), 127.7 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 129.6 (C2), 133.5 (OBn), 138.4 (C7), 174.8 (C3); ESIMS (MeOH): 585.3 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{32}H_{54}O_6SiNa$ *m/z* 585.3587, found 585.3584.

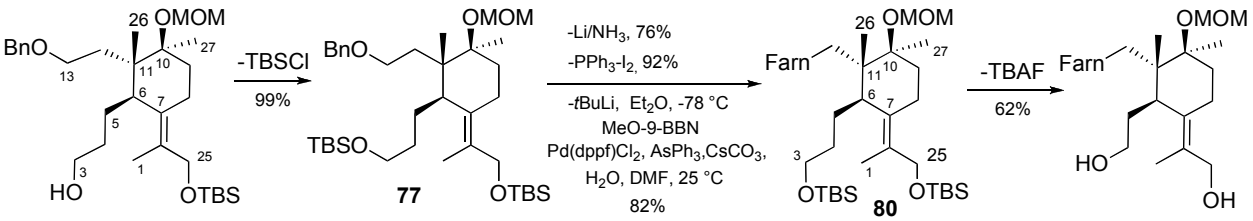
$LiAlH_4$ reduction



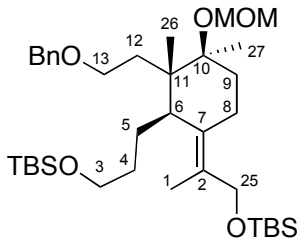
Chemical Formula: $C_{31}H_{54}O_5Si$
Exact Mass: 534,37

The primary alcohol was obtained after chromatography (heptane-EtOAc, 2:1) in 92% yield (126 mg, 0.23 mmol) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{20}$ = 59 (*c* 0.85, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1456, 1392, 1215, 1032, 836, 775 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.05 (s, 6H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.05 (s, 3H, Me-26), 1.10 (s, 3H, Me-27), 1.27 (ddt, *J* = 5.5, 11.8, 12.4 Hz, 1H, H4), 1.42-1.51 (m, 3H, H4+9+12), 1.63 (bs, 3H, Me-25), 1.64-1.68 (m, 1H, H5), 1.69-1.76 (m, 2H, H9+12), 1.82 (dq, *J* = 4.1, 12.2 Hz, 1H, H5), 2.10 (bt, *J* = 13.8 Hz, 1H, H8β), 2.33-2.37 (m, 2H, H6+H8α), 3.38 (s, 3H, OMOM), 3.51 (dd, *J* = 6.8, 8.2 Hz, 2H, H13), 3.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H3), 4.15 and 4.18 (ABquartet, *J* = 11.3 Hz, 2H, H1), 4.45 and 4.50 (ABquartet, *J* = 12.1 Hz, 2H, OBn), 4.68 and 4.71 (ABquartet, *J* = 6.8 Hz, 2H, OMOM), 7.27-7.35 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.2 (2C, TBS), 16.6 (C25), 18.0 (C26), 18.3 (TBS), 20.2 (C27), 20.9 (C8), 25.9 (3C, TBS), 26.4 (C5), 32.4 (C4), 32.8 (C9), 36.0 (C12), 44.2 (C11), 45.9 (C6), 55.6 (OMOM), 63.5 (OBn), 63.6 (C3), 68.0 (C13), 73.2 (C1), 80.8 (C10), 90.2 (OMOM), 127.5 (OBn), 127.7 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 128.7 (C2), 134.3 (OBn), 138.5 (C7); ESIMS (MeOH): 557.3 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{31}H_{54}O_5SiNa$ *m/z* 557.3638, found 557.3626.

Completion of the synthesis



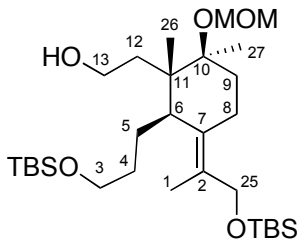
TBS protection at C-3



Chemical Formula: $C_{37}H_{68}O_5Si_2$
Exact Mass: 648,46

Proceeding as above, the silyl ether **77** was obtained after chromatography (heptane-EtOAc, 12:1) in 99% yield (183 mg, 0.21 mmol) as a colorless oil: $[\alpha]_D^{20}$ = 47 (*c* 1.3, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1468, 1383, 1249, 1102, 1037, 835, 772 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.03 (s, 6H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.04 (s, 3H, Me-26), 1.10 (s, 3H, Me-27), 1.20 (qt, *J* = 5.8, 12.7 Hz, 1H, H4), 1.36-1.43 (m, 1H, H4), 1.44-1.51 (m, 2H, H9+12), 1.63 (bs, 3H, Me-25), 1.64-1.68 (m, 1H, H5), 1.68-1.83 (m, 3H, H5+9+12), 2.10 (bt, *J* = 13.8 Hz, 1H, H8β), 2.33 (bd, *J* = 13.0 Hz, 2H, H6+H8α), 3.37 (s, 3H, OMOM), 3.50-3.56 (m, 4H, H3+13), 4.16 (s, 2H, H1), 4.46 and 4.50 (ABquartet, *J* = 12.0 Hz, 2H, OBn), 4.66 and 4.73 (ABquartet, *J* = 7.1 Hz, 2H, OMOM), 7.27-7.35 (m, 5H, OBn); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.2 (2C, TBS), –5.1 (2C, TBS), 16.6 (C25), 18.0 (C26), 18.3 (TBS), 18.4 (TBS), 20.2 (C27), 20.8 (C8), 25.9 (3C, TBS), 26.0 (3C, TBS), 26.8 (C5), 32.4 (C4), 32.9 (C9), 36.0 (C12), 44.2 (C11), 46.0 (C6), 55.6 (OMOM), 63.5 (OBn), 63.9 (C13), 68.1 (C3), 73.2 (C1), 80.9 (C10), 90.1 (OMOM), 127.5 (OBn), 127.7 (2C, OBn), 128.3 (2C, OBn), 128.5 (C2), 134.4 (OBn), 138.5 (C7); ESIMS (MeOH): 671.4 ([*M* + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{37}H_{68}O_5Si_2Na$ *m/z* 671.4503, found 671.4487.

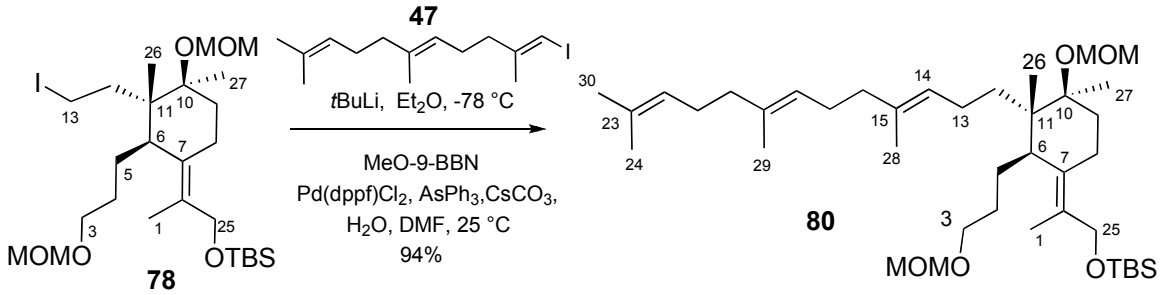
Debenzylation



Chemical Formula: $C_{30}H_{62}O_5Si_2$
Exact Mass: 558,41

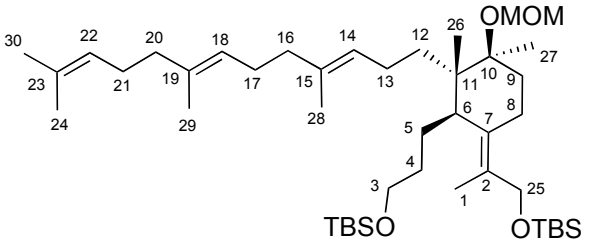
The C13-free alcohol (chromatography heptane-EtOAc 3:1) was obtained in 76% yield (72 mg, 0.13 mmol) as a white solid: Mp: 62-64 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = 58 (*c* 0.7, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1470, 1255, 1104, 1033, 835, 776 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.03 (s, 6H, TBS), 0.04 (s, 3H, TBS), 0.05 (s, 3H, TBS), 0.88 (s, 9H, TBS), 0.89 (s, 9H, TBS), 1.05 (s, 3H, Me-26), 1.11 (s, 3H, Me-27), 1.22 (qt, *J* = 6.0, 12.8 Hz, 1H, H4), 1.38-1.46 (m, 2H, H4+12), 1.48 (dd, *J* = 4.0, 14.0 Hz, 1H, H9), 1.62-1.69 (m, 2H, H5+12), 1.71 (s, 3H, Me-25), 1.72-1.76 (m, 1H, H9), 1.79 (dddd, *J* = 4.3, 11.2, 12.2, 13.1 Hz, 1H, H5), 2.11 (dd, *J* = 13.5, 14.2 Hz, 1H, H8β), 2.32-2.36 (m, 2H, H6+H8α), 3.38 (s, 3H, OMOM), 3.55 (dt, *J* = 2.7, 6.4 Hz, 2H, H3),

3.69 (td, J = 5.8, 9.3 Hz, 2H, H13), 4.15 and 4.20 (ABquartet, J = 11.6 Hz, 2H, H1), 4.67 and 4.73 (ABquartet, J = 7.1 Hz, 2H, OMOM); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.3 (TBS), –5.2 (2C, TBS), –5.1 (TBS), 16.7 (C25), 18.0 (C26), 18.3 (TBS), 18.4 (TBS), 20.3 (C27), 20.8 (C8), 25.9 (3C, TBS), 26.0 (3C, TBS), 26.8 (C5), 32.4 (C4), 32.9 (C9), 39.5 (C12), 44.4 (C11), 46.1 (C6), 55.6 (OMOM), 60.4 (C13), 63.5 (C1), 63.8 (C3), 80.7 (C10), 90.1 (OMOM), 128.5 (C2), 134.7 (C7); ESIMS (MeOH): 581.4 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{30}H_{62}O_5Si_2Na$ *m/z* 581.4034, found 581.4036.



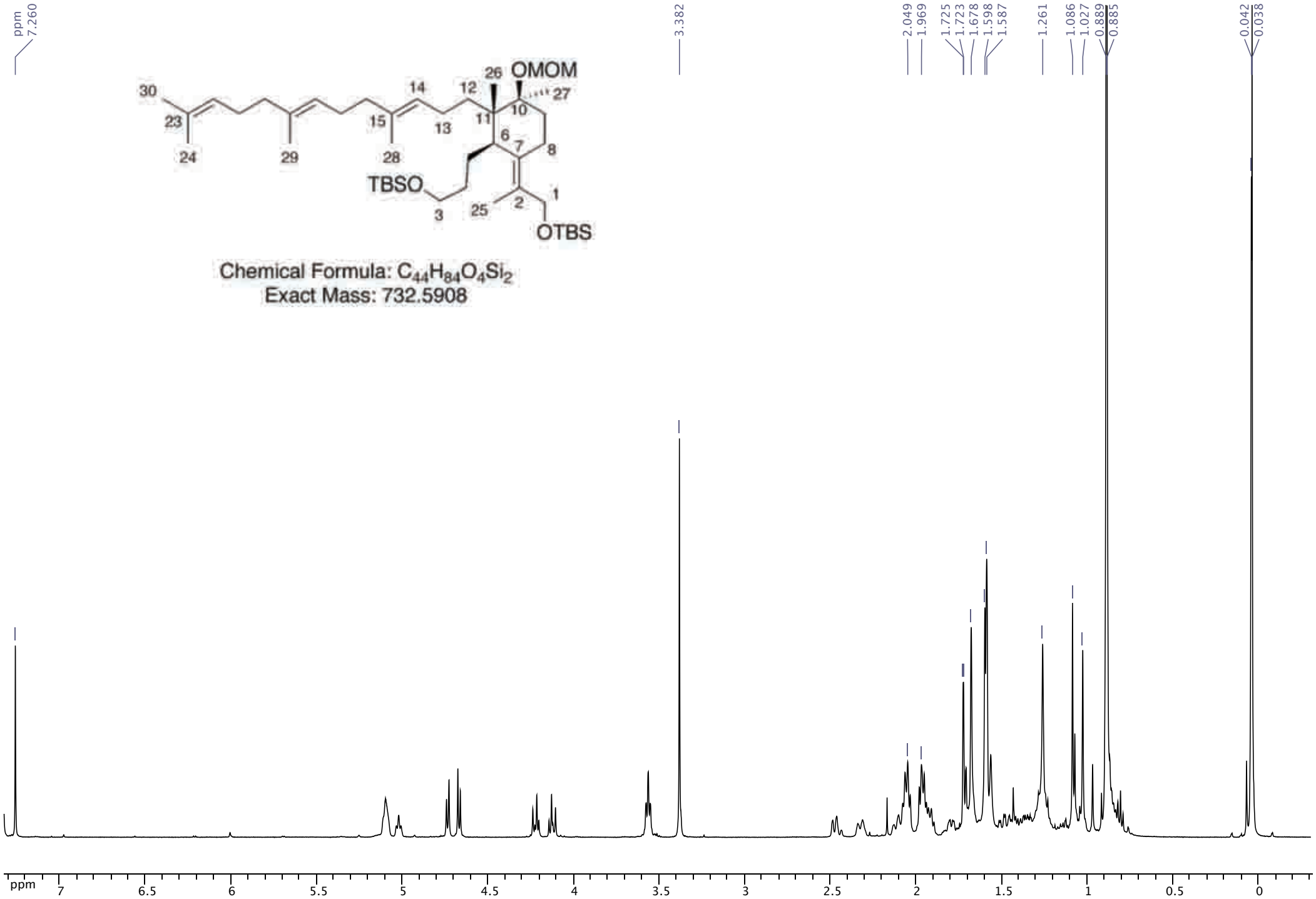
Chemical Formula: $C_{26}H_{51}IO_5Si$
Exact Mass: 598,26

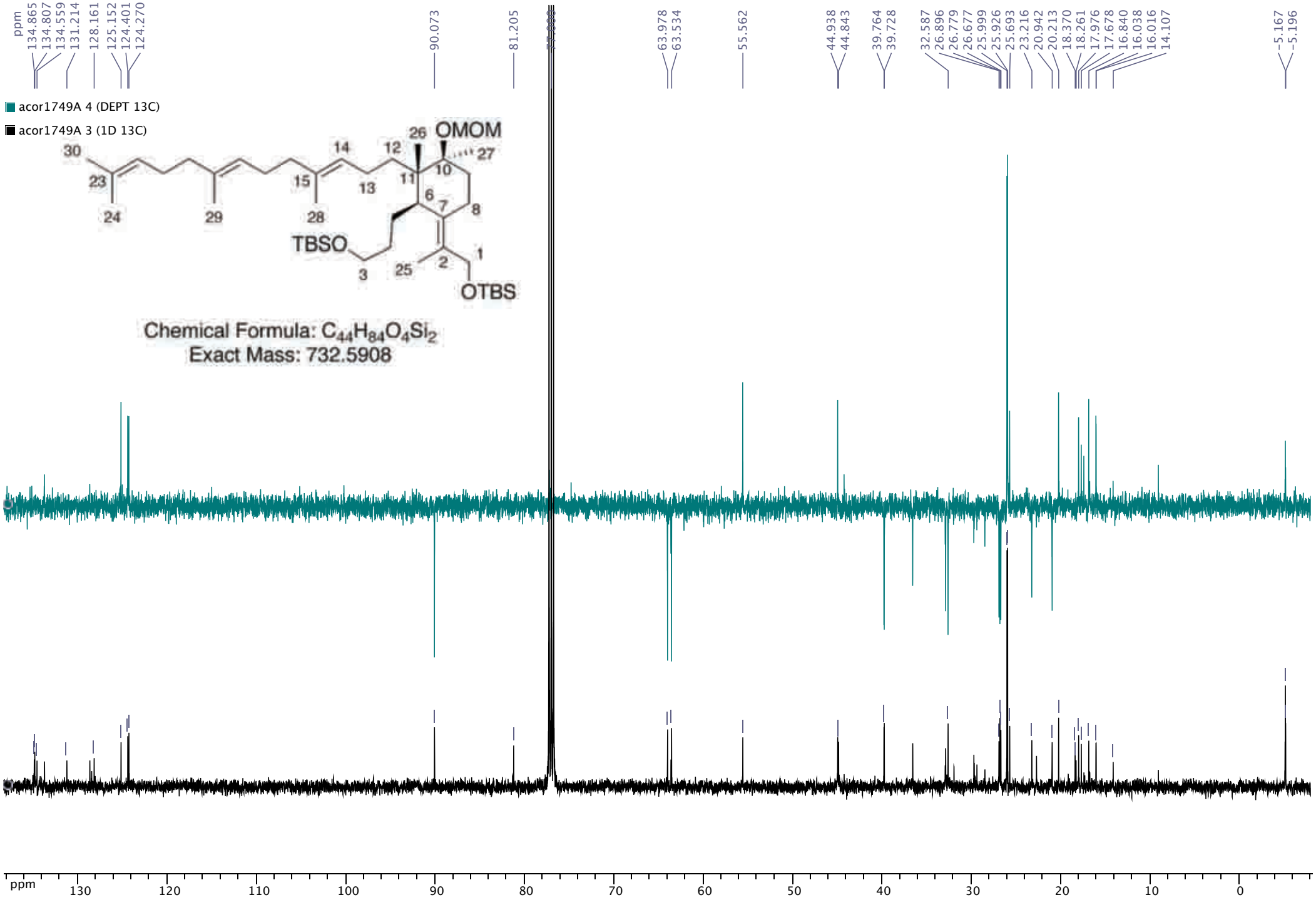
Chemical Formula: $C_{40}H_{74}O_5Si$
Exact Mass: 662,53



Chemical Formula: $C_{44}H_{84}O_4Si_2$
Exact Mass: 732,59

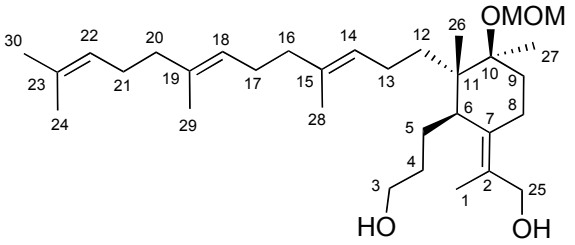
The Suzuki-Miyaura coupling employed for the Iridal synthesis was applied, yielding the desired adduct **80** (40 mg, 0.054 mmol, 82%) as a yellow oil; = 15 (c 1.5, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1472, 1381, 1148, 1100, 1035, 839, 770 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.03 (s, 6H, TBS), 0.04 (s, 6H, TBS), 0.89 (bs, 18H, TBS), 1.03 (s, 3H, Me-26), 1.04-1.08 (m, 1H, H12), 1.09 (s, 3H, Me-26), 1.23-1.28 (m, 1H, H4), 1.32-1.39 (m, 1H, H12), 1.41-1.45 (m, 1H, H4), 1.46-1.52 (m, 1H, H9), 1.59 (bs, 6H, Me-24+29), 1.60 (s, 3H, Me-28), 1.68 (s, 3H, Me-30), 1.69-1.71 (m, 1H, H9), 1.72 (s, 3H, Me-25), 1.78-1.81 (m, 1H, H13), 1.89-1.98 (m, 7H, H5+13+17+21), 2.04-2.13 (m, 5H, H8+16+20), 2.33 (bd, , J = 13.3 Hz, 1H, H8α), 2.48 (bd, J = 12.1 Hz, 1H, H6), 3.38 (s, 3H, OMOM), 3.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H, H3), 4.12 and 4.23 (ABquartet, J = 12.0 Hz, 2H, H1), 4.67 and 4.74 (ABquartet, J = 7.0 Hz, 2H, OMOM), 5.02 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H14), 5.07-5.11 (m, 2H, H18+22); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.2


ppm
7.260
3.382
2.049
1.969
1.725
1.723
1.678
1.598
1.587
1.261
1.086
1.027
0.889
0.885
0.042
0.038
OMOM
OTBS
TBSO
Chemical Formula: $C_{44}H_{84}O_4Si_2$
Exact Mass: 732.5908
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
134.865
134.807
134.559
131.214
128.161
125.152
124.401
124.270
90.073
81.205
77.000
63.978
63.534
55.562
44.938
44.843
39.764
39.728
32.587
26.896
26.779
26.677
25.999
25.926
25.693
23.216
20.942
20.213
18.370
18.261
17.976
17.678
16.840
16.038
16.016
14.107
-5.167
-5.196
acor1749A 4 (DEPT 13C)
acor1749A 3 (1D 13C)
OMOM
TBSO
OTBS
Chemical Formula: C44H84O4Si2
Exact Mass: 732.5908
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

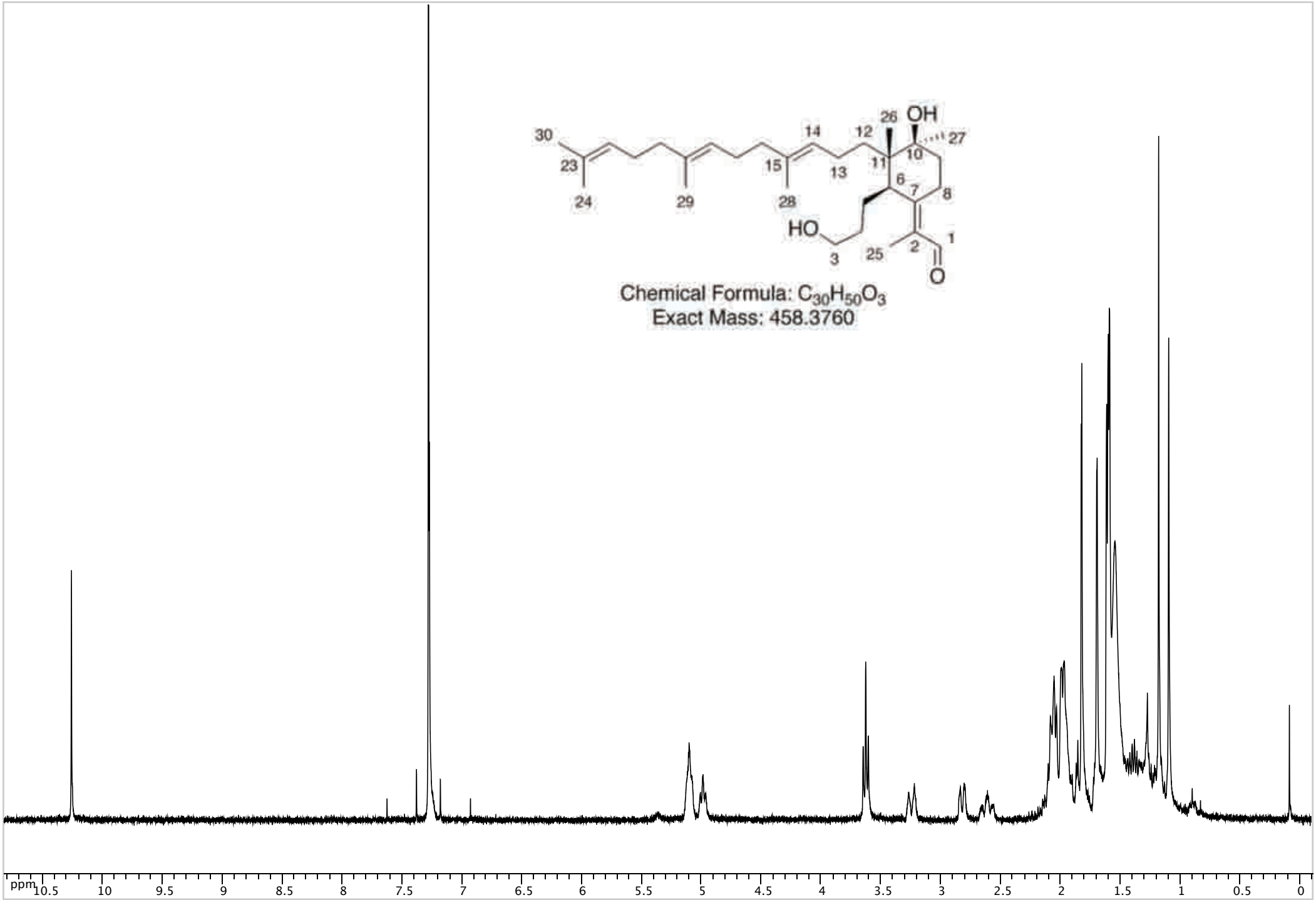
(2C, TBS), –5.1 (2C, TBS), 16.0 (C24), 16.1 (C29), 16.8 (C25), 17.7 (C28), 18.0 (C26), 18.3 (TBS), 18.4 (TBS), 20.2 (C27), 20.9 (C8), 23.2 (C5), 25.7 (C30), 25.9 (3C, TBS), 26.0 (3C, TBS), 26.7 (C13), 26.8 (C6), 26.9 (C20), 32.6 (C9), 32.9 (C4), 36.5 (C12), 39.7 (C17), 39.8 (C21), 44.8 (C11), 44.9 (C6), 55.6 (OMOM), 63.5 (C1), 64.0 (C3), 81.2 (C10), 90.1 (OMOM), 124.3 (C18 or C22), 124.4 (C18 or C22), 125.1 (C14), 128.2 (C2), 131.2 (C23), 134.6 (C15 or C19), 134.8 (C15 or C19), 134.9 (C7); ESIMS (MeOH): 755.6 ($[M + Na]^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{44}H_{84}O_4Si_2Na$ *m/z* 755.5806, found 755.5814.

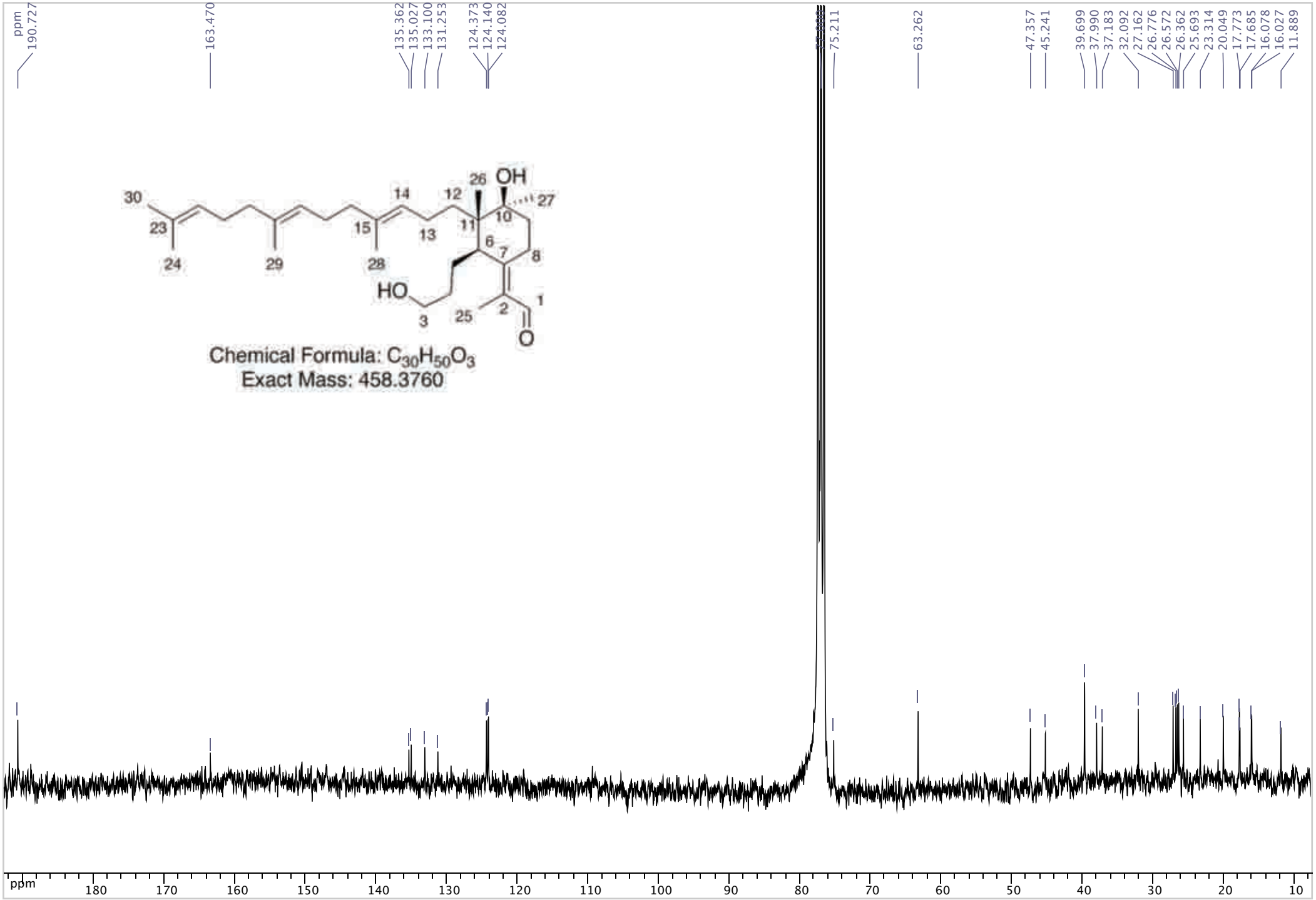
Fluoride deprotection: Preparation of C3, C1-free diol



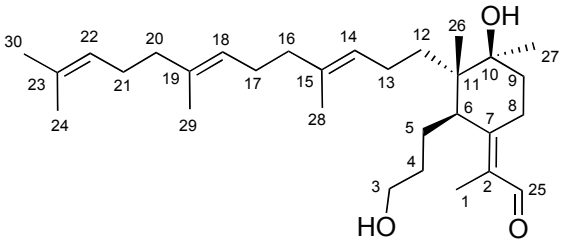
Chemical Formula: $C_{32}H_{56}O_4$
Exact Mass: 504,42

To a magnetically stirred solution of TBS-protected alcohol (25 mg, 0.034 mmol) was added tetrabutylammonium fluoride (0.15 mL, 1M in THF). The reaction was stirred at 25 °C for 4 h. After dilution with EtOAc, usual work up and chromatography on SiO_2 (heptane-EtOAc 1:2) gave the expected compound (10 mg, 58%) as a yellow oil; = 42 (*c* 1.5, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3339, 1447, 1379, 1150, 1104, 1031, 920 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 1.04 (s, 3H, Me-26), 1.07-1.14 (m, 1H, H12), 1.09 (s, 3H, Me-27), 1.29-1.37 (m, 2H, H4+12), 1.44-1.53 (m, 2H, H4+9), 1.59 (s, 6H, Me-24+29), 1.60 (s, 3H, Me-28), 1.68 (s, 3H, Me-30), 1.74 (dt, *J* = 3.0, 14.7 Hz, 1H, H9), 1.81 (s, 3H, Me-25), 1.83-1.89 (m, 1H, H13), 1.91-1.94 (m, 2H, H5), 1.95-1.98 (m, 5H, H13+17+21), 2.03-2.08 (m, 4H, H16+20), 2.19 (bt, *J* = 13.5 Hz, 1H, H8β), 2.40 (bd, *J* = 14.0 Hz, 1H, H8α), 2.52 (bd, *J* = 11.7 Hz, 1H, H6), 3.39 (s, 3H, OMOM), 3.6 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H3), 4.11 and 4.21 (ABquartet, *J* = 11.0 Hz, 2H, H1), 4.70 and 4.72 (ABquartet, *J* = 6.9 Hz, 2H, OMOM), 5.02 (dd, *J* = 6.4, 7.0 Hz, 1H, H14), 5.09 (dd, *J* = 5.5, 8.0 Hz, 2H, H18+22); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 16.0 (2C, C24+29), 17.6 (C28), 17.7 (C25), 17.9 (C26), 20.1 (C27), 21.1 (C8), 23.2 (C5), 25.7 (C30), 26.6 (2C, C16+20), 26.8 (C13), 32.5 (C4), 33.1 (C9), 36.6 (C12), 39.7 (2C, C17+21), 44.8 (C6), 44.9 (C11), 55.7 (OMOM), 63.7 (C3), 63.8 (C1), 81.1 (C10), 90.2 (OMOM), 124.2 (C18 or C22), 124.4 (C18 or C22), 124.9 (C14), 128.1 (C2), 131.3 (C23), 134.8 (C15 or C19), 134.9 (C15 or


Chemical Formula: $C_{30}H_{50}O_3$
Exact Mass: 458.3760
ppm
10.5
10
9.5
9
8.5
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0


ppm
190.727
163.470
135.362
135.027
133.100
131.253
124.373
124.140
124.082
75.211
63.262
47.357
45.241
39.699
37.990
37.183
32.092
27.162
26.776
26.572
26.362
25.693
23.314
20.049
17.773
17.685
16.078
16.027
11.889
OH
HO
O
Chemical Formula: $C_{30}H_{50}O_3$
Exact Mass: 458.3760
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

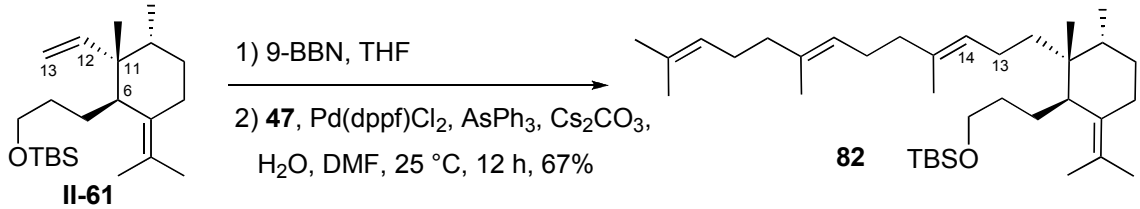
C19), 137.7 (C7); ESIMS (MeOH): 527.4 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{32}H_{56}O_4Na$ *m/z* 527.4076, found 527.4084.



Chemical Formula: $C_{30}H_{50}O_3$
Exact Mass: 458,38

The C10-MOM protected diol thus obtained (3.5 mg, 0.07 mmol) was subjected to HCl/*t*BuOH treatment at room temperature for 20 h (TLC monitoring) affording the desired triol, which was directly subjected to allylic oxidation as above to give the spectroscopically pure **81** (3 mg, 0.006 mmol, 88% two steps) as a colorless oil; IR (film): ν = 3427, 1651, 1456, 1379, 1260, 1091, 1023, 903, 797 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 1.08 (s, 3H), 1.13-1.20 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.23-1.33 (m, 2H), 1.34-1.43 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.75-1.87 (m, 5H), 1.80 (s, 3H), 1.89-1.99 (m, 6H), 2.02-2.10 (m, 4H), 2.59 (bt, J = 13.2 Hz, 1H), 2.80 (bd, J = 11.2 Hz, 1H), 3.23 (bd, J = 13.6 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.97 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.05-5.11 (m, 2H), 10.24 (s, 1H); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ = 11.9, 16.0, 16.1, 17.7, 17.8, 20.0, 23.3, 25.7, 26.4, 26.6, 26.8, 27.2, 32.1, 37.2, 38.0, 39.7 (2C), 45.2, 47.3, 63.3, 75.2, 124.1, 124.2, 124.4, 131.2, 133.1, 135.0, 135.4, 163.5, 190.7; ESIMS (MeOH): 481.3 ([M + Na]$^+$, 100); HRESIMS: calcd. for $C_{30}H_{50}O_3Na$ *m/z* 481.3658, found 481.3644.

Marneral synthesis

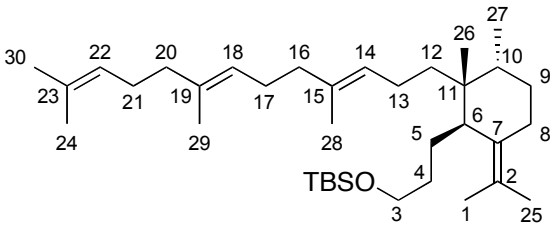


Chemical Formula: $C_{22}H_{42}OSi$
Molecular Weight: 350,65

Chemical Formula: $C_{36}H_{66}OSi$
Molecular Weight: 542,99

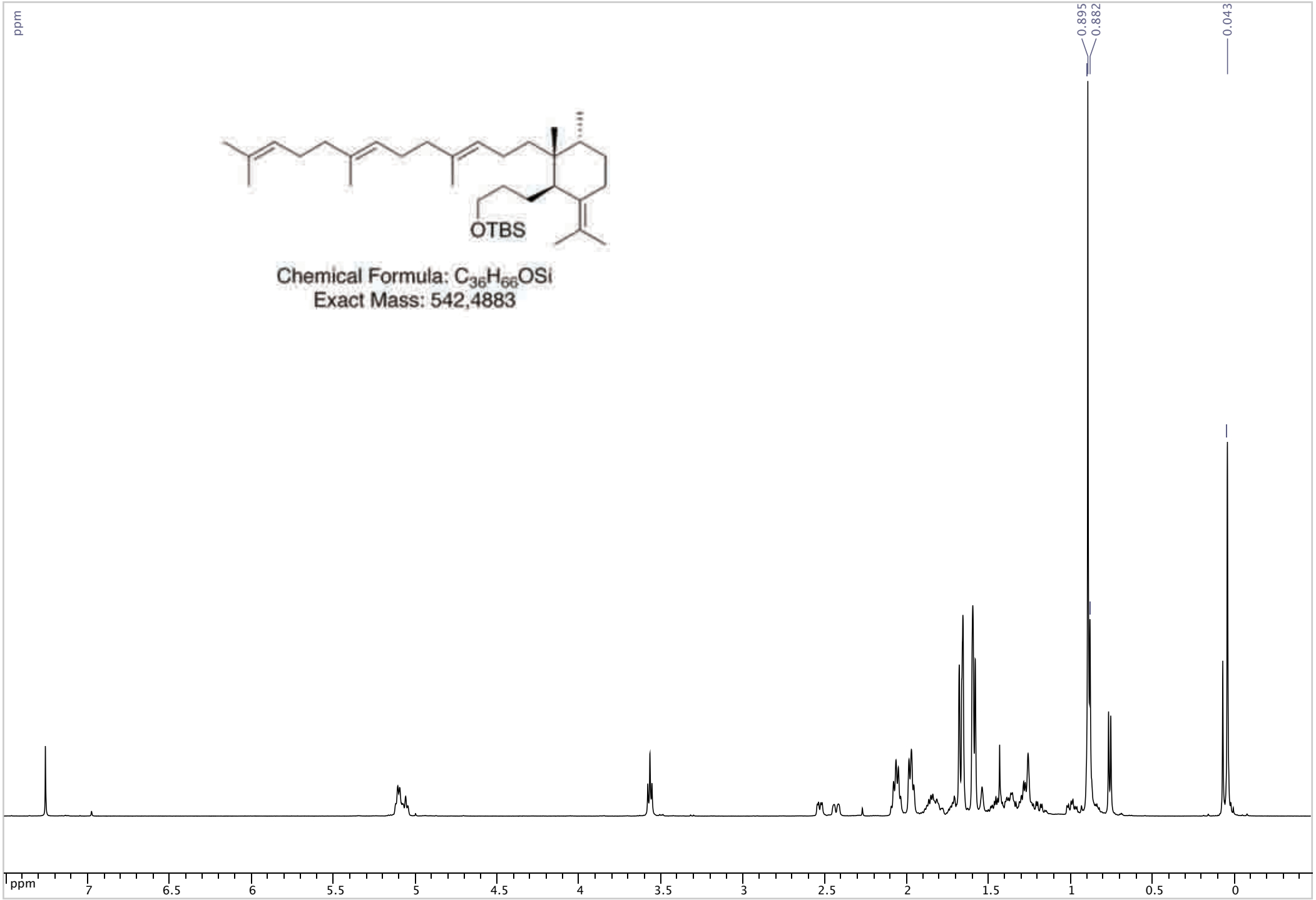
To the olefin **II-61** (150 mg, 0.42 mmol) was added a solution of 9-BBN (2.6 mL, 0.5M in

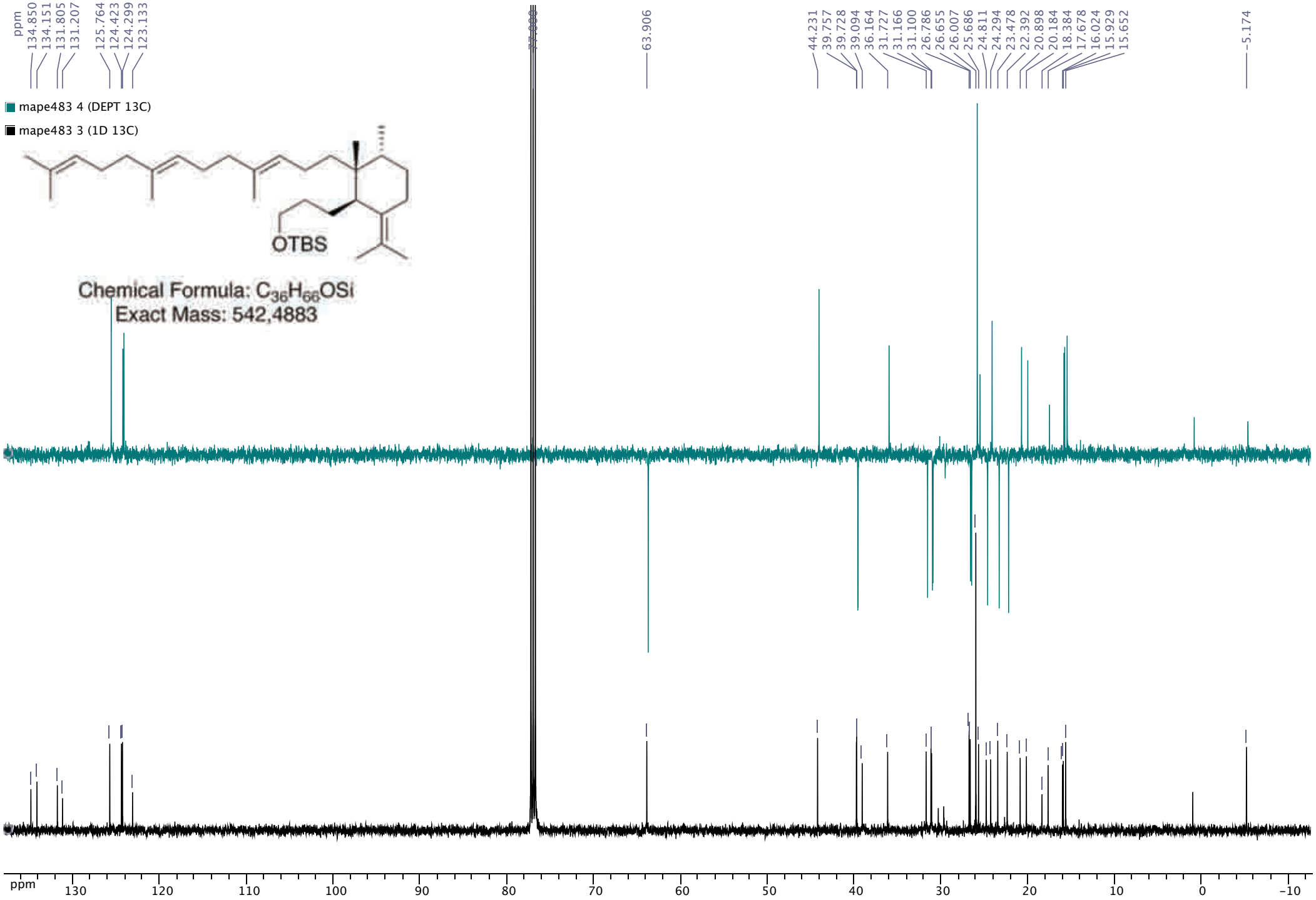
THF) and the solution was stirred at 25 °C for 2h. This solution was transferred by cannula to another flask containing a mixture of the vinyl iodide **47** (161 mg, 0.52 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (34 mg, 0.04 mmol), $AsPh_3$ (19 mg, 0.06 mmol), Cs_2CO_3 (410 mg, 1.26 mmol) and water (0.3 mL, 15.12 mmol) in DMF (6 mL). After 12 h, the brown reaction mixture was diluted with water and extracted three times with diethyl ether. The organic layer was worked-up as usually. The crude was purified by silica gel flash-chromatography (heptane:EtOAc, 99:1) yielding 157 mg (67%) of **82**.

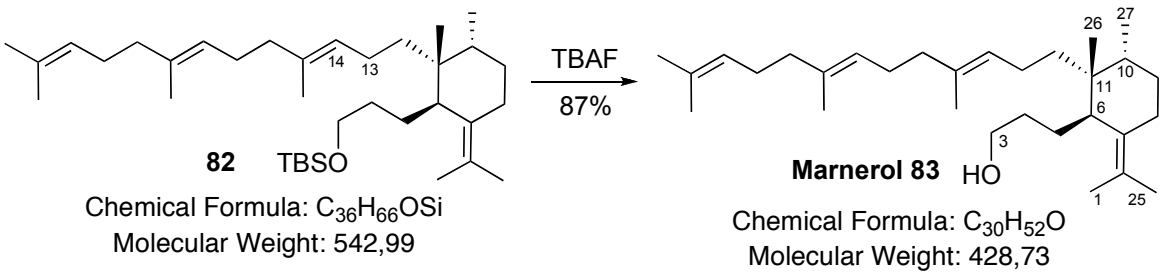


82: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 28 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1453, 1381, 1254, 1101, 1019, 774 cm-^{1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.04 (s, 6H, TBS), 0.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, Me-27), 0.88 (s, 3H, Me-26), 0.89 (s, 9H, TBS), 0.99 (td, *J* = 4.6, 12.3 Hz, 1H, H12), 1.19 (ddd, *J* = 5.3, 13.0, 26.1 Hz, 1H, H9), 1.24-1.41 (m, 4H, 2H5+H9+H12), 1.41-1.50 (m, 2H, 2H4), 1.58 (s, 3H, Me-28), 1.60 (s, 6H, Me-24+29), 1.66 (s, 6H, Me-1+25), 1.68 (s, 3H, Me-30), 1.69-1.76 (m, 1H, H10), 1.77-1.90 (m, 3H, H8+2H13), 1.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, H16+20), 2.06 (dd, *J* = 7.7, 14.5 Hz, 4H, H17+20), 2.43 (d, *J* =13.0 Hz, 1H, H8α), 2.53 (dd, *J* = 4.1, 11.1 Hz, 1H, H6), 3.57 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H3), 5.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H14), 5.10 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, H18+22); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = –5.2 (2C, TBS), 15.6 (C27), 15.9 (C28), 16.0 (C29), 17.7 (C24), 18.4 (TBS), 20.2 (C25), 20.9 (C1), 22.4 (C13), 23.5 (C5), 24.3 (C26), 24.8 (C8), 25.7 (C30), 26.0 (3C, TBS), 26.7 (C17 or C21), 26.8 (C17 or C21), 31.1 (C9), 31.2 (C4), 31.7 (C12), 36.2 (C10), 39.1 (C11), 39.7 (2C, C16+20), 44.2 (C6), 63.9 (C1), 123.1 (C2), 124.3 (C18), 124.4 (C22), 125.8 (C14), 131.2 (C23), 131.8 (C7), 134.1 (C15), 134.8 (C19); IE (50eV): 542.0, 220.0, 205.0, 105.0, 91.0, 77.0.

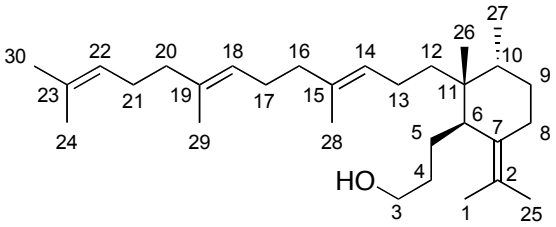
Chemical Formula: $C_{36}H_{66}OSi$
Exact Mass: 542,4883



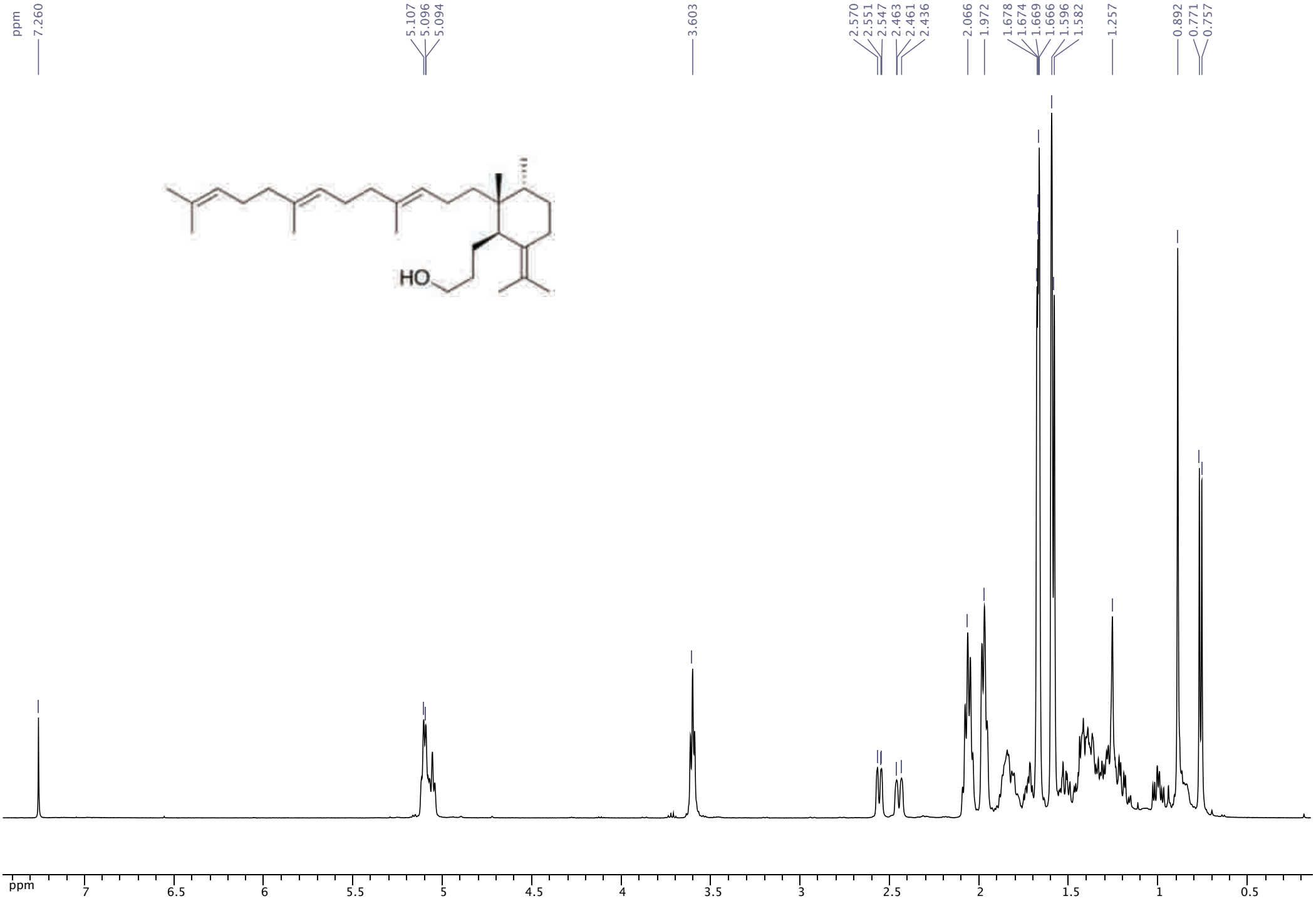

ppm
134.850
134.151
131.805
131.207
125.764
124.423
124.299
123.133
77.000
63.906
44.231
39.757
39.728
39.094
36.164
31.727
31.166
31.100
26.786
26.655
26.007
25.686
24.811
24.294
23.478
22.392
20.898
20.184
18.384
17.678
16.024
15.929
15.652
-5.174
mape483 4 (DEPT 13C)
mape483 3 (1D 13C)
OTBS
Chemical Formula: C36H66OSi
Exact Mass: 542,4883
ppm
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10

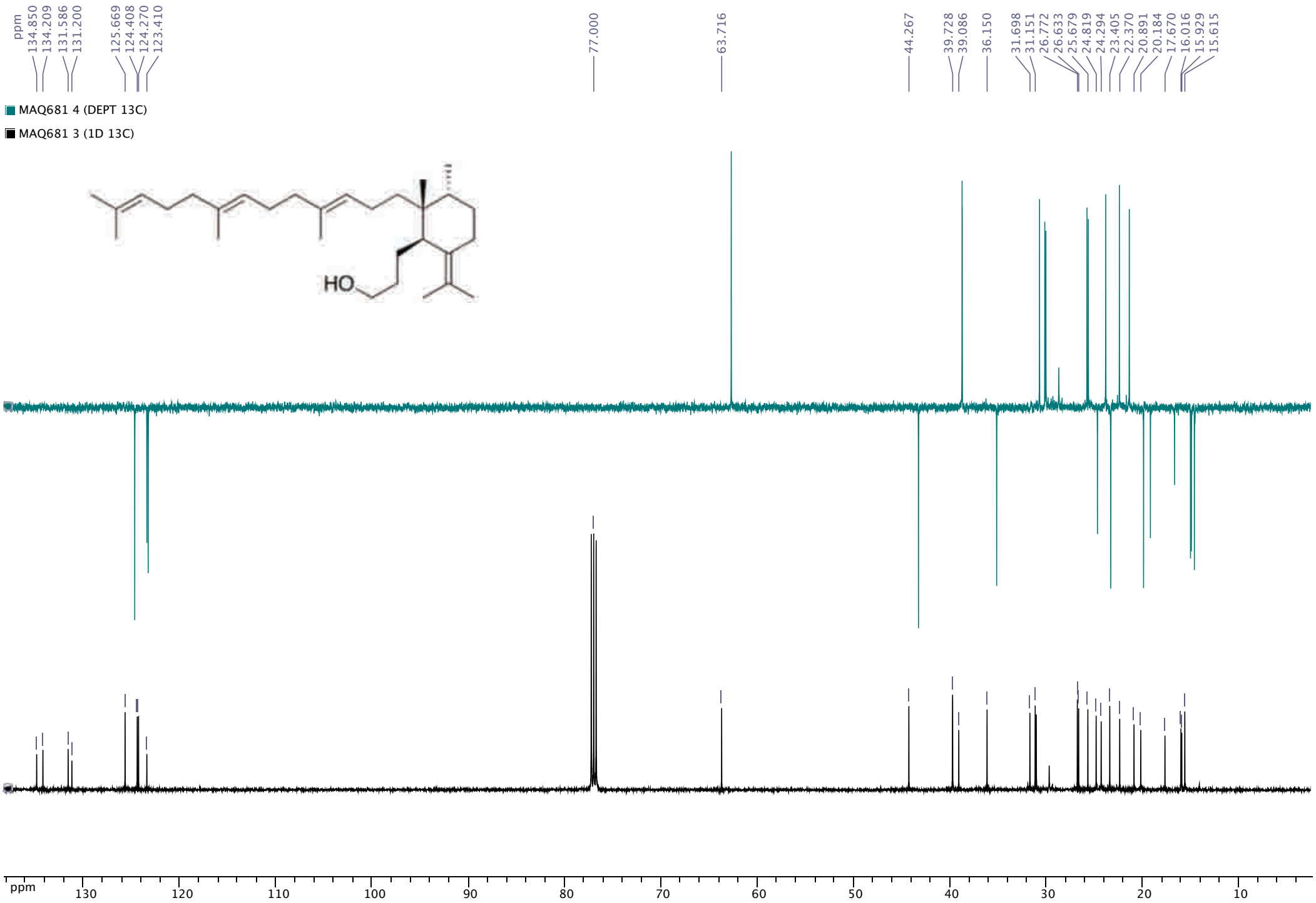


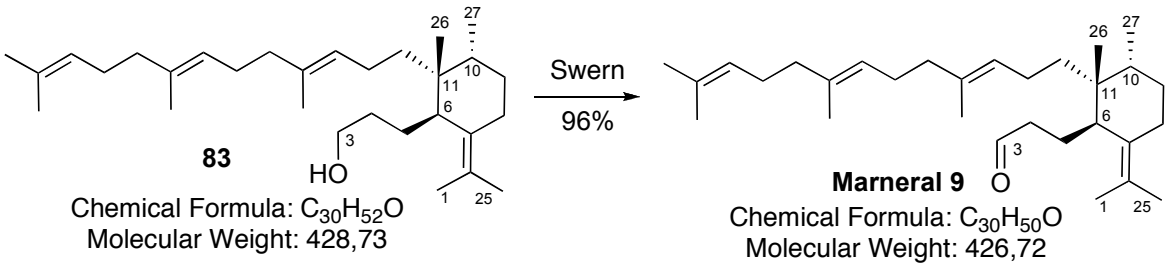
To a magnetically stirred solution of **82** (40 mg, 0.074 mmol) was added tetrabutylammonium fluoride (0.30 mL, 0.295 mmol). The reaction was stirred at 25 °C until TLC monitoring showed no starting material left (*ca*. 2 h). After dilution with diethyl ether, the mixture was worked-up as usual. The residue was purified by chromatography (heptane:EtOAc, 6:1) to give 27 mg of **83** (87%).



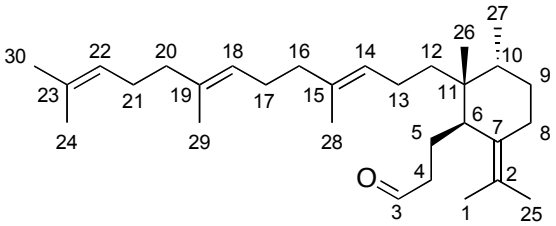
83: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 30 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 3314, 1453, 1379, 1261, 1056, 1019, 797 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, Me-27), 0.89 (s, 3H, Me-26), 1.00 (ddd, *J* = 5.3, 12.2, 13.7 Hz, 1H, H12), 1.20 (m, 1H, H9), 1.28 (m, 1H, H12), 1.33-1.48 (m, 4H, 2H4+H5+H9), 1.48-1.56 (m, 1H, H5), 1.58 (s, 3H, Me-28), 1.60 (s, 6H, Me-24+29), 1.66 (s, 3H, Me-25), 1.67 (s, 3H, Me-1), 1.68 (s, 3H, Me-30), 1.69-1.75 (m, 1H, H10), 1.77-1.90 (m, 3H, H8+2H13), 1.97 (qdd, *J* = 1.5, 5.6, 8.7 Hz, 4H, H16+20), 2.06 (dd, *J* = 7.7, 8.8 Hz, 4H, H17+20), 2.45 (dd, *J* = 4.3, 13.8 Hz, 1H, H8α), 2.56 (dd, *J* = 3.59, 11.64 Hz, 1H, H6), 3.60 (tdd, *J* = 1.5, 5.3, 6.4 Hz, 2H, H3), 5.06 (dd, *J* = 5.6, 8.9 Hz, 1H, H14), 5.10 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, H18+22); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 15.6 (C27), 15.9 (C28), 16.0 (C29), 17.7 (C24), 20.2 (C25), 20.9 (C1), 22.4 (C13), 23.4 (C5), 24.3 (C26), 24.8 (C8), 25.7 (C30), 26.6 (C17 or C21), 26.8 (C17 or C21), 31.0 (C9), 31.1 (C4), 31.7 (C12), 36.1 (C10), 39.1 (C11), 39.7 (C16+20), 44.3 (C6), 63.7 (C1), 123.4 (C2), 124.3 (C18), 124.4 (C22), 125.7 (C14), 131.2 (C23), 131.6 (C7), 134.2 (C15), 134.8 (C19); IE (50eV): 428.0, 314.0, 281.0, 207.0, 91.0, 69.0.


ppm
7.260
5.107
5.096
5.094
3.603
2.570
2.551
2.547
2.463
2.461
2.436
2.066
1.972
1.678
1.674
1.669
1.666
1.596
1.582
1.257
0.892
0.771
0.757
HO
ppm
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5

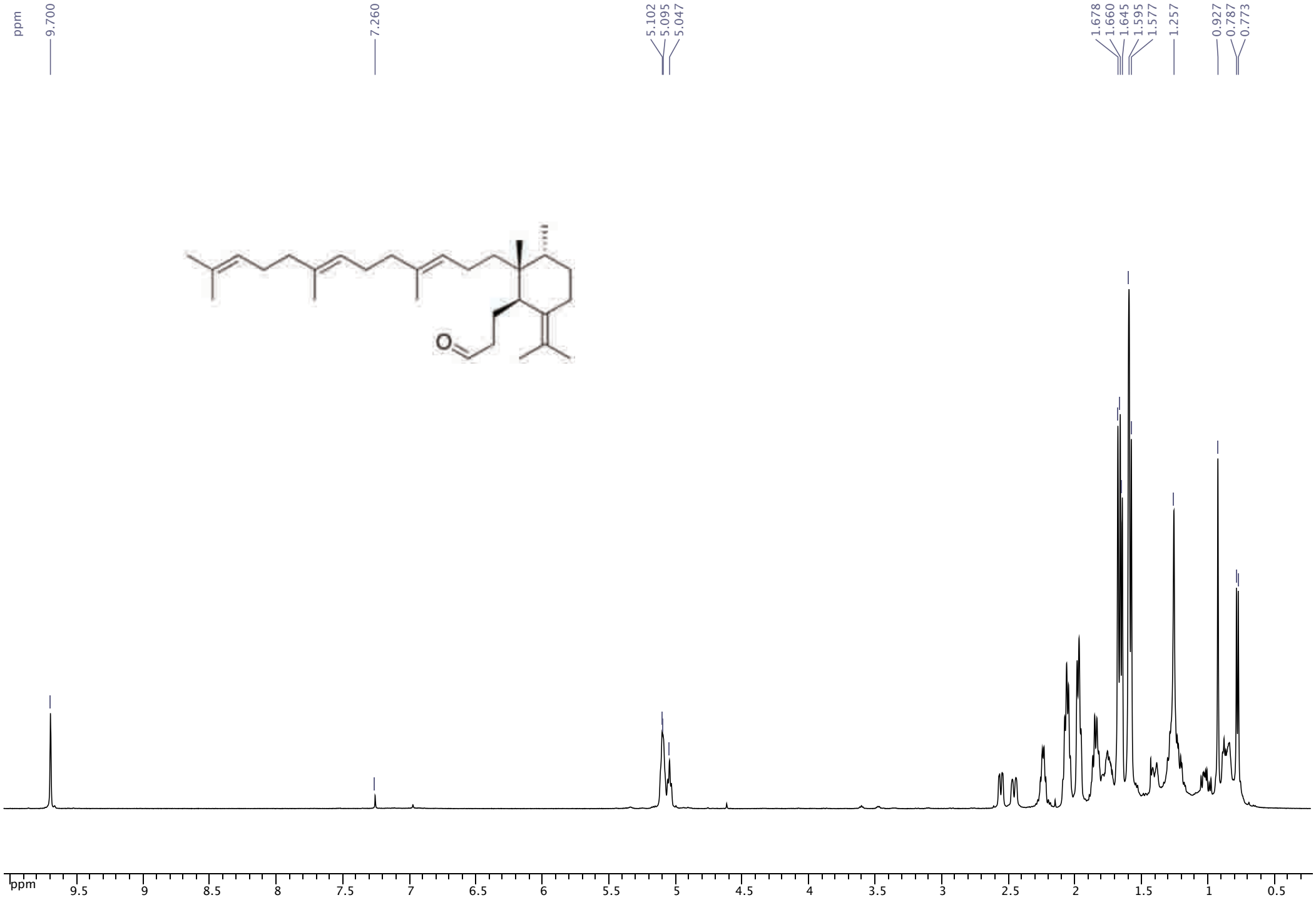

ppm
134.850
134.209
131.586
131.200
125.669
124.408
124.270
123.410
77.000
63.716
44.267
39.728
39.086
36.150
31.698
31.151
26.772
26.633
25.679
24.819
24.294
23.405
22.370
20.891
20.184
17.670
16.016
15.929
15.615
MAQ681 4 (DEPT 13C)
MAQ681 3 (1D 13C)
HO
ppm
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

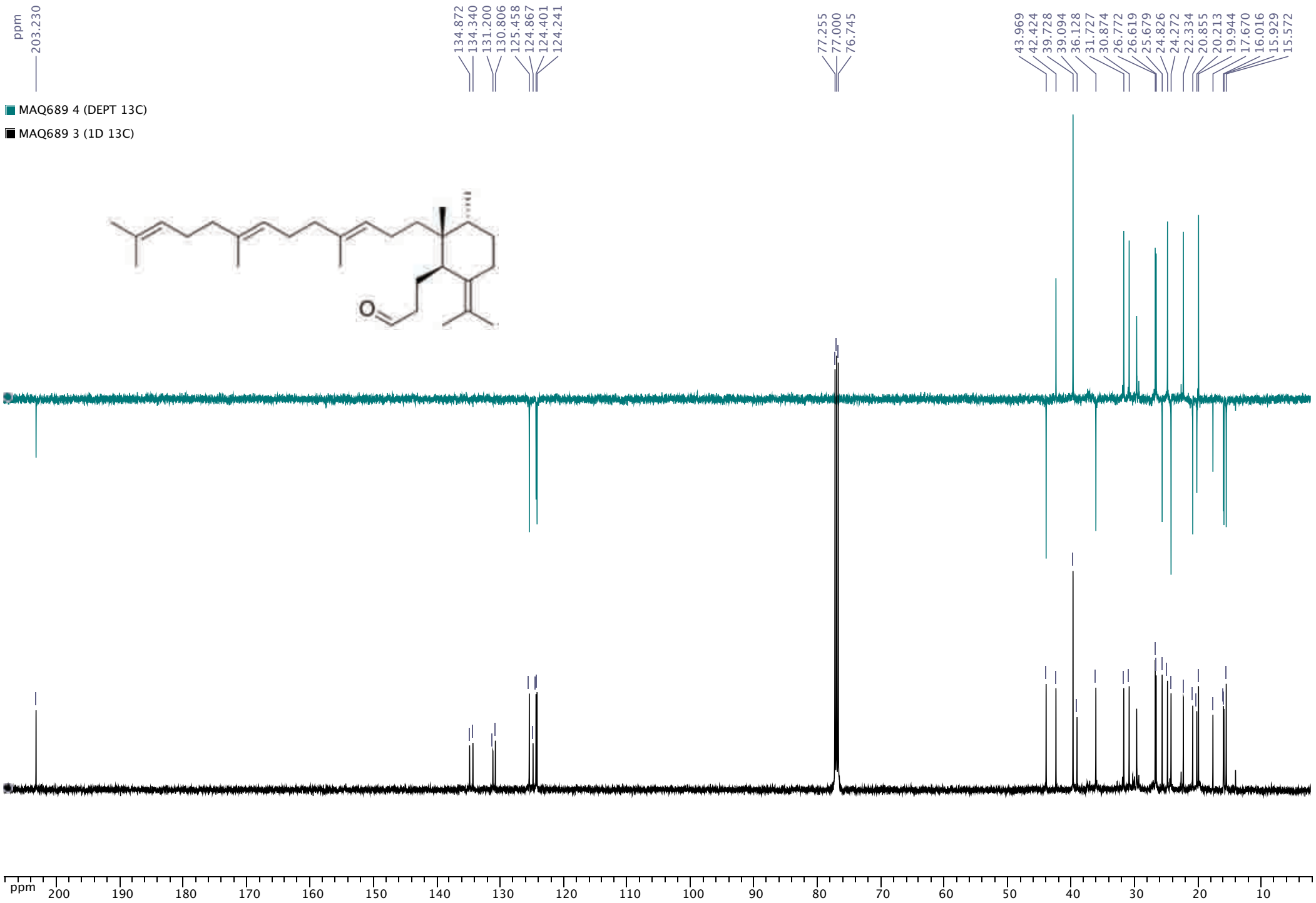


Oxalyl chloride (0.094 mL, 2.0 M in CH_2Cl_2, 0.189 mmol) was added to a solution of dry DMSO (0.027 mL, 0.378 mmol) in dry (3 mL) at –60 °C, under argon. The mixture was stirred for 30 min and a solution of **83** (27 mg, 0.063 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was added. Upon 30 min additional stirring at –60 °C, Et_3N (0.084 mL, 0.63 mmol) was added, and the mixture was allowed to warm up to 0 °C, poured into ice cold water and diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was then washed with brine (3x) and dried ($MgSO_4$). The crude marneral **9** (25 mg, 96%) was directly characterized without any further purification.

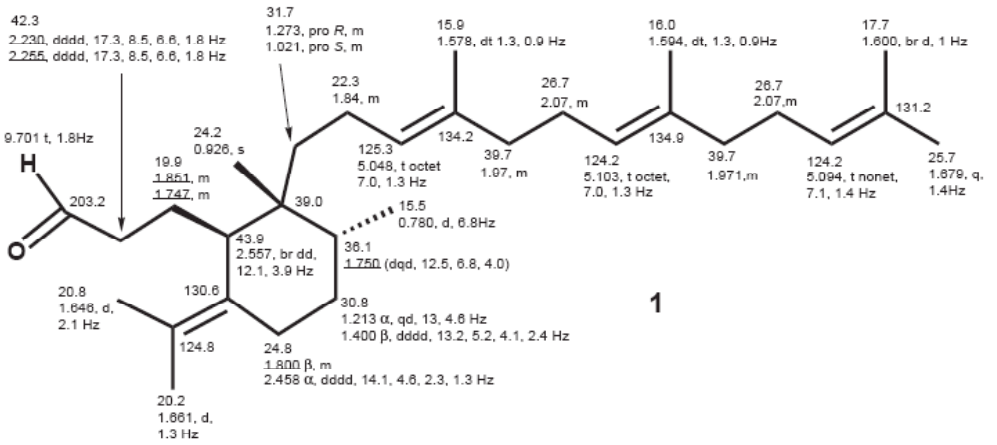


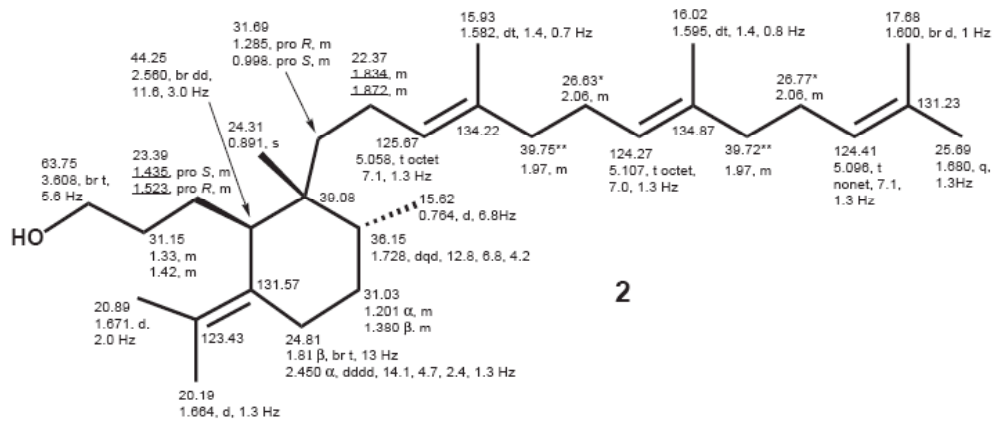
Colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ = 25 (*c* 1.0, $CHCl_3$); IR (film): ν = 1726, 1450, 1376, 1260, 1018, 802 cm^{-1}; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ = 0.78 (d, *J* = 6.98 Hz, 3H, Me-27), 0.93 (s, 3H, Me-26), 0.98-1.05 (m, 1H, H12), 1.17-1.31 (m, 2H, H9+H12), 1.37-1.43 (m, 1H, H9), 1.58 (s, 3H, Me-28), 1.60 (s, 6H, Me-24+29), 1.64 (s, 3H, Me-1), 1.66 (s, 3H, Me-25), 1.68 (s, 3H, Me-30), 1.72-1.80 (m, 3H, H8+10+13), 1.81-1.87 (m, 3H, 2H5+13), 1.97 (tt, *J* = 2.09, 6.74 Hz, 4H, H16+20), 2.06 (q, *J* = 8.17 Hz, 4H, H17+21), 2.24 (q, *J* = 6.84 Hz, 2H, H4), 2.46 (dd, *J* = 4.6, 12.67 Hz, 1H, H8eq), 2.56 (td, *J* = 2.8, 11.4 Hz, 1H, H6), 5.05 (dd, *J* = 5.5, 8.1 Hz, 1H, H14), 5.08-5.12 (m, 2H, H18+22), 9.70 (t, *J* = 1.6Hz, 1H, H3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ = 15.6 (C27), 15.9 (C28), 16.0 (C29), 17.7 (C24), 19.9 (C5), 20.2 (C25), 20.8 (C1), 22.3 (C13), 24.3 (C26), 24.8 (C8), 25.7 (C30), 26.6 (C17 or 21), 26.8 (17 or 21), 30.9 (C9), 31.7 (C12), 36.1 (C10), 39.1 (C11), 39.7 (2C, C16+20), 42.4 (C4), 44.0 (C6), 124.2 (C18 or C22), 124.4 (C18 or C22), 124.9 (C2), 125.4 (C14), 130.8 (C7), 131.2 (C23), 134.3 (C15), 134.9 (C19), 202.2 (C3); IE (50eV): 426.0, 207.0, 191.0, 136.0, 95.0, 69.0.


ppm
9.700
7.260
5.102
5.095
5.047
1.678
1.660
1.645
1.595
1.577
1.257
0.927
0.787
0.773
O
ppm
9.5
9
8.5
8
7.5
7
6.5
6
5.5
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5


ppm
203.230
134.872
134.340
131.200
130.806
125.458
124.867
124.401
124.241
77.255
77.000
76.745
43.969
42.424
39.728
39.094
36.128
31.727
30.874
26.772
26.619
25.679
24.826
24.272
22.334
20.855
20.213
19.944
17.670
16.016
15.929
15.572
MAQ689 4 (DEPT 13C)
MAQ689 3 (1D 13C)
O
ppm
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

The following NMR shifts were extracted form the Supporting Information section of the Matsuda *et al.* paper describing for the first time the Marneral.[7]





Carbon	Chem. Shift
18	134.87
14	134.23
5	131.57
22	131.23
13	125.67
21	124.41
17	124.27
4	123.43
3	63.75
10	44.25
15	39.75
19	39.72
9	39.08
8	36.15
11	31.69
2	31.15
7	31.03
20	26.77
16	26.63
29	25.69
6	24.81
25	24.31
1	23.39
12	22.37
23	20.89
24	20.19
30	17.68
28	16.02
27	15.93
26	15.62

CIBLOTHEQUE CELLULAIRE-ICSN

PROTOCOLE POUR LE TEST DE CYTOTOXICITE

Les cellules cancéreuses humaines KB (carcinome buccal) sont entretenues dans des flacons de cultures de 75 cm^2 en milieu DMEM contenant 10% de sérum de veau fœtal, des antibiotiques (pénicilline et streptomycine) un antifongique (fungizone) et cultivées à 37°C dans un incubateur à 95% air-5% CO2 en atmosphère humide .

Les repiquages se font 2 fois par semaine, afin d'entretenir le stock et de préparer les plaques de criblage. Les cellules adhérentes sont isolées par utilisation de trypsine (enzyme permettant de décoller et de dissocier les cellules). Après élimination du milieu de culture et rinçage du tapis cellulaire au PBS (tampon phosphate isotonique de pH=7), 2 ml de trypsine sont déposés sur les cellules et la digestion est réalisée pendant 10 minutes à l'étuve: les cellules sont alors récupérées et centrifugées (1000 tours/minute).

Le culot cellulaire est repris dans 2 ml de milieu de culture et les cellules sont comptées en utilisant le Vi-Cell XR (Beckman Coulter).

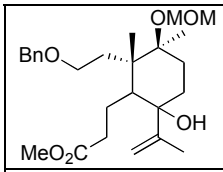
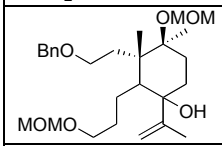
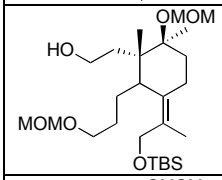
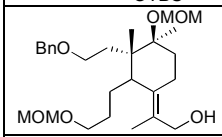
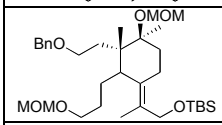
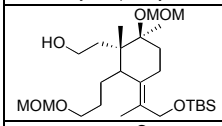
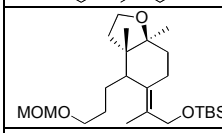
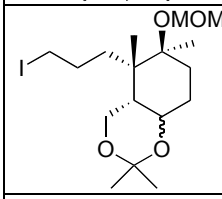
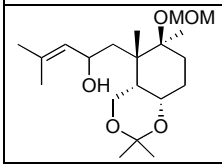
Les cellules peuvent ainsi être distribuées dans les plaques 96 puits à une densité convenable, 500 à 800 cellules/puits/200 µl de milieu.

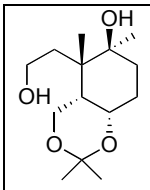
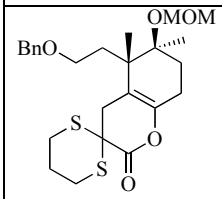
Les produits à tester (molécules chimiquement définies, extraits bruts de plantes ou d'animaux marins, fractions de purification) ou leurs différentes dilutions pour les IC_{50} sont déposés après 24 h dans les puits (si les produits sont en solution dans du DMSO, on doit tenir compte de la toxicité de ce solvant qui ne doit pas dépasser 1% dans le milieu de culture).

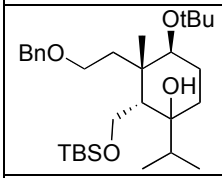
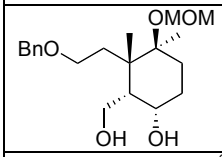
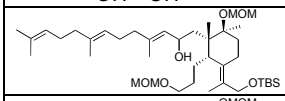
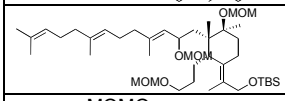
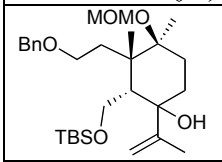
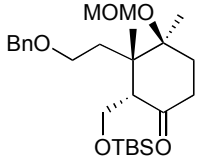
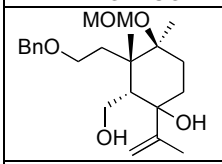
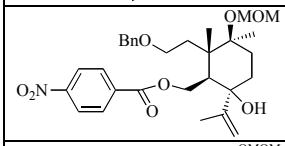
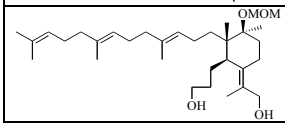
Au bout de 72 h de contact, la prolifération cellulaire en présence des molécules à tester est évaluée par rapport aux cultures témoins non traitées (recevant le même volume de DMSO).

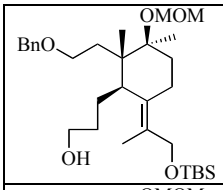
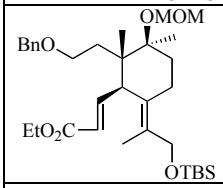
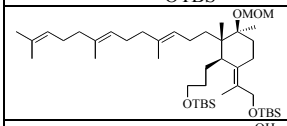
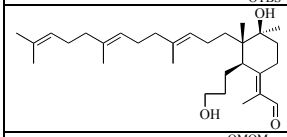
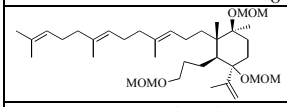
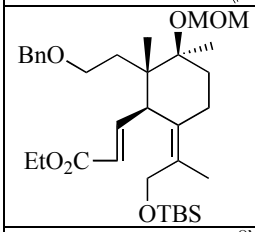
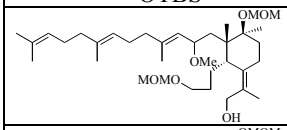
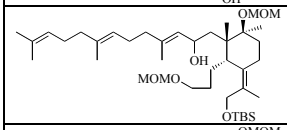
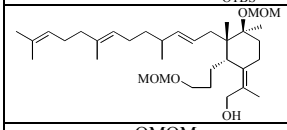
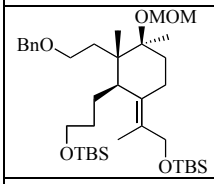
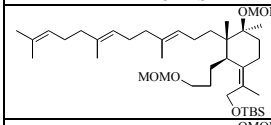
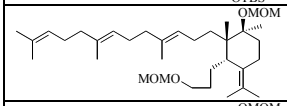
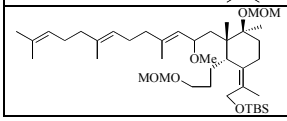
Pour cela, on ajoute 40 µl de MTS (réactif Proméga) qui se fixe sur les mitochondries des cellules vivantes et est réduit en un dérivé formazan coloré qui absorbe à 490 nm. Après 2 heures d'incubation, la densité optique de chaque puits est mesurée au spectrophotomètre. On calcule le pourcentage de cellules vivantes par rapport au contrôle et les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition de la croissance cellulaire.

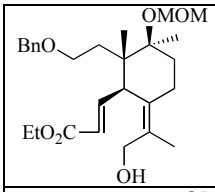
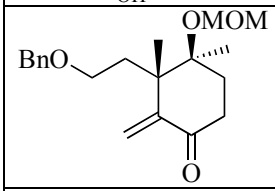
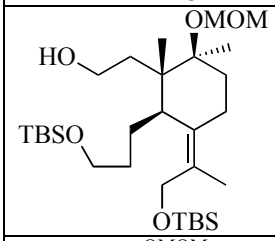
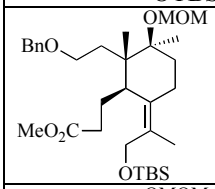
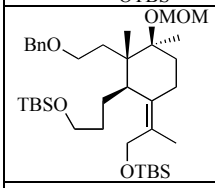
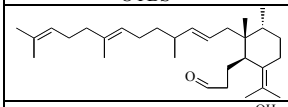
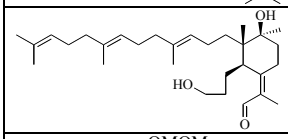
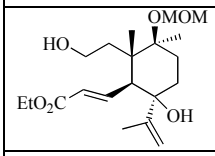
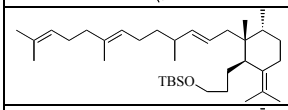
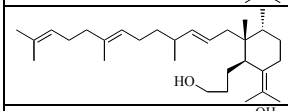
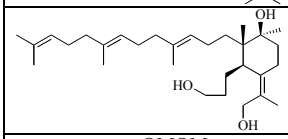
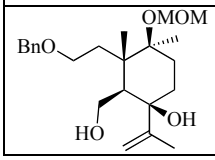
Concentration 10 µM

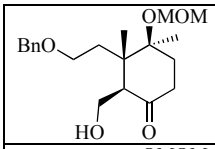
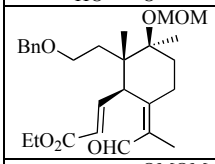
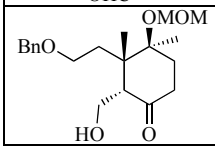
IRIDAL	Valeurs	%Inhibition	Valeurs	%Inhibition	Valeurs	%Inhibition	Moyenne
	1,071	-2,364	0,983	-2,748	0,955	2,893	-0,7
	0,892	14,807	1,016	-6,101	1,289	-31,009	-7,4
	0,986	5,806	0,964	-0,721	1,097	-11,552	-2,2
	1,078	-2,995	0,971	-1,41	1,059	-7,679	-4,0
	1,116	-6,636	1,027	-7,25	1,204	-22,419	-12,1
	0,835	20,244	0,723	24,499	0,801	18,527	21,1
	0,902	13,804	0,898	6,164	0,911	7,376	9,1
	0,651	37,769	0,645	32,627	0,812	17,419	29,3
	0,706	32,551	0,66	31,091	0,626	36,317	33,3

	0,723	30,937	0,687	28,249	0,669	31,986	30,4
	1.379	2.577	1.57	-15.399	1.506	-7.43	-6.8

	Valeurs	%Inhibition	Valeurs	%Inhibition	Valeurs	%Inhibition	Moyenne
	0,808	22,757	0,645	32,585	0,884	10,131	21,8
	0,695	33,583	0,696	27,288	0,697	29,18	30,0
	0,951	9,112	0,921	3,824	1,016	-3,318	3,2
	0,965	7,793	0,856	10,614	1,129	-14,795	1,2
	0,664	36,574	0,827	13,571	0,842	14,43	21,5
	0,744	28,939	0,725	24,259	0,758	22,919	25,4
	0,88	15,954	0,698	27,048	1,536	-56,127	-4,4
	0.57	59.751	0.707	48.007	0.673	52.026	53.3
	1.078	23.858	0.766	43.706	0.848	39.508	35.7

	0.051	96.407	0.066	95.115	0.09	93.615	95.0
	1.023	27.744	1.144	15.925	1.144	18.425	20.7
	1.492	-5.4	1.34	1.494	1.431	-2.066	-2.0
	1.308	7.608	1.284	5.582	1.313	6.378	6.5
	1.422	-0.447	1.488	-9.378	1.383	1.336	-2.8
	1.006	28.938	1.161	14.676	1	28.667	24.1
	0.257	81.838	0.259	80.941	0.426	69.628	77.5
	1.664	-17.581	1.454	-6.894	1.578	-12.551	-12.3
	1.725	-21.891	1.304	4.156	1.238	11.692	-2.0
	1.761	-24.406	1.351	0.656	1.328	5.294	-6.2
	1.647	-16.401	1.691	-24.316	1.084	22.676	-6.0
	1.514	-7.004	1.235	9.243	1.501	-7.052	-1.6
	1.635	-15.518	1.379	-1.402	1.577	-12.508	-9.8

	1.594	-12.621	1.443	-6.107	1.58	-12.679	-10.5
	1.622	-14.599	1.592	-17.053	1.233	12.091	-6.5
	1.932	-36.503	1.728	-27.051	1.987	-41.694	-35.1
	1.981	-39.979	1.479	-8.724	1.264	9.852	-13.0
	1.675	-18.33	1.81	-33.079	1.381	1.471	-16.6
	1.579	-11.568	1.347	0.965	1.135	19.081	2.8
	1.214	14.193	1.292	5.001	1.386	1.172	6.8
	0.826	41.621	0.634	53.359	0.954	31.977	42.3
	1.951	-37.824	2.016	-48.172	1.946	-38.82	-41.6
	1.79	-26.47	1.947	-43.121	1.676	-19.534	-29.7
	-0.001	100.074	-0.003	100.21	0.003	99.806	100.0
	1.497	-5.746	1.482	-8.923	1.127	19.638	1.7

	1.345	4.937	1.352	0.627	1.223	12.776	6.1
	1.046	26.119	1.611	-18.465	1.493	-6.474	0.4
	1.577	-11.392	1.338	1.656	1.515	-8.058	-5.9

Conclusion générale

1 Conclusion Générale

Chapitre 1. Réaction « domino » des diols insaturés, dérivés de la cétone de Hajos-Parrish

Au cours de ce travail, nous avons étudié l'optimisation de la réaction « domino » initiée par le tétraacétate de plomb, découverte au laboratoire, et plus précisément son accélération par micro-ondes.

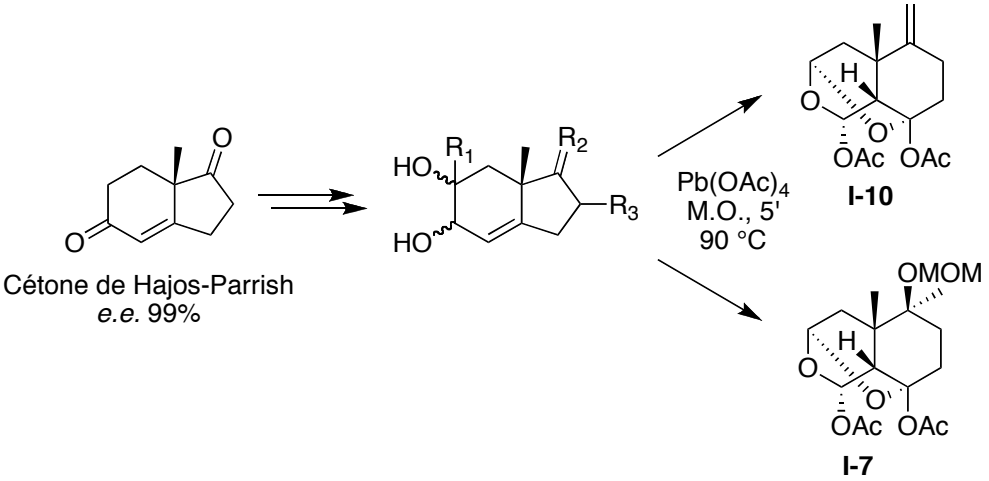


Schéma 1 : Produits « domino » utilisés dans la synthèse totale

Nous avons prouvé la compatibilité fonctionnelle (substitution variée en position R_1, R_2 ou R_3) de cette méthodologie, que nous avons ensuite utilisée pour la synthèse totale de produits naturels contenant un cycle à six chaînons tétra- ou penta-substitué, avec un ou deux centres quaternaires adjacents. Les composés « domino » tricycliques **I-7** et **I-10** ont été ainsi synthétisés en quantité multi-grammes dans la synthèse des Iridals, de l'acide Galbanique et de nombreux analogues (Diverted Total Synthesis).

Chapitre 2. La Synthèse totale de l'acide ent-galbanique et de ses analogues

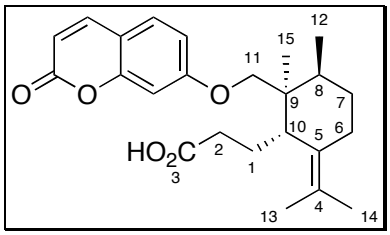


Figure 1 : Structure confirmée de l'acide Galbanique

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse de l'acide Galbanique, produit naturel qui présente une activité anti-microbienne. La controverse sur sa structure nous a menés à cibler synthétiquement toutes les combinaisons stéréochimiques possibles (quatre paires d'énantiomères). La réaction domino nous a donné accès à seulement deux d'entre elles, *via* le produit « domino » **I-10** (Schéma 1) qui est élaboré pour générer les composés homologues avec la configuration absolue 8(*R*), 9(*R*), 10(*S*) et 8(*R*), 9(*R*), 10(*S*), mais les deux ne présentent pas la configuration relative de la molécule naturelle (Figure 2).

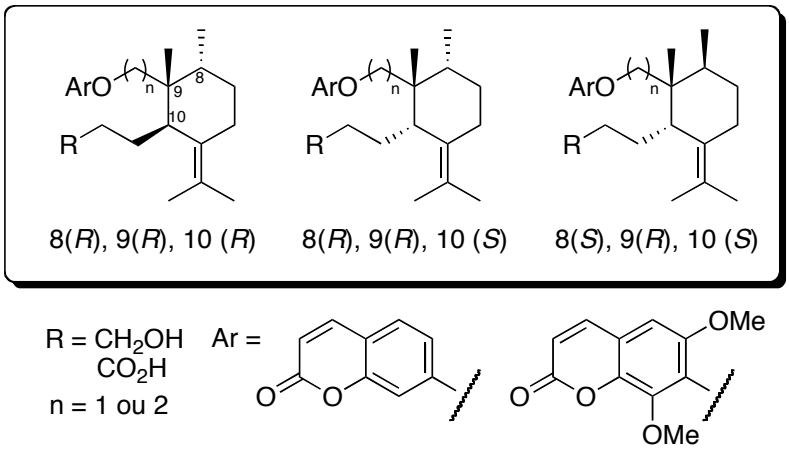


Figure 2 : Trois structures isomères synthétisées

Dans le but de clarifier la structure de l'acide Galbanique, nous avons eu recours à un terpène naturel, la (*R*)-pulégone, commercialement disponible, ce qui a permis l'obtention d'un cyclohexane avec la configuration 8(*R*), 9(*R*), 10(*S*) et aussi un accès plus directe au noyau cyclohexane-isopropylidène (Schéma 2). Après avoir fonctionnalisé ce cyclohexane, nous

avons obtenu un résultat stéréochimique différent de la chimie de produits « domino ». Ainsi, nous avons synthétisé pour la première fois l'énantiomère de l'acide galbanique, ce qui met fin aux doutes sur la structure mais aussi sur la configuration absolue de ce produit naturel.

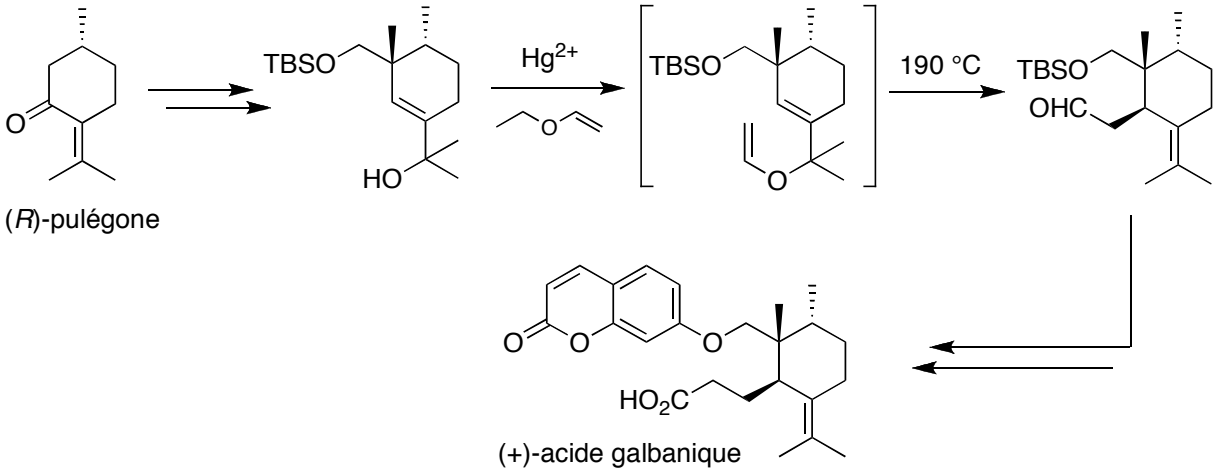


Schéma 2 : Synthèse de l'acide Galbanique épimère

En plus de l'énantiomère de l'acide Galbanique, nous avons synthétisé une série d'analogues, afin de tester l'activité biologique de ces types de structures (Figure 2).

Chapitre 3. La synthèse totale de l'Iridal, la molécule mère de la famille, et du marneral, un précurseur biogénétique

En partant de l'intermédiaire synthétique **I-7** (Schéma 1) nous avons élaboré le cycle B commun à un très grand nombre de représentants de cette famille, qui contient les deux centres quaternaires C10 et C11 avec les bonnes configurations. Le dernier centre stéréogénique en C6 a été installé par une simple épimérisation, suivie du motif formyle-oléfine de la partie sud du squelette Iridal. Finalement, la construction de la chaîne latérale homo-farnésyle a été achevée *via* une réaction de couplage Suzuki-Miyaura (Schéma 3).

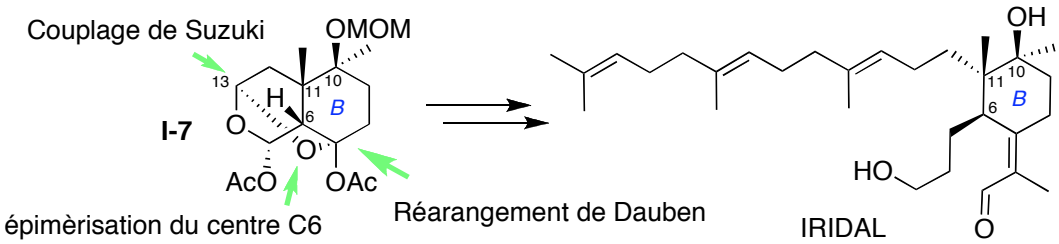


Schéma 3 : Synthèse de l'Iridal

La ressemblance structurale entre l'acide Galbanique et les 10-désoxyiridals (degré d'oxygénation en C3 et oxygénation en C1 et C10), nous a fait penser à un chemin biogénétique similaire, au départ du farnésyle pyrophosphate. La synthèse du Marneral, qui n'avait, à ce jour, jamais été isolé, ni synthétisé, mais seulement caractérisé par voie de biosynthèse après modification génétique des bactéries qui surexpriment le gène cyclisant d'oxydosqualène, a donc été réussie au cours de ce travail et le chemin biogénétique proposé par Marner vérifié en grande partie.

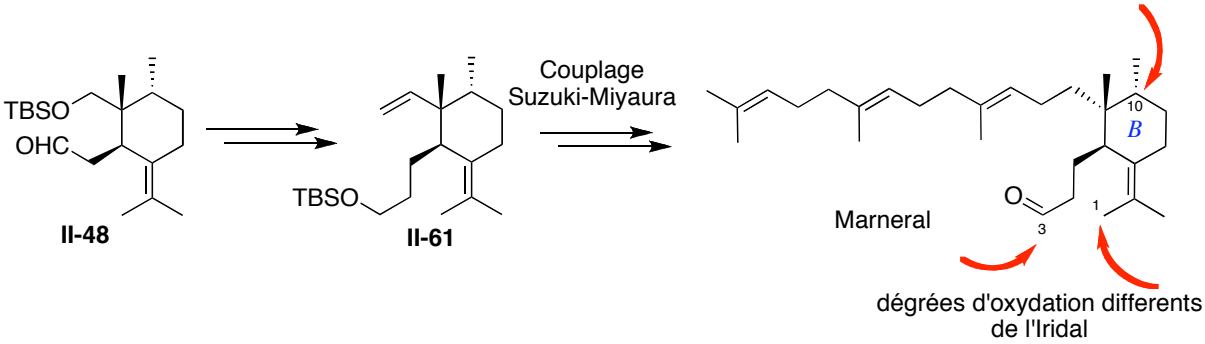


Schéma 4 : Synthèse du Marneral

Nous avons utilisé l'intermédiaire **II-62** de la synthèse de l'acide *ent*-Galbanique pour obtenir d'une manière efficace le Marneral et l'équivalent réduit en C3, le Marnerol (Schéma 4).

2 PERSPECTIVES

Pour optimiser la synthèse de l'acide galbanique, surtout la dernière étape d'installation de l'éther de coumarine, il est nécessaire de prendre en compte l'encombrement stérique autour du centre C11, qui était dans notre cas le centre électrophile (attaqué par un phénolate moyennement nucléophile dérivé de la 7-hydroxicoumarine). Dans cette optique, les centres réactifs devraient se déplacer sur la partie aromatique, la coumarine. Ainsi, l'hydroxyle en C11 deviendrait le nucléophile et le partenaire aromatique, la 7-bromocoumarine.[74] Pour effectuer ce couplage, il faudrait néanmoins faire appel aux catalyseurs de palladium ou nickel (Schéma 5).[75]

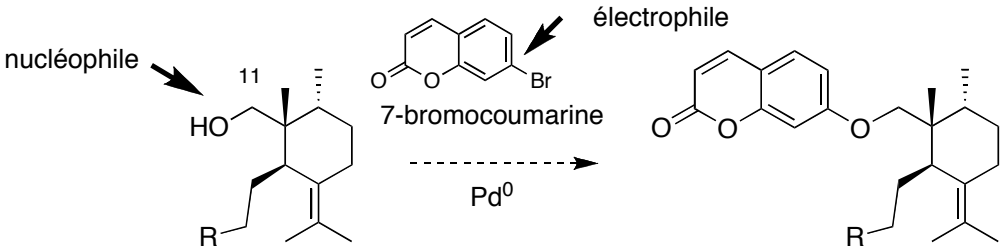
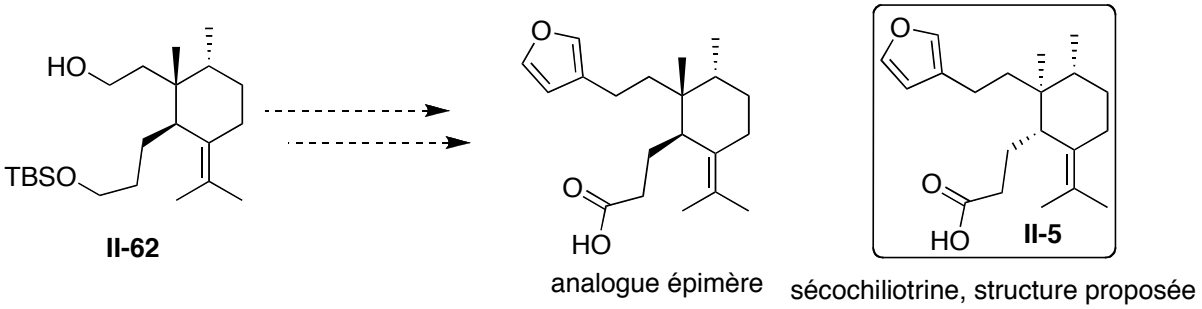


Schéma 5 : Possible optimisation de la formation de l'éther de coumarine

Dans la continuité de ce travail, l'étude d'autres terpènes comme, par exemple, la sécochiliotrine **II-5** pourrait être envisagée. Une approche possible aurait comme molécule de départ l'intermédiaire avancé **II-62**, déjà employé dans la synthèse de l'homologue de l'acide galbanique (Schéma 6).



[74] Thompson, A.; Kabalka, G.; Akula, M.; Huffman, J. *Synthesis* **2005**, 547-550.

[75] Mann, G.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5413-5418 ; Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3395-3396 ; Munday, R. H.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2754-5.

Schéma 6 : Synthèse d'un épimère de Sécochiliotrine

Dans le cas de la famille des Iridals, pour laquelle le cyclohexane central B a été synthétisé avec la bonne configuration absolue (intermédiaire avancé **II-77**), il devient envisageable de développer la synthèse de plusieurs membres de cette famille, surtout des Iridals bicycliques, tels que le α-Irigermanal **II-3**. En effet, le cycle irone peut être obtenu à partir des Irones commerciales, et couplé *via* la même réaction de Suzuki-Miyaura employée pour la synthèse de l'Iridal (Schéma 7).

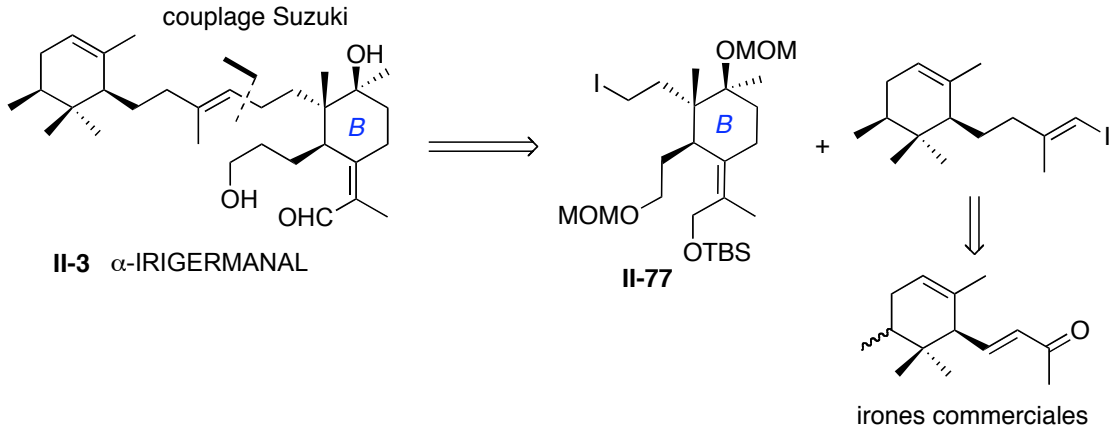
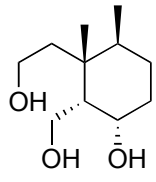


Schéma 7 : Rétrosynthèse du α-Irigermanal

Annexe. Données cristallographiques

X-Ray data and results for II-8



8

Chemical Formula: $C_{11}H_{22}O_3$
Exact Mass: 202,16

Table 1. Crystal data and structure refinement for **andrei061.**

Identification code	Andrei061 / SI-179B
Empirical formula	C11 H22 O3
Formula weight	202.29
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71073 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 212121
Unit cell dimensions	a = 6.450(3) A alpha = 90 deg.
	b = 8.044(4) A beta = 90 deg.
	c = 23.322(9) A gamma = 90 deg.
Volume	1210.0(9) A^3
Z, Calculated density	4, 1.110 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.079 mm^-1
F(000)	448
Crystal size	0.45 x 0.40 x 0.25 mm
Theta range for data collection	2.68 to 28.58 deg.
Limiting indices	-8<=h<=8, -10<=k<=10, -30<=l<=31
Reflections collected / unique	8704 / 2822 [R(int) = 0.0320]
Completeness to theta = 28.58	98.0 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2822 / 0 / 133
Goodness-of-fit on F^2	1.021
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0458, wR2 = 0.1016
R indices (all data)	R1 = 0.0735, wR2 = 0.1184
Extinction coefficient	.041(6)

Largest diff. peak and hole 0.219 and -0.169 e.A^-3

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for andrei061.
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	4146(3)	4945(3)	740(1)	56(1)
C(2)	2217(3)	4903(2)	1140(1)	43(1)
C(3)	2566(3)	6169(2)	1636(1)	43(1)
C(4)	2958(3)	7913(2)	1402(1)	54(1)
C(5)	4873(4)	7953(3)	1028(1)	68(1)
C(6)	4699(4)	6695(3)	548(1)	67(1)
C(7)	4278(3)	5687(3)	2060(1)	51(1)
C(8)	3996(5)	3802(4)	217(1)	91(1)
C(9)	238(3)	5376(3)	807(1)	56(1)
C(10)	1935(3)	3124(2)	1372(1)	52(1)
C(11)	75(4)	2817(2)	1750(1)	63(1)
O(12)	-7(3)	1113(2)	1884(1)	87(1)
O(13)	3393(2)	5039(2)	2566(1)	76(1)
O(14)	3194(3)	9064(2)	1864(1)	77(1)

Table 3. Bond lengths [A] and angles [deg] for andrei061.

C(1)-C(6)	1.519(3)
C(1)-C(8)	1.532(3)
C(1)-C(2)	1.554(3)
C(1)-H(1)	.9800
C(2)-C(10)	1.541(3)
C(2)-C(9)	1.541(3)
C(2)-C(3)	1.558(3)
C(3)-C(4)	1.526(3)
C(3)-C(7)	1.533(2)
C(3)-H(3)	.9800
C(4)-O(14)	1.430(2)
C(4)-C(5)	1.513(3)
C(4)-H(4)	.9800
C(5)-C(6)	1.512(3)
C(5)-H(5A)	.9700
C(5)-H(5B)	.9700
C(6)-H(6A)	.9700
C(6)-H(6B)	.9700
C(7)-O(13)	1.411(2)
C(7)-H(7A)	.9700
C(7)-H(7B)	.9700
C(8)-H(8A)	.9600
C(8)-H(8B)	.9600
C(8)-H(8C)	.9600
C(9)-H(9A)	.9600
C(9)-H(9B)	.9600
C(9)-H(9C)	.9600
C(10)-C(11)	1.508(3)
C(10)-H(10A)	.9700
C(10)-H(10B)	.9700
C(11)-O(12)	1.407(3)
C(11)-H(11A)	.9700

C(11)-H(11B)	.9700
O(12)-H(12)	.8200
O(13)-H(13)	.8200
O(14)-H(14)	.8200

C(6)-C(1)-C(8)	109.6(2)
C(6)-C(1)-C(2)	112.63(18)
C(8)-C(1)-C(2)	114.46(18)
C(6)-C(1)-H(1)	106.5
C(8)-C(1)-H(1)	106.5
C(2)-C(1)-H(1)	106.5
C(10)-C(2)-C(9)	107.96(16)
C(10)-C(2)-C(1)	109.01(15)
C(9)-C(2)-C(1)	110.87(16)
C(10)-C(2)-C(3)	111.30(15)
C(9)-C(2)-C(3)	109.37(15)
C(1)-C(2)-C(3)	108.35(15)
C(4)-C(3)-C(7)	110.14(16)
C(4)-C(3)-C(2)	111.07(15)
C(7)-C(3)-C(2)	114.69(15)
C(4)-C(3)-H(3)	106.8
C(7)-C(3)-H(3)	106.8
C(2)-C(3)-H(3)	106.8
O(14)-C(4)-C(5)	109.49(18)
O(14)-C(4)-C(3)	110.08(17)
C(5)-C(4)-C(3)	111.18(17)
O(14)-C(4)-H(4)	108.7
C(5)-C(4)-H(4)	108.7
C(3)-C(4)-H(4)	108.7
C(6)-C(5)-C(4)	110.54(19)
C(6)-C(5)-H(5A)	109.5
C(4)-C(5)-H(5A)	109.5
C(6)-C(5)-H(5B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5B)	109.5
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.1
C(5)-C(6)-C(1)	114.82(18)

C(5)-C(6)-H(6A)	108.6
C(1)-C(6)-H(6A)	108.6
C(5)-C(6)-H(6B)	108.6
C(1)-C(6)-H(6B)	108.6
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.5
O(13)-C(7)-C(3)	110.02(16)
O(13)-C(7)-H(7A)	109.7
C(3)-C(7)-H(7A)	109.7
O(13)-C(7)-H(7B)	109.7
C(3)-C(7)-H(7B)	109.7
H(7A)-C(7)-H(7B)	108.2
C(1)-C(8)-H(8A)	109.5
C(1)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(1)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
C(2)-C(9)-H(9A)	109.5
C(2)-C(9)-H(9B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.5
C(2)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9C)	109.5
H(9B)-C(9)-H(9C)	109.5
C(11)-C(10)-C(2)	116.81(16)
C(11)-C(10)-H(10A)	108.1
C(2)-C(10)-H(10A)	108.1
C(11)-C(10)-H(10B)	108.1
C(2)-C(10)-H(10B)	108.1
H(10A)-C(10)-H(10B)	107.3
O(12)-C(11)-C(10)	108.58(17)
O(12)-C(11)-H(11A)	110.0
C(10)-C(11)-H(11A)	110.0
O(12)-C(11)-H(11B)	110.0
C(10)-C(11)-H(11B)	110.0
H(11A)-C(11)-H(11B)	108.4
C(11)-O(12)-H(12)	109.5

C(7)-O(13)-H(13)	109.5
C(4)-O(14)-H(14)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for andrei061.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
-2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	43(1)	67(1)	57(1)	-2(1)	5(1)	0(1)
C(2)	35(1)	42(1)	51(1)	-2(1)	0(1)	0(1)
C(3)	33(1)	44(1)	52(1)	-2(1)	-5(1)	5(1)
C(4)	48(1)	40(1)	75(1)	0(1)	-17(1)	1(1)
C(5)	57(1)	55(1)	91(2)	23(1)	-7(1)	-12(1)
C(6)	50(1)	85(2)	66(1)	21(1)	3(1)	-7(1)
C(7)	44(1)	55(1)	55(1)	2(1)	-9(1)	5(1)
C(8)	81(2)	118(2)	74(2)	-29(2)	25(1)	-6(2)
C(9)	45(1)	65(1)	59(1)	-3(1)	-9(1)	-5(1)
C(10)	44(1)	41(1)	72(1)	-5(1)	8(1)	1(1)
C(11)	58(1)	42(1)	90(2)	1(1)	19(1)	2(1)
O(12)	68(1)	45(1)	146(2)	14(1)	43(1)	2(1)
O(13)	59(1)	108(1)	60(1)	22(1)	2(1)	31(1)
O(14)	64(1)	52(1)	116(1)	-25(1)	-31(1)	4(1)

Table 5. Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for andrei061.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	5318	4544	969	62
H(3)	1269	6219	1854	48
H(4)	1760	8249	1171	61
H(5A)	5041	9057	867	76
H(5B)	6087	7709	1259	76
H(6A)	6010	6655	345	75
H(6B)	3652	7074	280	75
H(7A)	5178	4861	1887	58
H(7B)	5109	6657	2151	58
H(8A)	2794	4092	-4	104
H(8B)	3885	2668	342	104
H(8C)	5216	3929	-15	104
H(9A)	-158	4472	562	65
H(9B)	500	6347	580	65
H(9C)	-861	5603	1074	65
H(10A)	1854	2372	1048	58
H(10B)	3169	2831	1588	58
H(11A)	188	3467	2099	71
H(11B)	-1181	3148	1552	71
H(12)	-1091	910	2053	100
H(13)	4317	4726	2782	87
H(14)	2190	9688	1874	89

Table 6. Torsion angles [deg] for andrei061.

C(8)-C(1)-C(2)-C(10)	60.8(2)
C(8)-C(1)-C(2)-C(9)	-57.9(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-51.8(2)
C(8)-C(1)-C(2)-C(3)	-177.9(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	57.16(19)
C(10)-C(2)-C(3)-C(7)	51.3(2)
C(9)-C(2)-C(3)-C(7)	170.53(16)
C(7)-C(3)-C(4)-O(14)	-54.0(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-60.7(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	55.9(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-51.5(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	50.8(3)
C(4)-C(3)-C(7)-O(13)	131.78(18)
C(2)-C(3)-C(7)-O(13)	-102.06(19)
C(9)-C(2)-C(10)-C(11)	-56.9(2)
C(1)-C(2)-C(10)-C(11)	-177.38(18)
C(3)-C(2)-C(10)-C(11)	63.2(2)
C(2)-C(10)-C(11)-O(12)	175.7(2)

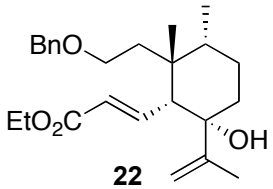
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for andrei061 [A and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(12)-H(12)...O(13)#1	.82	1.87	2.677(3)	169.3
O(13)-H(13)...O(14)#2	.82	1.88	2.689(3)	167.7
O(14)-H(14)...O(12)#3	.82	1.82	2.643(3)	179.9

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x,y-1/2,-z+1/2 #2 -x+1,y-1/2,-z+1/2 #3 x,y+1,z

X-Ray data and results for II-22



Chemical Formula: $C_{25}H_{36}O_4$
Exact Mass: 400,26

Table 1. Crystal data and structure refinement for juan061.

Identification code	juan / JMC-469D
Empirical formula	C25 H36 O4
Formula weight	400.54
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71073 A
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21
Unit cell dimensions	a = 8.380(3) A alpha = 90 deg.
	b = 12.872(4) A beta = 92.14(2) deg.
	c = 10.805(5) A gamma = 90 deg.
Volume	1164.7(8) A^3
Z, Calculated density	2, 1.142 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.076 mm^-1
F(000)	436
Crystal size	0.55 x 0.55 x 0.36 mm
Theta range for data collection	2.46 to 27.52 deg.
Limiting indices	-10<=h<=10, -16<=k<=16, -13<=l<=13
Reflections collected / unique	10531 / 4916 [R(int) = 0.0360]
Completeness to theta = 27.52	98.1 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4916 / 1 / 266
Goodness-of-fit on F^2	1.046
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0504, wR2 = 0.1082
R indices (all data)	R1 = 0.0899, wR2 = 0.1285
Largest diff. peak and hole	0.130 and -0.126 e.A^-3

Table 2. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for juan061.
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1484(3)	4356(2)	8766(2)	56(1)
C(2)	1972(3)	5251(2)	8306(2)	63(1)
C(3)	2919(3)	5279(2)	7192(3)	70(1)
C(4)	-1926(3)	3881(2)	8741(2)	65(1)
C(5)	-841(2)	3510(2)	9816(2)	54(1)
C(6)	-1731(3)	3531(2)	11020(2)	69(1)
C(7)	-662(3)	3269(2)	12126(2)	76(1)
C(8)	803(3)	3970(2)	12251(2)	68(1)
C(9)	1819(3)	3941(2)	11076(2)	60(1)
C(10)	657(2)	4221(2)	9956(2)	54(1)
C(11)	2704(3)	2883(2)	11006(2)	66(1)
C(12)	1724(4)	3723(3)	13473(2)	94(1)
C(13)	-2384(3)	3248(3)	7834(3)	84(1)
C(14)	-2499(4)	4986(3)	8757(3)	95(1)
C(15)	3082(3)	4806(2)	11190(3)	79(1)
C(16)	3687(3)	2620(2)	9905(2)	70(1)
C(17)	4312(5)	6379(3)	5845(3)	116(1)
C(18)	4311(4)	7468(3)	5512(3)	112(1)
O(19)	-431(2)	2447(1)	9642(2)	63(1)
O(20)	3344(3)	4543(2)	6610(2)	100(1)
O(21)	3291(3)	6250(2)	6896(2)	97(1)
O(22)	2716(2)	2122(1)	8948(1)	61(1)
C(1')	3610(3)	1915(2)	7883(2)	73(1)
C(2')	2591(3)	1433(2)	6872(2)	62(1)
C(3')	1295(4)	1939(3)	6361(3)	96(1)
C(4')	429(4)	1523(4)	5369(3)	111(1)
C(5')	852(4)	600(3)	4870(3)	99(1)
C(6')	2124(5)	98(3)	5370(3)	100(1)
C(7')	2981(3)	500(2)	6366(3)	80(1)

Table 3. Bond lengths [A] and angles [deg] for juan061.

C(1)-C(2)	1.325(3)
C(1)-C(10)	1.493(3)
C(1)-H(1)	.9300
C(2)-C(3)	1.467(4)
C(2)-H(2)	.9300
C(3)-O(20)	1.198(3)
C(3)-O(21)	1.331(3)
C(4)-C(13)	1.321(4)
C(4)-C(14)	1.501(4)
C(4)-C(5)	1.525(3)
C(5)-O(19)	1.425(3)
C(5)-C(6)	1.523(3)
C(5)-C(10)	1.557(3)
C(6)-C(7)	1.505(4)
C(6)-H(6A)	.9700
C(6)-H(6B)	.9700
C(7)-C(8)	1.526(4)
C(7)-H(7A)	.9700
C(7)-H(7B)	.9700
C(8)-C(12)	1.537(4)
C(8)-C(9)	1.556(3)
C(8)-H(8)	.9800
C(9)-C(15)	1.539(3)
C(9)-C(11)	1.553(4)
C(9)-C(10)	1.567(3)
C(10)-H(10)	.9800
C(11)-C(16)	1.510(4)
C(11)-H(11A)	.9700
C(11)-H(11B)	.9700
C(12)-H(12A)	.9600
C(12)-H(12B)	.9600
C(12)-H(12C)	.9600

C(13)-H(13A)	.9300
C(13)-H(13B)	.9300
C(14)-H(14A)	.9600
C(14)-H(14B)	.9600
C(14)-H(14C)	.9600
C(15)-H(15A)	.9600
C(15)-H(15B)	.9600
C(15)-H(15C)	.9600
C(16)-O(22)	1.442(3)
C(16)-H(16A)	.9700
C(16)-H(16B)	.9700
C(17)-C(18)	1.447(6)
C(17)-O(21)	1.457(3)
C(17)-H(17A)	.9700
C(17)-H(17B)	.9700
C(18)-H(18A)	.9600
C(18)-H(18B)	.9600
C(18)-H(18C)	.9600
O(19)-HOH	.8200
O(22)-C(1')	1.421(3)
C(1')-C(2')	1.496(4)
C(1')-H(1'1)	.9700
C(1')-H(1'2)	.9700
C(2')-C(7')	1.365(4)
C(2')-C(3')	1.365(4)
C(3')-C(4')	1.379(5)
C(3')-H(3')	.9300
C(4')-C(5')	1.358(5)
C(4')-H(4')	.9300
C(5')-C(6')	1.343(5)
C(5')-H(5')	.9300
C(6')-C(7')	1.372(4)
C(6')-H(6')	.9300
C(7')-H(7')	.9300

C(2)-C(1)-C(10)	125.7(2)

C(2)-C(1)-H(1)	117.1
C(10)-C(1)-H(1)	117.1
C(1)-C(2)-C(3)	120.9(2)
C(1)-C(2)-H(2)	119.6
C(3)-C(2)-H(2)	119.6
O(20)-C(3)-O(21)	122.7(3)
O(20)-C(3)-C(2)	126.3(2)
O(21)-C(3)-C(2)	111.0(3)
C(13)-C(4)-C(14)	120.6(3)
C(13)-C(4)-C(5)	121.3(3)
C(14)-C(4)-C(5)	118.0(2)
O(19)-C(5)-C(6)	104.96(18)
O(19)-C(5)-C(4)	109.92(19)
C(6)-C(5)-C(4)	110.37(19)
O(19)-C(5)-C(10)	112.30(17)
C(6)-C(5)-C(10)	109.02(18)
C(4)-C(5)-C(10)	110.15(18)
C(7)-C(6)-C(5)	112.2(2)
C(7)-C(6)-H(6A)	109.2
C(5)-C(6)-H(6A)	109.2
C(7)-C(6)-H(6B)	109.2
C(5)-C(6)-H(6B)	109.2
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.9
C(6)-C(7)-C(8)	113.0(2)
C(6)-C(7)-H(7A)	109.0
C(8)-C(7)-H(7A)	109.0
C(6)-C(7)-H(7B)	109.0
C(8)-C(7)-H(7B)	109.0
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.8
C(7)-C(8)-C(12)	109.3(2)
C(7)-C(8)-C(9)	112.11(19)
C(12)-C(8)-C(9)	115.1(2)
C(7)-C(8)-H(8)	106.6
C(12)-C(8)-H(8)	106.6
C(9)-C(8)-H(8)	106.6
C(15)-C(9)-C(11)	108.1(2)

C(15)-C(9)-C(8)	108.2(2)
C(11)-C(9)-C(8)	109.8(2)
C(15)-C(9)-C(10)	107.5(2)
C(11)-C(9)-C(10)	116.61(19)
C(8)-C(9)-C(10)	106.39(18)
C(1)-C(10)-C(5)	112.57(17)
C(1)-C(10)-C(9)	113.40(18)
C(5)-C(10)-C(9)	114.50(18)
C(1)-C(10)-H(10)	105.1
C(5)-C(10)-H(10)	105.1
C(9)-C(10)-H(10)	105.1
C(16)-C(11)-C(9)	120.7(2)
C(16)-C(11)-H(11A)	107.2
C(9)-C(11)-H(11A)	107.2
C(16)-C(11)-H(11B)	107.2
C(9)-C(11)-H(11B)	107.2
H(11A)-C(11)-H(11B)	106.8
C(8)-C(12)-H(12A)	109.5
C(8)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(8)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(4)-C(13)-H(13A)	120.0
C(4)-C(13)-H(13B)	120.0
H(13A)-C(13)-H(13B)	120.0
C(4)-C(14)-H(14A)	109.5
C(4)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(4)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(9)-C(15)-H(15A)	109.5
C(9)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(9)-C(15)-H(15C)	109.5

H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
O(22)-C(16)-C(11)	110.75(19)
O(22)-C(16)-H(16A)	109.5
C(11)-C(16)-H(16A)	109.5
O(22)-C(16)-H(16B)	109.5
C(11)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	108.1
C(18)-C(17)-O(21)	108.0(3)
C(18)-C(17)-H(17A)	110.1
O(21)-C(17)-H(17A)	110.1
C(18)-C(17)-H(17B)	110.1
O(21)-C(17)-H(17B)	110.1
H(17A)-C(17)-H(17B)	108.4
C(17)-C(18)-H(18A)	109.5
C(17)-C(18)-H(18B)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
C(17)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(5)-O(19)-HOH	109.5
C(3)-O(21)-C(17)	116.4(3)
C(1')-O(22)-C(16)	111.34(18)
O(22)-C(1')-C(2')	111.43(19)
O(22)-C(1')-H(1'1)	109.3
C(2')-C(1')-H(1'1)	109.3
O(22)-C(1')-H(1'2)	109.3
C(2')-C(1')-H(1'2)	109.3
H(1'1)-C(1')-H(1'2)	108.0
C(7')-C(2')-C(3')	117.2(3)
C(7')-C(2')-C(1')	121.2(2)
C(3')-C(2')-C(1')	121.4(3)
C(2')-C(3')-C(4')	121.1(3)
C(2')-C(3')-H(3')	119.5
C(4')-C(3')-H(3')	119.5
C(5')-C(4')-C(3')	120.7(3)

C(5')-C(4')-H(4')	119.6
C(3')-C(4')-H(4')	119.6
C(6')-C(5')-C(4')	118.4(3)
C(6')-C(5')-H(5')	120.8
C(4')-C(5')-H(5')	120.8
C(5')-C(6')-C(7')	121.2(3)
C(5')-C(6')-H(6')	119.4
C(7')-C(6')-H(6')	119.4
C(2')-C(7')-C(6')	121.3(3)
C(2')-C(7')-H(7')	119.3
C(6')-C(7')-H(7')	119.3

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for juan061.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
-2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	52(1)	54(1)	62(1)	1(1)	0(1)	-4(1)
C(2)	63(1)	52(1)	74(2)	5(1)	9(1)	-2(1)
C(3)	63(1)	63(2)	83(2)	15(1)	8(1)	0(1)
C(4)	50(1)	74(2)	70(2)	4(1)	-1(1)	-6(1)
C(5)	51(1)	51(1)	60(1)	1(1)	1(1)	-8(1)
C(6)	59(1)	78(2)	69(2)	2(1)	8(1)	-11(1)
C(7)	78(2)	87(2)	63(2)	5(1)	13(1)	-11(2)
C(8)	77(2)	72(2)	56(1)	-7(1)	-2(1)	-1(1)
C(9)	58(1)	58(1)	64(1)	-5(1)	-6(1)	-8(1)
C(10)	52(1)	49(1)	59(1)	2(1)	0(1)	-5(1)
C(11)	65(1)	70(2)	64(1)	-1(1)	-9(1)	2(1)

C(12)	101(2)	118(3)	62(2)	-8(2)	-7(1)	1(2)
C(13)	76(2)	100(2)	76(2)	1(2)	-11(1)	-12(2)
C(14)	80(2)	97(2)	107(2)	6(2)	-13(2)	22(2)
C(15)	78(2)	76(2)	82(2)	-10(1)	-15(1)	-22(1)
C(16)	57(1)	78(2)	75(2)	-8(1)	-12(1)	4(1)
C(17)	128(3)	104(3)	121(3)	33(2)	70(2)	12(2)
C(18)	105(2)	121(3)	111(3)	34(2)	24(2)	-24(2)
O(19)	60(1)	53(1)	76(1)	-1(1)	3(1)	-12(1)
O(20)	128(2)	79(2)	97(2)	-1(1)	39(1)	-1(1)
O(21)	114(2)	70(1)	110(2)	23(1)	54(1)	1(1)
O(22)	55(1)	62(1)	66(1)	-5(1)	-2(1)	2(1)
C(1')	52(1)	86(2)	81(2)	-14(1)	4(1)	9(1)
C(2')	56(1)	68(2)	62(1)	2(1)	6(1)	2(1)
C(3')	88(2)	89(2)	111(2)	-12(2)	-25(2)	20(2)
C(4')	94(2)	127(3)	110(3)	5(2)	-33(2)	6(2)
C(5')	106(2)	111(3)	77(2)	-3(2)	-12(2)	-24(2)
C(6')	132(3)	80(2)	88(2)	-19(2)	0(2)	-1(2)
C(7')	82(2)	81(2)	77(2)	-8(2)	-2(1)	12(2)

Table 5. Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for juan061.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	1673	3760	8307	62
H(2)	1712	5869	8696	70
H(6A)	-2183	4216	11132	77
H(6B)	-2605	3037	10965	77
H(7A)	-313	2553	12060	85
H(7B)	-1269	3328	12870	85
H(8)	405	4683	12324	76
H(10)	239	4911	10150	60

H(11A)	3405	2833	11738	74
H(11B)	1907	2342	11073	74
H(12A)	1025	3800	14151	108
H(12B)	2607	4194	13580	108
H(12C)	2114	3023	13451	108
H(13A)	-3067	3485	7197	94
H(13B)	-2022	2565	7831	94
H(14A)	-1615	5446	8644	110
H(14B)	-2963	5130	9538	110
H(14C)	-3287	5089	8101	110
H(15A)	3745	4696	11922	91
H(15B)	2559	5468	11244	91
H(15C)	3729	4796	10476	91
H(16A)	4148	3251	9580	79
H(16B)	4555	2162	10165	79
H(17A)	5389	6152	6065	130
H(17B)	3911	5964	5151	130
H(18A)	3266	7664	5202	129
H(18B)	5071	7584	4883	129
H(18C)	4596	7877	6229	129
HOH	365	2410	9225	72
H(1'1)	4485	1450	8106	82
H(1'2)	4061	2558	7586	82
H(3')	990	2575	6687	108
H(4')	-453	1880	5039	125
H(5')	274	322	4197	110
H(6')	2429	-535	5036	112
H(7')	3845	129	6702	90

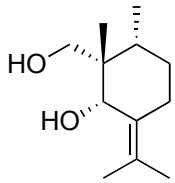
Table 6. Torsion angles [deg] for juan061.

C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	55.7(3)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-57.1(3)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	54.7(3)

C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-56.0(2)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	56.0(2)
C(13)-C(4)-C(5)-C(10)	125.6(2)
C(14)-C(4)-C(5)-C(10)	-56.0(3)
C(4)-C(5)-C(10)-C(1)	-51.3(2)
C(5)-C(10)-C(1)-C(2)	132.9(2)
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	173.7(2)
C(1)-C(2)-C(3)-O(20)	-.6(4)
C(1)-C(2)-C(3)-O(21)	-179.6(2)
C(2)-C(3)-O(21)-C(17)	176.5(3)
O(20)-C(3)-O(21)-C(17)	-2.5(4)
C(18)-C(17)-O(21)-C(3)	168.4(3)
C(12)-C(8)-C(9)-C(11)	53.5(3)
C(12)-C(8)-C(9)-C(15)	-64.3(3)
C(2)-C(1)-C(10)-C(5)	132.9(2)
C(2)-C(1)-C(10)-C(9)	-95.1(3)
O(19)-C(5)-C(10)-C(1)	71.6(2)
O(19)-C(5)-C(10)-C(9)	-59.9(2)
C(15)-C(9)-C(10)-C(1)	57.1(3)
C(11)-C(9)-C(10)-C(1)	-64.3(3)
C(11)-C(9)-C(10)-C(5)	66.8(3)
C(15)-C(9)-C(11)-C(16)	-66.4(3)
C(10)-C(9)-C(11)-C(16)	54.7(3)
C(9)-C(11)-C(16)-O(22)	-89.0(3)
C(11)-C(16)-O(22)-C(1')	177.2(2)
C(16)-O(22)-C(1')-C(2')	-177.9(2)
O(22)-C(1')-C(2')-C(3')	60.8(4)
O(22)-C(1')-C(2')-C(7')	-123.7(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms

X-Ray data and results for II-40α



40α

Chemical Formula: $C_{12}H_{22}O_2$
Molecular Weight: 198,30

Table 3. Crystal data and structure refinement for jfa375b.

Identification code	jfa375b
Empirical formula	C12 H22 O2
Formula weight	198.30
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71070 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 12.400(2) A alpha = 90 deg.
	b = 18.888(3) A beta = 90 deg.
	c = 21.458(3) A gamma = 90 deg.
Volume	5025.7(13) A^3
Z, Calculated density	16, 1.048 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.069 mm^-1
F(000)	1760
Crystal size	0.45 x 0.22 x 0.17 mm
Theta range for data collection	1.44 to 20.81 deg.
Limiting indices	-12<=h<=12, -18<=k<=18, -21<=l<=21
Reflections collected / unique	26135 / 2968 [R(int) = 0.0288]
Completeness to theta = 20.81	99.9 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2968 / 0 / 523
Goodness-of-fit on F^2	1.111
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0442, wR2 = 0.1078
R indices (all data)	R1 = 0.0688, wR2 = 0.1238
Extinction coefficient	.0076(11)
Largest diff. peak and hole	0.166 and -0.155 e.A^-3

Table 4. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for jfa375b.
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1A)	1629(3)	4164(2)	7839(2)	66(1)
O(2A)	1840(4)	4987(2)	6475(2)	89(1)
C(1A)	839(4)	3072(3)	7508(2)	54(1)
C(2A)	-244(4)	3111(3)	7824(3)	70(2)
C(3A)	-1069(5)	3505(3)	7425(3)	81(2)
C(4A)	-680(4)	4248(3)	7257(3)	65(2)
C(5A)	435(4)	4220(3)	6924(2)	51(1)
C(6A)	1260(4)	3785(2)	7293(2)	49(1)
C(7A)	1405(5)	2485(3)	7441(3)	71(2)
C(8A)	2532(6)	2467(3)	7160(4)	112(3)
C(9A)	1024(6)	1756(3)	7667(3)	102(2)
C(10A)	-732(5)	4733(3)	7824(3)	86(2)
C(11A)	861(4)	4969(3)	6824(3)	68(2)
C(12A)	304(6)	3852(3)	6281(3)	91(2)
O(1B)	3546(3)	4882(2)	7966(2)	65(1)
O(2B)	3719(3)	4243(2)	6557(2)	74(1)
C(1B)	4396(4)	6019(3)	7838(2)	55(1)
C(2B)	5332(5)	5907(3)	8273(3)	71(2)
C(3B)	6280(4)	5567(3)	7928(3)	80(2)
C(4B)	5984(4)	4863(3)	7633(3)	71(2)
C(5B)	4992(4)	4953(3)	7197(2)	54(1)
C(6B)	4058(4)	5343(2)	7517(2)	52(1)
C(7B)	3873(5)	6629(3)	7753(3)	66(2)
C(8B)	2899(6)	6709(3)	7347(3)	99(2)
C(9B)	4194(6)	7314(3)	8067(3)	100(2)

C(10B)	5880(5)	4274(3)	8135(3)	84(2)
C(11B)	4614(4)	4222(3)	6981(2)	59(1)
C(12B)	5313(5)	5389(3)	6625(3)	84(2)
O(1C)	11310(3)	5530(2)	10318(2)	72(1)
O(2C)	12422(4)	5417(2)	8923(2)	104(2)
C(1C)	9636(5)	6077(3)	10065(2)	61(2)
C(2C)	9758(5)	6784(3)	10391(3)	70(2)
C(3C)	10303(5)	7331(3)	9975(3)	75(2)
C(4C)	11421(5)	7067(3)	9759(2)	63(2)
C(5C)	11314(4)	6339(3)	9421(2)	54(1)
C(6C)	10669(4)	5796(3)	9806(2)	54(1)
C(7C)	8720(5)	5703(3)	10047(3)	84(2)
C(8C)	8619(6)	4994(4)	9736(4)	117(3)
C(9C)	7670(5)	5947(4)	10351(4)	134(3)
C(10C)	12224(5)	7085(3)	10297(3)	85(2)
C(11C)	12440(5)	6056(3)	9278(3)	74(2)
C(12C)	10682(6)	6452(3)	8809(3)	92(2)
O(1D)	7307(3)	753(2)	9487(2)	71(1)
O(2D)	6318(3)	833(2)	10907(2)	78(1)
C(1D)	9088(5)	1226(3)	9662(3)	59(1)
C(2D)	8995(5)	1867(3)	9251(3)	73(2)
C(3D)	8548(6)	2487(3)	9610(3)	89(2)
C(4D)	7461(5)	2326(3)	9898(3)	78(2)
C(5D)	7502(5)	1648(3)	10307(2)	60(2)
C(6D)	8029(4)	1031(3)	9961(2)	58(2)
C(7D)	9976(5)	838(3)	9743(3)	63(2)
C(8D)	10038(5)	189(3)	10150(3)	87(2)
C(9D)	11048(5)	991(3)	9429(3)	87(2)
C(10D)	6587(6)	2341(4)	9406(3)	110(3)
C(11D)	6358(5)	1444(3)	10504(3)	70(2)
C(12D)	8181(6)	1795(3)	10891(3)	89(2)

Table 5. Bond lengths [A] and angles [deg] for jfa375b.

O(1A)-C(6A)	1.447(6)
O(1A)-H(1A)	.8200
O(2A)-C(11A)	1.427(6)
O(2A)-H(2A)	.8200
C(1A)-C(7A)	1.320(7)
C(1A)-C(2A)	1.505(7)
C(1A)-C(6A)	1.515(7)
C(2A)-C(3A)	1.527(8)
C(2A)-H(2A1)	.9700
C(2A)-H(2A2)	.9700
C(3A)-C(4A)	1.528(8)
C(3A)-H(3A1)	.9700
C(3A)-H(3A2)	.9700
C(4A)-C(10A)	1.525(8)
C(4A)-C(5A)	1.557(7)
C(4A)-H(4A)	.9800
C(5A)-C(11A)	1.525(7)
C(5A)-C(6A)	1.534(7)
C(5A)-C(12A)	1.553(7)
C(6A)-H(6A)	.9800
C(7A)-C(8A)	1.523(8)
C(7A)-C(9A)	1.534(8)
C(8A)-H(8A1)	.9600
C(8A)-H(8A2)	.9600
C(8A)-H(8A3)	.9600
C(9A)-H(9A1)	.9600
C(9A)-H(9A2)	.9600
C(9A)-H(9A3)	.9600
C(10A)-H(10A)	.9600
C(10A)-H(10B)	.9600
C(10A)-H(10C)	.9600
C(11A)-H(11A)	.9700

C(11A)-H(11B)	.9700
C(12A)-H(12A)	.9600
C(12A)-H(12B)	.9600
C(12A)-H(12C)	.9600
O(1B)-C(6B)	1.446(6)
O(1B)-H(1B)	.8200
O(2B)-C(11B)	1.436(6)
O(2B)-H(1)	.8200
C(1B)-C(7B)	1.335(7)
C(1B)-C(2B)	1.504(7)
C(1B)-C(6B)	1.512(7)
C(2B)-C(3B)	1.531(8)
C(2B)-H(2B1)	.9700
C(2B)-H(2B2)	.9700
C(3B)-C(4B)	1.518(7)
C(3B)-H(3B1)	.9700
C(3B)-H(3B2)	.9700
C(4B)-C(10B)	1.554(8)
C(4B)-C(5B)	1.555(7)
C(4B)-H(4B)	.9800
C(5B)-C(11B)	1.529(7)
C(5B)-C(12B)	1.533(7)
C(5B)-C(6B)	1.534(6)
C(6B)-H(6B)	.9800
C(7B)-C(8B)	1.497(9)
C(7B)-C(9B)	1.511(8)
C(8B)-H(8B1)	.9600
C(8B)-H(8B2)	.9600
C(8B)-H(8B3)	.9600
C(9B)-H(9B1)	.9600
C(9B)-H(9B2)	.9600
C(9B)-H(9B3)	.9600
C(10B)-H(10D)	.9600
C(10B)-H(10E)	.9600
C(10B)-H(10F)	.9600
C(11B)-H(11C)	.9700

C(11B)-H(11D)	.9700
C(12B)-H(12D)	.9600
C(12B)-H(12E)	.9600
C(12B)-H(12F)	.9600
O(1C)-C(6C)	1.445(6)
O(1C)-H(1C)	.8200
O(2C)-C(11C)	1.426(6)
O(2C)-H(2C)	.8200
C(1C)-C(7C)	1.338(8)
C(1C)-C(6C)	1.492(7)
C(1C)-C(2C)	1.515(7)
C(2C)-C(3C)	1.525(8)
C(2C)-H(2C1)	.9700
C(2C)-H(2C2)	.9700
C(3C)-C(4C)	1.544(8)
C(3C)-H(3C1)	.9700
C(3C)-H(3C2)	.9700
C(4C)-C(10C)	1.526(8)
C(4C)-C(5C)	1.559(7)
C(4C)-H(4C)	.9800
C(5C)-C(11C)	1.527(7)
C(5C)-C(6C)	1.541(7)
C(5C)-C(12C)	1.546(7)
C(6C)-H(6C)	.9800
C(7C)-C(8C)	1.501(9)
C(7C)-C(9C)	1.527(9)
C(8C)-H(8C1)	.9600
C(8C)-H(8C2)	.9600
C(8C)-H(8C3)	.9600
C(9C)-H(9C1)	.9600
C(9C)-H(9C2)	.9600
C(9C)-H(9C3)	.9600
C(10C)-H(10G)	.9600
C(10C)-H(10H)	.9600
C(10C)-H(10I)	.9600
C(11C)-H(11E)	.9700

C(11C)-H(11F)	.9700
C(12C)-H(12G)	.9600
C(12C)-H(12H)	.9600
C(12C)-H(12I)	.9600
O(1D)-C(6D)	1.452(6)
O(1D)-H(1D)	.8200
O(2D)-C(11D)	1.442(6)
O(2D)-H(2D)	.8200
C(1D)-C(7D)	1.334(7)
C(1D)-C(2D)	1.502(7)
C(1D)-C(6D)	1.507(7)
C(2D)-C(3D)	1.508(8)
C(2D)-H(2D1)	.9700
C(2D)-H(2D2)	.9700
C(3D)-C(4D)	1.514(8)
C(3D)-H(3D1)	.9700
C(3D)-H(3D2)	.9700
C(4D)-C(10D)	1.513(9)
C(4D)-C(5D)	1.553(8)
C(4D)-H(4D)	.9800
C(5D)-C(6D)	1.529(7)
C(5D)-C(11D)	1.530(8)
C(5D)-C(12D)	1.534(8)
C(6D)-H(6D)	.9800
C(7D)-C(8D)	1.506(8)
C(7D)-C(9D)	1.519(8)
C(8D)-H(8D1)	.9600
C(8D)-H(8D2)	.9600
C(8D)-H(8D3)	.9600
C(9D)-H(9D1)	.9600
C(9D)-H(9D2)	.9600
C(9D)-H(9D3)	.9600
C(10D)-H(10J)	.9600
C(10D)-H(10K)	.9600
C(10D)-H(10L)	.9600
C(11D)-H(11I)	.9700

C(11D)-H(11J)	.9700
C(12D)-H(12J)	.9600
C(12D)-H(12K)	.9600
C(12D)-H(12L)	.9600

C(6A)-O(1A)-H(1A)	109.5
C(11A)-O(2A)-H(2A)	109.5
C(7A)-C(1A)-C(2A)	124.3(5)
C(7A)-C(1A)-C(6A)	122.0(5)
C(2A)-C(1A)-C(6A)	113.7(5)
C(1A)-C(2A)-C(3A)	111.7(5)
C(1A)-C(2A)-H(2A1)	109.3
C(3A)-C(2A)-H(2A1)	109.3
C(1A)-C(2A)-H(2A2)	109.3
C(3A)-C(2A)-H(2A2)	109.3
H(2A1)-C(2A)-H(2A2)	107.9
C(2A)-C(3A)-C(4A)	111.6(5)
C(2A)-C(3A)-H(3A1)	109.3
C(4A)-C(3A)-H(3A1)	109.3
C(2A)-C(3A)-H(3A2)	109.3
C(4A)-C(3A)-H(3A2)	109.3
H(3A1)-C(3A)-H(3A2)	108.0
C(10A)-C(4A)-C(3A)	110.5(5)
C(10A)-C(4A)-C(5A)	115.1(5)
C(3A)-C(4A)-C(5A)	111.0(5)
C(10A)-C(4A)-H(4A)	106.6
C(3A)-C(4A)-H(4A)	106.6
C(5A)-C(4A)-H(4A)	106.6
C(11A)-C(5A)-C(6A)	109.8(4)
C(11A)-C(5A)-C(12A)	109.0(4)
C(6A)-C(5A)-C(12A)	106.8(4)
C(11A)-C(5A)-C(4A)	109.9(4)
C(6A)-C(5A)-C(4A)	111.9(4)
C(12A)-C(5A)-C(4A)	109.3(4)
O(1A)-C(6A)-C(1A)	107.7(4)
O(1A)-C(6A)-C(5A)	111.3(4)

C(1A)-C(6A)-C(5A)	113.8(4)
O(1A)-C(6A)-H(6A)	108.0
C(1A)-C(6A)-H(6A)	108.0
C(5A)-C(6A)-H(6A)	108.0
C(1A)-C(7A)-C(8A)	123.4(5)
C(1A)-C(7A)-C(9A)	123.8(6)
C(8A)-C(7A)-C(9A)	112.7(5)
C(7A)-C(8A)-H(8A1)	109.5
C(7A)-C(8A)-H(8A2)	109.5
H(8A1)-C(8A)-H(8A2)	109.5
C(7A)-C(8A)-H(8A3)	109.5
H(8A1)-C(8A)-H(8A3)	109.5
H(8A2)-C(8A)-H(8A3)	109.5
C(7A)-C(9A)-H(9A1)	109.5
C(7A)-C(9A)-H(9A2)	109.5
H(9A1)-C(9A)-H(9A2)	109.5
C(7A)-C(9A)-H(9A3)	109.5
H(9A1)-C(9A)-H(9A3)	109.5
H(9A2)-C(9A)-H(9A3)	109.5
C(4A)-C(10A)-H(10A)	109.5
C(4A)-C(10A)-H(10B)	109.5
H(10A)-C(10A)-H(10B)	109.5
C(4A)-C(10A)-H(10C)	109.5
H(10A)-C(10A)-H(10C)	109.5
H(10B)-C(10A)-H(10C)	109.5
O(2A)-C(11A)-C(5A)	113.0(4)
O(2A)-C(11A)-H(11A)	109.0
C(5A)-C(11A)-H(11A)	109.0
O(2A)-C(11A)-H(11B)	109.0
C(5A)-C(11A)-H(11B)	109.0
H(11A)-C(11A)-H(11B)	107.8
C(5A)-C(12A)-H(12A)	109.5
C(5A)-C(12A)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12A)-H(12B)	109.5
C(5A)-C(12A)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12A)-H(12C)	109.5

H(12B)-C(12A)-H(12C)	109.5
C(6B)-O(1B)-H(1B)	109.5
C(11B)-O(2B)-H(1)	109.5
C(7B)-C(1B)-C(2B)	125.5(5)
C(7B)-C(1B)-C(6B)	122.2(5)
C(2B)-C(1B)-C(6B)	112.2(5)
C(1B)-C(2B)-C(3B)	110.6(4)
C(1B)-C(2B)-H(2B1)	109.5
C(3B)-C(2B)-H(2B1)	109.5
C(1B)-C(2B)-H(2B2)	109.5
C(3B)-C(2B)-H(2B2)	109.5
H(2B1)-C(2B)-H(2B2)	108.1
C(4B)-C(3B)-C(2B)	112.6(5)
C(4B)-C(3B)-H(3B1)	109.1
C(2B)-C(3B)-H(3B1)	109.1
C(4B)-C(3B)-H(3B2)	109.1
C(2B)-C(3B)-H(3B2)	109.1
H(3B1)-C(3B)-H(3B2)	107.8
C(3B)-C(4B)-C(10B)	111.0(5)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	110.2(5)
C(10B)-C(4B)-C(5B)	115.4(4)
C(3B)-C(4B)-H(4B)	106.6
C(10B)-C(4B)-H(4B)	106.6
C(5B)-C(4B)-H(4B)	106.6
C(11B)-C(5B)-C(12B)	108.7(4)
C(11B)-C(5B)-C(6B)	109.7(4)
C(12B)-C(5B)-C(6B)	107.3(4)
C(11B)-C(5B)-C(4B)	109.1(4)
C(12B)-C(5B)-C(4B)	109.6(4)
C(6B)-C(5B)-C(4B)	112.5(4)
O(1B)-C(6B)-C(1B)	109.1(4)
O(1B)-C(6B)-C(5B)	109.9(4)
C(1B)-C(6B)-C(5B)	113.6(4)
O(1B)-C(6B)-H(6B)	108.0
C(1B)-C(6B)-H(6B)	108.0
C(5B)-C(6B)-H(6B)	108.0

C(1B)-C(7B)-C(8B)	124.0(5)
C(1B)-C(7B)-C(9B)	123.4(6)
C(8B)-C(7B)-C(9B)	112.6(5)
C(7B)-C(8B)-H(8B1)	109.5
C(7B)-C(8B)-H(8B2)	109.5
H(8B1)-C(8B)-H(8B2)	109.5
C(7B)-C(8B)-H(8B3)	109.5
H(8B1)-C(8B)-H(8B3)	109.5
H(8B2)-C(8B)-H(8B3)	109.5
C(7B)-C(9B)-H(9B1)	109.5
C(7B)-C(9B)-H(9B2)	109.5
H(9B1)-C(9B)-H(9B2)	109.5
C(7B)-C(9B)-H(9B3)	109.5
H(9B1)-C(9B)-H(9B3)	109.5
H(9B2)-C(9B)-H(9B3)	109.5
C(4B)-C(10B)-H(10D)	109.5
C(4B)-C(10B)-H(10E)	109.5
H(10D)-C(10B)-H(10E)	109.5
C(4B)-C(10B)-H(10F)	109.5
H(10D)-C(10B)-H(10F)	109.5
H(10E)-C(10B)-H(10F)	109.5
O(2B)-C(11B)-C(5B)	113.9(4)
O(2B)-C(11B)-H(11C)	108.8
C(5B)-C(11B)-H(11C)	108.8
O(2B)-C(11B)-H(11D)	108.8
C(5B)-C(11B)-H(11D)	108.8
H(11C)-C(11B)-H(11D)	107.7
C(5B)-C(12B)-H(12D)	109.5
C(5B)-C(12B)-H(12E)	109.5
H(12D)-C(12B)-H(12E)	109.5
C(5B)-C(12B)-H(12F)	109.5
H(12D)-C(12B)-H(12F)	109.5
H(12E)-C(12B)-H(12F)	109.5
C(6C)-O(1C)-H(1C)	109.5
C(11C)-O(2C)-H(2C)	109.5
C(7C)-C(1C)-C(6C)	122.1(5)

C(7C)-C(1C)-C(2C)	124.2(5)
C(6C)-C(1C)-C(2C)	113.5(5)
C(1C)-C(2C)-C(3C)	111.8(5)
C(1C)-C(2C)-H(2C1)	109.3
C(3C)-C(2C)-H(2C1)	109.3
C(1C)-C(2C)-H(2C2)	109.3
C(3C)-C(2C)-H(2C2)	109.3
H(2C1)-C(2C)-H(2C2)	107.9
C(2C)-C(3C)-C(4C)	110.8(4)
C(2C)-C(3C)-H(3C1)	109.5
C(4C)-C(3C)-H(3C1)	109.5
C(2C)-C(3C)-H(3C2)	109.5
C(4C)-C(3C)-H(3C2)	109.5
H(3C1)-C(3C)-H(3C2)	108.1
C(10C)-C(4C)-C(3C)	110.6(5)
C(10C)-C(4C)-C(5C)	115.3(5)
C(3C)-C(4C)-C(5C)	110.4(5)
C(10C)-C(4C)-H(4C)	106.7
C(3C)-C(4C)-H(4C)	106.7
C(5C)-C(4C)-H(4C)	106.7
C(11C)-C(5C)-C(6C)	110.4(4)
C(11C)-C(5C)-C(12C)	109.9(4)
C(6C)-C(5C)-C(12C)	106.5(4)
C(11C)-C(5C)-C(4C)	109.0(4)
C(6C)-C(5C)-C(4C)	112.4(4)
C(12C)-C(5C)-C(4C)	108.5(4)
O(1C)-C(6C)-C(1C)	108.2(4)
O(1C)-C(6C)-C(5C)	110.7(4)
C(1C)-C(6C)-C(5C)	114.1(4)
O(1C)-C(6C)-H(6C)	107.9
C(1C)-C(6C)-H(6C)	107.9
C(5C)-C(6C)-H(6C)	107.9
C(1C)-C(7C)-C(8C)	123.6(6)
C(1C)-C(7C)-C(9C)	123.6(6)
C(8C)-C(7C)-C(9C)	112.8(6)
C(7C)-C(8C)-H(8C1)	109.5

C(7C)-C(8C)-H(8C2)	109.5
H(8C1)-C(8C)-H(8C2)	109.5
C(7C)-C(8C)-H(8C3)	109.5
H(8C1)-C(8C)-H(8C3)	109.5
H(8C2)-C(8C)-H(8C3)	109.5
C(7C)-C(9C)-H(9C1)	109.5
C(7C)-C(9C)-H(9C2)	109.5
H(9C1)-C(9C)-H(9C2)	109.5
C(7C)-C(9C)-H(9C3)	109.5
H(9C1)-C(9C)-H(9C3)	109.5
H(9C2)-C(9C)-H(9C3)	109.5
C(4C)-C(10C)-H(10G)	109.5
C(4C)-C(10C)-H(10H)	109.5
H(10G)-C(10C)-H(10H)	109.5
C(4C)-C(10C)-H(10I)	109.5
H(10G)-C(10C)-H(10I)	109.5
H(10H)-C(10C)-H(10I)	109.5
O(2C)-C(11C)-C(5C)	113.0(5)
O(2C)-C(11C)-H(11E)	109.0
C(5C)-C(11C)-H(11E)	109.0
O(2C)-C(11C)-H(11F)	109.0
C(5C)-C(11C)-H(11F)	109.0
H(11E)-C(11C)-H(11F)	107.8
C(5C)-C(12C)-H(12G)	109.5
C(5C)-C(12C)-H(12H)	109.5
H(12G)-C(12C)-H(12H)	109.5
C(5C)-C(12C)-H(12I)	109.5
H(12G)-C(12C)-H(12I)	109.5
H(12H)-C(12C)-H(12I)	109.5
C(6D)-O(1D)-H(1D)	109.5
C(11D)-O(2D)-H(2D)	109.5
C(7D)-C(1D)-C(2D)	125.7(5)
C(7D)-C(1D)-C(6D)	122.0(5)
C(2D)-C(1D)-C(6D)	112.3(5)
C(1D)-C(2D)-C(3D)	110.8(5)
C(1D)-C(2D)-H(2D1)	109.5

C(3D)-C(2D)-H(2D1)	109.5
C(1D)-C(2D)-H(2D2)	109.5
C(3D)-C(2D)-H(2D2)	109.5
H(2D1)-C(2D)-H(2D2)	108.1
C(2D)-C(3D)-C(4D)	112.3(5)
C(2D)-C(3D)-H(3D1)	109.1
C(4D)-C(3D)-H(3D1)	109.1
C(2D)-C(3D)-H(3D2)	109.1
C(4D)-C(3D)-H(3D2)	109.1
H(3D1)-C(3D)-H(3D2)	107.9
C(10D)-C(4D)-C(3D)	110.5(5)
C(10D)-C(4D)-C(5D)	115.6(5)
C(3D)-C(4D)-C(5D)	111.6(5)
C(10D)-C(4D)-H(4D)	106.2
C(3D)-C(4D)-H(4D)	106.2
C(5D)-C(4D)-H(4D)	106.2
C(6D)-C(5D)-C(11D)	109.8(4)
C(6D)-C(5D)-C(12D)	107.4(5)
C(11D)-C(5D)-C(12D)	109.2(4)
C(6D)-C(5D)-C(4D)	111.5(4)
C(11D)-C(5D)-C(4D)	109.6(5)
C(12D)-C(5D)-C(4D)	109.3(5)
O(1D)-C(6D)-C(1D)	109.1(4)
O(1D)-C(6D)-C(5D)	110.6(4)
C(1D)-C(6D)-C(5D)	113.2(4)
O(1D)-C(6D)-H(6D)	107.9
C(1D)-C(6D)-H(6D)	107.9
C(5D)-C(6D)-H(6D)	107.9
C(1D)-C(7D)-C(8D)	124.4(6)
C(1D)-C(7D)-C(9D)	124.0(5)
C(8D)-C(7D)-C(9D)	111.6(5)
C(7D)-C(8D)-H(8D1)	109.5
C(7D)-C(8D)-H(8D2)	109.5
H(8D1)-C(8D)-H(8D2)	109.5
C(7D)-C(8D)-H(8D3)	109.5
H(8D1)-C(8D)-H(8D3)	109.5

H(8D2)-C(8D)-H(8D3)	109.5
C(7D)-C(9D)-H(9D1)	109.5
C(7D)-C(9D)-H(9D2)	109.5
H(9D1)-C(9D)-H(9D2)	109.5
C(7D)-C(9D)-H(9D3)	109.5
H(9D1)-C(9D)-H(9D3)	109.5
H(9D2)-C(9D)-H(9D3)	109.5
C(4D)-C(10D)-H(10J)	109.5
C(4D)-C(10D)-H(10K)	109.5
H(10J)-C(10D)-H(10K)	109.5
C(4D)-C(10D)-H(10L)	109.5
H(10J)-C(10D)-H(10L)	109.5
H(10K)-C(10D)-H(10L)	109.5
O(2D)-C(11D)-C(5D)	113.6(4)
O(2D)-C(11D)-H(11I)	108.8
C(5D)-C(11D)-H(11I)	108.8
O(2D)-C(11D)-H(11J)	108.8
C(5D)-C(11D)-H(11J)	108.8
H(11I)-C(11D)-H(11J)	107.7
C(5D)-C(12D)-H(12J)	109.5
C(5D)-C(12D)-H(12K)	109.5
H(12J)-C(12D)-H(12K)	109.5
C(5D)-C(12D)-H(12L)	109.5
H(12J)-C(12D)-H(12L)	109.5
H(12K)-C(12D)-H(12L)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 6. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for jfa375b.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
-2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1A)	61(2)	70(2)	66(2)	4(2)	-14(2)	-17(2)
O(2A)	69(3)	91(3)	108(3)	39(3)	25(3)	8(3)
C(1A)	57(3)	46(3)	60(3)	5(3)	-1(3)	-3(3)
C(2A)	64(4)	56(3)	89(4)	14(3)	5(4)	-13(3)
C(3A)	60(4)	74(4)	110(5)	3(4)	1(4)	-21(4)
C(4A)	48(3)	68(4)	78(4)	10(3)	-11(3)	3(3)
C(5A)	53(3)	51(3)	50(3)	1(3)	1(3)	2(3)
C(6A)	47(3)	51(3)	48(3)	0(3)	3(3)	1(3)
C(7A)	85(4)	49(4)	80(4)	10(3)	7(4)	2(4)
C(8A)	124(7)	65(4)	145(6)	16(4)	35(6)	35(4)
C(9A)	142(6)	49(4)	116(5)	9(4)	11(5)	5(4)
C(10A)	75(4)	72(4)	111(5)	-3(4)	31(4)	7(3)
C(11A)	64(4)	58(4)	83(4)	22(3)	10(3)	8(3)
C(12A)	109(5)	102(5)	63(4)	-4(4)	-20(4)	8(4)
O(1B)	64(2)	59(2)	71(2)	-16(2)	19(2)	-13(2)
O(2B)	85(3)	72(2)	65(2)	-12(2)	-15(2)	4(2)
C(1B)	62(4)	44(3)	58(3)	-6(3)	4(3)	-9(3)
C(2B)	72(4)	61(4)	81(4)	-21(3)	-6(4)	-14(3)
C(3B)	54(4)	84(4)	100(4)	-17(4)	-4(4)	-14(4)
C(4B)	50(3)	78(4)	86(4)	-22(4)	6(3)	-1(3)
C(5B)	57(3)	49(3)	55(3)	-7(3)	6(3)	-3(3)
C(6B)	52(3)	44(3)	60(3)	-6(3)	5(3)	6(3)
C(7B)	83(4)	50(4)	66(4)	-4(3)	10(4)	-4(4)
C(8B)	123(6)	71(5)	104(5)	-7(4)	2(5)	34(4)
C(9B)	135(6)	53(4)	114(5)	-14(4)	14(5)	-2(4)
C(10B)	84(4)	84(4)	83(4)	-9(4)	-27(4)	16(4)
C(11B)	62(3)	61(4)	55(3)	-10(3)	1(3)	10(3)
C(12B)	95(4)	80(4)	76(4)	-1(4)	25(4)	-6(4)
O(1C)	71(3)	70(2)	74(2)	16(2)	11(2)	21(2)
O(2C)	105(3)	85(3)	122(3)	-41(3)	55(3)	-22(3)
C(1C)	59(4)	58(4)	68(4)	13(3)	7(3)	4(3)
C(2C)	63(4)	65(4)	81(4)	3(3)	13(3)	15(3)
C(3C)	83(5)	56(4)	85(4)	1(3)	7(4)	10(4)

C(4C)	76(4)	53(3)	61(3)	5(3)	13(3)	-8(3)
C(5C)	58(4)	55(3)	50(3)	-3(3)	5(3)	-8(3)
C(6C)	58(4)	53(3)	51(3)	-2(3)	1(3)	-1(3)
C(7C)	57(4)	78(4)	117(5)	19(4)	22(4)	-2(4)
C(8C)	89(5)	104(6)	158(7)	-11(5)	11(5)	-29(5)
C(9C)	65(5)	105(5)	231(10)	6(6)	50(6)	2(4)
C(10C)	85(5)	72(4)	98(5)	-18(4)	-8(4)	-16(4)
C(11C)	74(4)	70(4)	77(4)	-10(3)	26(3)	-17(4)
C(12C)	118(6)	104(5)	54(4)	11(3)	-2(4)	-14(5)
O(1D)	64(2)	80(3)	69(2)	-25(2)	16(2)	-9(2)
O(2D)	82(3)	84(3)	67(2)	11(2)	7(2)	8(2)
C(1D)	53(4)	56(3)	69(4)	-5(3)	-1(3)	-2(3)
C(2D)	63(4)	74(4)	81(4)	13(4)	10(3)	-1(3)
C(3D)	104(5)	58(4)	106(5)	10(4)	19(5)	1(4)
C(4D)	94(5)	55(4)	87(4)	3(3)	16(4)	17(4)
C(5D)	68(4)	60(3)	51(3)	-2(3)	2(3)	7(3)
C(6D)	62(4)	53(3)	58(3)	-3(3)	4(3)	6(3)
C(7D)	62(4)	61(4)	68(4)	-12(3)	-4(3)	-1(3)
C(8D)	84(5)	85(4)	92(5)	2(4)	-3(4)	27(4)
C(9D)	56(4)	96(5)	109(5)	-9(4)	-3(4)	-4(4)
C(10D)	88(5)	130(6)	111(6)	50(5)	26(5)	39(5)
C(11D)	81(4)	73(4)	57(3)	9(3)	12(3)	28(4)
C(12D)	102(5)	94(5)	71(4)	-19(3)	-1(4)	-16(4)

Table 7. Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for jfa375b.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	2259	4284	7789	79
H(2A)	2299	4749	6653	220(60)
H(2A1)	-167	3350	8221	83
H(2A2)	-502	2635	7904	83
H(3A1)	-1744	3538	7651	97
H(3A2)	-1201	3239	7046	97
H(4A)	-1195	4437	6953	78
H(6A)	1884	3701	7023	59
H(8A1)	2769	2941	7076	167
H(8A2)	2519	2201	6779	167
H(8A3)	3020	2246	7449	167
H(9A1)	1398	1634	8043	154
H(9A2)	1173	1408	7352	154
H(9A3)	262	1771	7746	154
H(10A)	-1432	4699	8013	129
H(10B)	-604	5213	7697	129
H(10C)	-193	4593	8121	129
H(11A)	318	5245	6607	82
H(11B)	982	5189	7226	82
H(12A)	-304	4051	6066	137
H(12B)	190	3354	6342	137
H(12C)	944	3924	6038	137
H(1B)	3542	5075	8309	97
H(1)	3943	4286	6199	89
H(2B1)	5110	5604	8615	85
H(2B2)	5556	6358	8446	85
H(3B1)	6529	5888	7606	95

H(3B2)	6869	5494	8219	95
H(4B)	6592	4729	7365	85
H(6B)	3523	5463	7198	63
H(8B1)	2708	6257	7175	149
H(8B2)	3055	7035	7016	149
H(8B3)	2309	6887	7591	149
H(9B1)	4786	7229	8345	151
H(9B2)	3592	7497	8298	151
H(9B3)	4407	7653	7756	151
H(10D)	6492	4291	8408	126
H(10E)	5850	3820	7935	126
H(10F)	5233	4347	8371	126
H(11C)	5212	3983	6780	71
H(11D)	4411	3946	7343	71
H(12D)	5522	5856	6753	125
H(12E)	4712	5420	6344	125
H(12F)	5908	5164	6417	125
H(1C)	11671	5192	10198	86
H(2C)	11806	5261	8913	125
H(2C1)	10182	6721	10767	84
H(2C2)	9052	6956	10512	84
H(3C1)	10386	7772	10202	90
H(3C2)	9854	7423	9614	90
H(4C)	11680	7406	9448	76
H(6C)	10495	5397	9533	64
H(8C1)	9324	4817	9638	176
H(8C2)	8207	5043	9360	176
H(8C3)	8262	4670	10012	176
H(9C1)	7437	5599	10648	201
H(9C2)	7126	6004	10036	201
H(9C3)	7786	6391	10558	201
H(10G)	11999	6760	10615	128
H(10H)	12254	7555	10467	128
H(10I)	12926	6953	10148	128
H(11E)	12839	6413	9049	88
H(11F)	12817	5970	9666	88

H(12G)	10758	6042	8548	139
H(12H)	10961	6859	8595	139
H(12I)	9933	6525	8902	139
H(1D)	7661	557	9214	85
H(2D)	6433	955	11267	93
H(2D1)	8525	1762	8902	87
H(2D2)	9700	1988	9087	87
H(3D1)	8478	2890	9332	107
H(3D2)	9051	2616	9937	107
H(4D)	7304	2719	10182	94
H(6D)	8167	654	10263	69
H(8D1)	9387	148	10389	130
H(8D2)	10643	230	10427	130
H(8D3)	10124	-223	9893	130
H(9D1)	11204	625	9132	130
H(9D2)	11608	1006	9737	130
H(9D3)	11010	1440	9219	130
H(10J)	6677	2752	9148	165
H(10K)	5893	2358	9605	165
H(10L)	6635	1922	9154	165
H(11I)	6030	1842	10718	84
H(11J)	5934	1348	10134	84
H(12J)	8210	1376	11143	133
H(12K)	7859	2173	11125	133
H(12L)	8898	1927	10769	133

Table 8. Torsion angles [deg] for jfa375b.

C(7A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	-130.3(6)
C(6A)-C(1A)-C(2A)-C(3A)	52.3(6)
C(1A)-C(2A)-C(3A)-C(4A)	-56.3(7)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-C(10A)	-73.0(6)
C(2A)-C(3A)-C(4A)-C(5A)	56.0(6)
C(10A)-C(4A)-C(5A)-C(11A)	-47.5(6)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(11A)	-173.9(5)
C(10A)-C(4A)-C(5A)-C(6A)	74.8(6)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(6A)	-51.6(6)
C(10A)-C(4A)-C(5A)-C(12A)	-167.2(5)
C(3A)-C(4A)-C(5A)-C(12A)	66.4(6)
C(7A)-C(1A)-C(6A)-O(1A)	-102.6(6)
C(2A)-C(1A)-C(6A)-O(1A)	74.9(5)
C(7A)-C(1A)-C(6A)-C(5A)	133.6(5)
C(2A)-C(1A)-C(6A)-C(5A)	-48.9(6)
C(11A)-C(5A)-C(6A)-O(1A)	48.7(5)
C(12A)-C(5A)-C(6A)-O(1A)	166.8(4)
C(4A)-C(5A)-C(6A)-O(1A)	-73.7(5)
C(11A)-C(5A)-C(6A)-C(1A)	170.5(4)
C(12A)-C(5A)-C(6A)-C(1A)	-71.4(5)
C(4A)-C(5A)-C(6A)-C(1A)	48.2(6)
C(2A)-C(1A)-C(7A)-C(8A)	-175.6(6)
C(6A)-C(1A)-C(7A)-C(8A)	1.6(9)
C(2A)-C(1A)-C(7A)-C(9A)	1.1(9)
C(6A)-C(1A)-C(7A)-C(9A)	178.3(5)
C(6A)-C(5A)-C(11A)-O(2A)	61.3(6)
C(12A)-C(5A)-C(11A)-O(2A)	-55.4(6)
C(4A)-C(5A)-C(11A)-O(2A)	-175.2(4)
C(7B)-C(1B)-C(2B)-C(3B)	-127.7(6)
C(6B)-C(1B)-C(2B)-C(3B)	55.1(6)
C(1B)-C(2B)-C(3B)-C(4B)	-58.1(7)
C(2B)-C(3B)-C(4B)-C(10B)	-74.1(6)

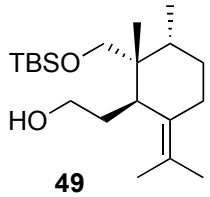
C(2B)-C(3B)-C(4B)-C(5B)	55.0(7)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(11B)	-171.9(5)
C(10B)-C(4B)-C(5B)-C(11B)	-45.3(6)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(12B)	69.2(6)
C(10B)-C(4B)-C(5B)-C(12B)	-164.2(4)
C(3B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	-50.0(6)
C(10B)-C(4B)-C(5B)-C(6B)	76.6(6)
C(7B)-C(1B)-C(6B)-O(1B)	-106.2(5)
C(2B)-C(1B)-C(6B)-O(1B)	71.1(5)
C(7B)-C(1B)-C(6B)-C(5B)	130.8(5)
C(2B)-C(1B)-C(6B)-C(5B)	-51.9(6)
C(11B)-C(5B)-C(6B)-O(1B)	48.2(5)
C(12B)-C(5B)-C(6B)-O(1B)	166.2(4)
C(4B)-C(5B)-C(6B)-O(1B)	-73.3(5)
C(11B)-C(5B)-C(6B)-C(1B)	170.7(4)
C(12B)-C(5B)-C(6B)-C(1B)	-71.4(5)
C(4B)-C(5B)-C(6B)-C(1B)	49.2(6)
C(2B)-C(1B)-C(7B)-C(8B)	-175.8(5)
C(6B)-C(1B)-C(7B)-C(8B)	1.1(8)
C(2B)-C(1B)-C(7B)-C(9B)	3.2(9)
C(6B)-C(1B)-C(7B)-C(9B)	-179.9(5)
C(12B)-C(5B)-C(11B)-O(2B)	-58.6(6)
C(6B)-C(5B)-C(11B)-O(2B)	58.4(5)
C(4B)-C(5B)-C(11B)-O(2B)	-178.0(4)
C(7C)-C(1C)-C(2C)-C(3C)	-131.5(6)
C(6C)-C(1C)-C(2C)-C(3C)	53.5(6)
C(1C)-C(2C)-C(3C)-C(4C)	-57.5(6)
C(2C)-C(3C)-C(4C)-C(10C)	-72.5(6)
C(2C)-C(3C)-C(4C)-C(5C)	56.3(6)
C(10C)-C(4C)-C(5C)-C(11C)	-47.7(6)
C(3C)-C(4C)-C(5C)-C(11C)	-173.9(5)
C(10C)-C(4C)-C(5C)-C(6C)	75.1(6)
C(3C)-C(4C)-C(5C)-C(6C)	-51.1(6)
C(10C)-C(4C)-C(5C)-C(12C)	-167.4(5)
C(3C)-C(4C)-C(5C)-C(12C)	66.5(6)
C(7C)-C(1C)-C(6C)-O(1C)	-99.9(6)

C(2C)-C(1C)-C(6C)-O(1C)	75.2(5)
C(7C)-C(1C)-C(6C)-C(5C)	136.3(6)
C(2C)-C(1C)-C(6C)-C(5C)	-48.6(6)
C(11C)-C(5C)-C(6C)-O(1C)	47.2(5)
C(12C)-C(5C)-C(6C)-O(1C)	166.5(4)
C(4C)-C(5C)-C(6C)-O(1C)	-74.7(5)
C(11C)-C(5C)-C(6C)-C(1C)	169.6(4)
C(12C)-C(5C)-C(6C)-C(1C)	-71.1(5)
C(4C)-C(5C)-C(6C)-C(1C)	47.6(6)
C(6C)-C(1C)-C(7C)-C(8C)	-3.8(9)
C(2C)-C(1C)-C(7C)-C(8C)	-178.4(6)
C(6C)-C(1C)-C(7C)-C(9C)	175.1(6)
C(2C)-C(1C)-C(7C)-C(9C)	.5(10)
C(6C)-C(5C)-C(11C)-O(2C)	60.7(6)
C(12C)-C(5C)-C(11C)-O(2C)	-56.5(6)
C(4C)-C(5C)-C(11C)-O(2C)	-175.3(4)
C(7D)-C(1D)-C(2D)-C(3D)	-126.9(6)
C(6D)-C(1D)-C(2D)-C(3D)	56.1(7)
C(1D)-C(2D)-C(3D)-C(4D)	-57.3(7)
C(2D)-C(3D)-C(4D)-C(10D)	-75.9(7)
C(2D)-C(3D)-C(4D)-C(5D)	54.3(7)
C(10D)-C(4D)-C(5D)-C(6D)	77.8(7)
C(3D)-C(4D)-C(5D)-C(6D)	-49.6(7)
C(10D)-C(4D)-C(5D)-C(11D)	-44.0(7)
C(3D)-C(4D)-C(5D)-C(11D)	-171.4(5)
C(10D)-C(4D)-C(5D)-C(12D)	-163.6(5)
C(3D)-C(4D)-C(5D)-C(12D)	69.0(6)
C(7D)-C(1D)-C(6D)-O(1D)	-106.5(5)
C(2D)-C(1D)-C(6D)-O(1D)	70.6(6)
C(7D)-C(1D)-C(6D)-C(5D)	129.8(6)
C(2D)-C(1D)-C(6D)-C(5D)	-53.0(6)
C(11D)-C(5D)-C(6D)-O(1D)	48.1(5)
C(12D)-C(5D)-C(6D)-O(1D)	166.7(4)
C(4D)-C(5D)-C(6D)-O(1D)	-73.6(6)
C(11D)-C(5D)-C(6D)-C(1D)	170.9(4)
C(12D)-C(5D)-C(6D)-C(1D)	-70.5(6)

C(4D)-C(5D)-C(6D)-C(1D)	49.3(6)
C(2D)-C(1D)-C(7D)-C(8D)	-178.8(5)
C(6D)-C(1D)-C(7D)-C(8D)	-2.1(8)
C(2D)-C(1D)-C(7D)-C(9D)	.3(9)
C(6D)-C(1D)-C(7D)-C(9D)	177.0(5)
C(6D)-C(5D)-C(11D)-O(2D)	59.4(6)
C(12D)-C(5D)-C(11D)-O(2D)	-58.1(6)
C(4D)-C(5D)-C(11D)-O(2D)	-177.8(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

X-Ray data and results for II-49



49

Chemical Formula: $C_{20}H_{40}O_2Si$
Molecular Weight: 340,62

Table 3. Crystal data and structure refinement for mape348c_ready.

Identification code	mape348c
Empirical formula	C20 H40 O2 Si
Formula weight	340.61
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71069 A
Crystal system, space group	Tetragonal, I41
Unit cell dimensions	a = 24.631(7) A alpha = 90 deg.
	b = 24.631(7) A beta = 90 deg.
	c = 7.397(3) A gamma = 90 deg.
Volume	4488(3) A^3
Z, Calculated density	8, 1.008 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.112 mm^-1
F(000)	1520
Crystal size	0.45 x 0.06 x 0.01 mm
Theta range for data collection	2.34 to 19.13 deg.
Limiting indices	-22<=h<=22, -20<=k<=22, -6<=l<=6
Reflections collected / unique	7250 / 1024 [R(int) = 0.0918]
Completeness to theta = 19.13	99.8 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1022 / 1 / 218
Goodness-of-fit on F^2	1.057
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0416, wR2 = 0.0868
R indices (all data)	R1 = 0.0669, wR2 = 0.0982
Largest diff. peak and hole	0.105 and -0.141 e.A^-3

Table 4. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for mape348c_ready.
U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
Si(1)	9034(1)	3383(1)	3923(3)	66(1)
O(2)	9662(2)	3175(2)	4183(7)	67(2)
O(1)	12231(2)	3023(2)	2622(7)	65(1)
C(9)	10424(3)	2703(3)	5554(9)	51(2)
C(2)	11732(3)	3263(3)	3173(9)	61(2)
C(15)	10338(3)	2245(3)	4169(11)	69(2)
C(11)	9874(3)	2982(3)	5837(10)	62(2)
C(1)	11380(3)	2875(3)	4224(11)	61(2)
C(10)	10833(3)	3131(3)	4816(9)	52(2)
C(18)	8967(3)	3516(4)	1465(11)	82(3)
C(8)	10626(3)	2473(3)	7391(10)	60(2)
C(5)	10905(3)	3576(3)	6224(11)	59(2)
C(7)	10758(3)	2916(3)	8733(10)	65(2)
C(14)	10759(3)	4515(3)	7411(14)	97(3)
C(4)	10758(3)	4095(3)	5941(11)	67(2)
C(6)	11115(3)	3360(3)	7979(11)	74(2)
C(12)	10270(3)	2037(3)	8247(10)	83(3)
C(13)	10570(3)	4318(3)	4146(13)	95(3)
C(17)	8551(3)	2845(4)	4682(13)	102(3)
C(16)	8920(4)	4007(3)	5234(12)	107(3)
C(20)	8401(4)	3726(5)	983(12)	140(5)
C(19)	9063(4)	2979(4)	408(14)	128(4)
C(21)	9383(5)	3947(5)	883(13)	143(5)

Table 5. Bond lengths [A] and angles [deg] for mape348c_ready.

Si(1)-O(2)	1.640(5)
Si(1)-C(16)	1.839(8)
Si(1)-C(18)	1.855(8)
Si(1)-C(17)	1.866(8)
O(2)-C(11)	1.413(8)
O(1)-C(2)	1.425(8)
O(1)-H(1O)	.8200
C(9)-C(11)	1.534(9)
C(9)-C(15)	1.538(9)
C(9)-C(8)	1.554(9)
C(9)-C(10)	1.557(9)
C(2)-C(1)	1.506(9)
C(2)-H(2A)	.9700
C(2)-H(2B)	.9700
C(15)-H(15A)	.9600
C(15)-H(15B)	.9600
C(15)-H(15C)	.9600
C(11)-H(11A)	.9700
C(11)-H(11B)	.9700
C(1)-C(10)	1.551(8)
C(1)-H(1A)	.9700
C(1)-H(1B)	.9700
C(10)-C(5)	1.522(10)
C(10)-H(10)	.9800
C(18)-C(20)	1.528(10)
C(18)-C(21)	1.536(11)
C(18)-C(19)	1.556(12)
C(8)-C(7)	1.510(10)
C(8)-C(12)	1.523(9)
C(8)-H(8)	.9800
C(5)-C(4)	1.345(9)
C(5)-C(6)	1.496(11)
C(7)-C(6)	1.510(9)

C(7)-H(7A)	.9700
C(7)-H(7B)	.9700
C(14)-C(4)	1.500(11)
C(14)-H(14A)	.9600
C(14)-H(14B)	.9600
C(14)-H(14C)	.9600
C(4)-C(13)	1.509(11)
C(6)-H(6A)	.9700
C(6)-H(6B)	.9700
C(12)-H(12A)	.9600
C(12)-H(12B)	.9600
C(12)-H(12C)	.9600
C(13)-H(13A)	.9600
C(13)-H(13B)	.9600
C(13)-H(13C)	.9600
C(17)-H(17A)	.9600
C(17)-H(17B)	.9600
C(17)-H(17C)	.9600
C(16)-H(16A)	.9600
C(16)-H(16B)	.9600
C(16)-H(16C)	.9600
C(20)-H(20A)	.9600
C(20)-H(20B)	.9600
C(20)-H(20C)	.9600
C(19)-H(19A)	.9600
C(19)-H(19B)	.9600
C(19)-H(19C)	.9600
C(21)-H(21A)	.9600
C(21)-H(21B)	.9600
C(21)-H(21C)	.9600

O(2)-Si(1)-C(16)	110.1(3)
O(2)-Si(1)-C(18)	104.7(3)
C(16)-Si(1)-C(18)	110.8(5)
O(2)-Si(1)-C(17)	110.1(4)
C(16)-Si(1)-C(17)	109.7(4)

C(18)-Si(1)-C(17)	111.4(4)
C(11)-O(2)-Si(1)	123.7(4)
C(2)-O(1)-H(1O)	109.5
C(11)-C(9)-C(15)	107.4(6)
C(11)-C(9)-C(8)	109.0(6)
C(15)-C(9)-C(8)	111.1(6)
C(11)-C(9)-C(10)	108.4(6)
C(15)-C(9)-C(10)	110.6(6)
C(8)-C(9)-C(10)	110.3(6)
O(1)-C(2)-C(1)	112.4(6)
O(1)-C(2)-H(2A)	109.1
C(1)-C(2)-H(2A)	109.1
O(1)-C(2)-H(2B)	109.1
C(1)-C(2)-H(2B)	109.1
H(2A)-C(2)-H(2B)	107.8
C(9)-C(15)-H(15A)	109.5
C(9)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(9)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
O(2)-C(11)-C(9)	111.0(5)
O(2)-C(11)-H(11A)	109.4
C(9)-C(11)-H(11A)	109.4
O(2)-C(11)-H(11B)	109.4
C(9)-C(11)-H(11B)	109.4
H(11A)-C(11)-H(11B)	108.0
C(2)-C(1)-C(10)	112.8(6)
C(2)-C(1)-H(1A)	109.0
C(10)-C(1)-H(1A)	109.0
C(2)-C(1)-H(1B)	109.0
C(10)-C(1)-H(1B)	109.0
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.8
C(5)-C(10)-C(1)	112.6(6)
C(5)-C(10)-C(9)	108.9(5)
C(1)-C(10)-C(9)	112.6(6)

C(5)-C(10)-H(10)	107.5
C(1)-C(10)-H(10)	107.5
C(9)-C(10)-H(10)	107.5
C(20)-C(18)-C(21)	108.0(8)
C(20)-C(18)-C(19)	108.0(8)
C(21)-C(18)-C(19)	110.2(8)
C(20)-C(18)-Si(1)	111.7(6)
C(21)-C(18)-Si(1)	109.8(6)
C(19)-C(18)-Si(1)	109.1(6)
C(7)-C(8)-C(12)	111.1(6)
C(7)-C(8)-C(9)	112.4(6)
C(12)-C(8)-C(9)	115.8(6)
C(7)-C(8)-H(8)	105.5
C(12)-C(8)-H(8)	105.5
C(9)-C(8)-H(8)	105.5
C(4)-C(5)-C(6)	124.5(7)
C(4)-C(5)-C(10)	123.1(7)
C(6)-C(5)-C(10)	112.2(7)
C(6)-C(7)-C(8)	113.9(6)
C(6)-C(7)-H(7A)	108.8
C(8)-C(7)-H(7A)	108.8
C(6)-C(7)-H(7B)	108.8
C(8)-C(7)-H(7B)	108.8
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.7
C(4)-C(14)-H(14A)	109.5
C(4)-C(14)-H(14B)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(4)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(5)-C(4)-C(14)	122.8(7)
C(5)-C(4)-C(13)	124.4(7)
C(14)-C(4)-C(13)	112.8(7)
C(5)-C(6)-C(7)	112.1(6)
C(5)-C(6)-H(6A)	109.2
C(7)-C(6)-H(6A)	109.2

C(5)-C(6)-H(6B)	109.2
C(7)-C(6)-H(6B)	109.2
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.9
C(8)-C(12)-H(12A)	109.5
C(8)-C(12)-H(12B)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(8)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(4)-C(13)-H(13A)	109.5
C(4)-C(13)-H(13B)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5
C(4)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13C)	109.5
H(13B)-C(13)-H(13C)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17A)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17B)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17B)	109.5
Si(1)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17A)-C(17)-H(17C)	109.5
H(17B)-C(17)-H(17C)	109.5
Si(1)-C(16)-H(16A)	109.5
Si(1)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
Si(1)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(18)-C(20)-H(20A)	109.5
C(18)-C(20)-H(20B)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(18)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(18)-C(19)-H(19A)	109.5
C(18)-C(19)-H(19B)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5

C(18)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(18)-C(21)-H(21A)	109.5
C(18)-C(21)-H(21B)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(18)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 6. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for nape348c_ready.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

-2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Si(1)	62(2)	69(2)	68(2)	-9(1)	-8(1)	11(1)
O(2)	46(3)	85(4)	70(4)	5(3)	-13(3)	15(3)
O(1)	52(3)	76(4)	69(3)	-14(3)	0(3)	-2(3)
C(9)	50(5)	45(5)	58(5)	-4(4)	-1(4)	7(4)
C(2)	59(6)	63(5)	60(5)	-3(4)	-13(4)	-4(5)
C(15)	68(5)	57(5)	84(5)	-8(5)	4(5)	-2(4)
C(11)	41(5)	73(6)	72(6)	-9(4)	3(4)	5(4)
C(1)	58(5)	51(5)	76(5)	4(4)	15(5)	0(4)
C(10)	49(5)	51(5)	55(5)	0(4)	1(4)	3(4)
C(18)	72(6)	113(7)	60(5)	5(6)	-14(5)	26(6)
C(8)	54(5)	57(5)	70(5)	13(5)	1(4)	2(4)
C(5)	50(5)	53(6)	75(6)	1(5)	-6(5)	-3(4)

C(7)	69(6)	72(6)	55(5)	5(5)	-9(5)	9(5)
C(14)	83(7)	59(6)	150(8)	-24(7)	-8(6)	3(5)
C(4)	52(5)	45(6)	103(7)	-9(6)	-10(5)	3(4)
C(6)	72(6)	74(6)	77(6)	-1(5)	-17(5)	4(5)
C(12)	87(6)	78(6)	83(6)	23(5)	13(5)	4(5)
C(13)	107(7)	58(6)	121(7)	11(6)	-39(7)	8(5)
C(17)	66(6)	109(7)	132(8)	9(6)	4(6)	-7(5)
C(16)	152(9)	90(7)	79(6)	-21(5)	2(6)	27(6)
C(20)	111(8)	213(12)	95(8)	15(7)	-38(6)	69(8)
C(19)	139(9)	143(10)	102(8)	-55(7)	-5(7)	17(8)
C(21)	154(10)	183(12)	93(8)	59(7)	-19(7)	-38(10)

Table 7. Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for mape348c_ready.

	x	y	z	U(eq)
H(1O)	12169	2759	1980	98
H(2A)	11535	3385	2111	73
H(2B)	11808	3578	3915	73
H(15A)	10304	2398	2981	104
H(15B)	10014	2048	4464	104
H(15C)	10644	2003	4198	104
H(11A)	9621	2726	6370	74
H(11B)	9917	3283	6669	74
H(1A)	11575	2755	5289	74
H(1B)	11307	2558	3484	74
H(10)	10668	3298	3744	62
H(8)	10972	2295	7127	72
H(7A)	10422	3077	9155	78
H(7B)	10938	2755	9768	78
H(14A)	10905	4360	8497	146

H(14B)	10394	4635	7629	146
H(14C)	10978	4818	7046	146
H(6A)	11137	3654	8847	89
H(6B)	11479	3219	7799	89
H(12A)	10476	1843	9139	124
H(12B)	10149	1790	7330	124
H(12C)	9962	2205	8810	124
H(13A)	10595	4039	3243	143
H(13B)	10796	4619	3806	143
H(13C)	10201	4437	4247	143
H(17A)	8688	2495	4338	153
H(17B)	8204	2903	4125	153
H(17C)	8513	2860	5972	153
H(16A)	9227	4244	5099	161
H(16B)	8874	3917	6487	161
H(16C)	8599	4186	4800	161
H(20A)	8331	4056	1634	210
H(20B)	8135	3459	1304	210
H(20C)	8383	3796	-293	210
H(19A)	9030	3046	-865	191
H(19B)	8798	2715	770	191
H(19C)	9420	2844	668	191
H(21A)	9412	3949	-412	215
H(21B)	9730	3863	1401	215
H(21C)	9266	4298	1294	215

Table 8. Torsion angles [deg] for mape348c_ready.

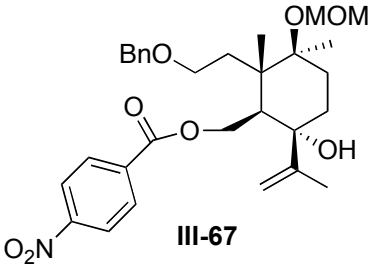
C(16)-Si(1)-O(2)-C(11)	66.7(7)
C(18)-Si(1)-O(2)-C(11)	-174.2(6)
C(17)-Si(1)-O(2)-C(11)	-54.4(6)
Si(1)-O(2)-C(11)-C(9)	167.4(4)
C(15)-C(9)-C(11)-O(2)	-56.8(7)
C(8)-C(9)-C(11)-O(2)	-177.2(6)

C(10)-C(9)-C(11)-O(2)	62.7(7)
O(1)-C(2)-C(1)-C(10)	-179.5(6)
C(2)-C(1)-C(10)-C(5)	-67.9(8)
C(2)-C(1)-C(10)-C(9)	168.5(6)
C(11)-C(9)-C(10)-C(5)	62.5(7)
C(15)-C(9)-C(10)-C(5)	179.9(6)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-56.8(7)
C(11)-C(9)-C(10)-C(1)	-171.9(6)
C(15)-C(9)-C(10)-C(1)	-54.4(8)
C(8)-C(9)-C(10)-C(1)	68.9(7)
O(2)-Si(1)-C(18)-C(20)	-179.0(7)
C(16)-Si(1)-C(18)-C(20)	-60.3(8)
C(17)-Si(1)-C(18)-C(20)	62.1(8)
O(2)-Si(1)-C(18)-C(21)	-59.2(7)
C(16)-Si(1)-C(18)-C(21)	59.4(8)
C(17)-Si(1)-C(18)-C(21)	-178.2(7)
O(2)-Si(1)-C(18)-C(19)	61.7(7)
C(16)-Si(1)-C(18)-C(19)	-179.7(6)
C(17)-Si(1)-C(18)-C(19)	-57.3(7)
C(11)-C(9)-C(8)-C(7)	-66.6(8)
C(15)-C(9)-C(8)-C(7)	175.3(6)
C(10)-C(9)-C(8)-C(7)	52.3(8)
C(11)-C(9)-C(8)-C(12)	62.6(8)
C(15)-C(9)-C(8)-C(12)	-55.5(9)
C(10)-C(9)-C(8)-C(12)	-178.5(6)
C(1)-C(10)-C(5)-C(4)	118.3(8)
C(9)-C(10)-C(5)-C(4)	-116.0(8)
C(1)-C(10)-C(5)-C(6)	-66.1(8)
C(9)-C(10)-C(5)-C(6)	59.5(7)
C(12)-C(8)-C(7)-C(6)	179.4(6)
C(9)-C(8)-C(7)-C(6)	-49.0(8)
C(6)-C(5)-C(4)-C(14)	-3.7(12)
C(10)-C(5)-C(4)-C(14)	171.3(7)
C(6)-C(5)-C(4)-C(13)	177.1(7)
C(10)-C(5)-C(4)-C(13)	-7.9(12)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	119.5(8)

C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	-56.0(8)
C(8)-C(7)-C(6)-C(5)	50.3(9)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

X-Ray data and results for III-67



Chemical Formula: $C_{30}H_{39}NO_8$
Exact Mass: 541,27

Table 3. Crystal data and structure refinement for satv624_todeposit.

Identification code	satv624
Empirical formula	C30 H39 N O8
Formula weight	541.62
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71069 A
Crystal system, space group	Orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 7.302(2) A alpha = 90 deg.
	b = 11.179(3) A beta = 90 deg.
	c = 35.809(6) A gamma = 90 deg.
Volume	2923.1(12) A^3
Z, Calculated density	4, 1.231 Mg/m^3
Absorption coefficient	0.089 mm^-1
F(000)	1160
Crystal size	0.40 x 0.25 x 0.15 mm
Theta range for data collection	2.27 to 21.73 deg.
Limiting indices	-7<=h<=7, -11<=k<=11, -36<=l<=37
Reflections collected / unique	7781 / 1915 [R(int) = 0.0296]
Completeness to theta = 21.73	93.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.98 and 0.88
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1912 / 0 / 357
Goodness-of-fit on F^2	1.027
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0406, wR2 = 0.0944
R indices (all data)	R1 = 0.0599, wR2 = 0.1057

Extinction coefficient .020(3)
Largest diff. peak and hole 0.218 and -0.159 e.A^-3

Table 4. Atomic coordinates (x 10^4) and equivalent isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for satv624_todeposit. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	4352(5)	7652(3)	7220(1)	91(1)
O(2)	3699(4)	8110(2)	6071(1)	58(1)
O(3)	5292(6)	9813(3)	6018(1)	89(1)
O(4)	2880(6)	7613(4)	4185(1)	90(1)
O(5)	4307(6)	9274(4)	4112(1)	102(1)
O(6)	4153(5)	3743(3)	6798(1)	90(1)
O(7)	4964(7)	1950(3)	7038(1)	112(2)
O(8)	5064(5)	4461(3)	5626(1)	76(1)
N(2)	3654(6)	8495(4)	4306(1)	70(1)
C(1)	1817(10)	9425(6)	7247(2)	127(3)
C(2)	1382(8)	8462(5)	7049(1)	80(2)
C(3)	4118(6)	8891(3)	5471(1)	49(1)
C(4)	4437(7)	9012(4)	5878(1)	57(1)
C(5)	4172(7)	8037(4)	6464(1)	62(1)
C(6)	3153(6)	6993(4)	6637(1)	56(1)
C(7)	2653(7)	7367(5)	7045(1)	68(2)
C(8)	1720(8)	6347(5)	7248(1)	82(2)
C(9)	2754(8)	5192(5)	7220(1)	83(2)
C(10)	2997(7)	4785(5)	6812(1)	70(2)
C(11)	4111(6)	5754(4)	6589(1)	58(1)
C(12)	4133(7)	5486(4)	6165(1)	61(1)
C(13)	5048(7)	4343(4)	6025(1)	72(1)
C(14)	5928(7)	3499(4)	5447(1)	70(1)
C(15)	5733(6)	3624(4)	5032(1)	62(1)

C(16)	6405(7)	2736(4)	4801(2)	78(2)
C(17)	6210(9)	2795(6)	4420(2)	100(2)
C(18)	5336(9)	3761(6)	4257(2)	97(2)
C(19)	4679(8)	4653(5)	4482(2)	86(2)
C(20)	4871(7)	4596(4)	4867(2)	75(2)
C(21)	4795(7)	9766(4)	5236(1)	59(1)
C(22)	4652(7)	9638(4)	4855(1)	58(1)
C(23)	3793(6)	8652(4)	4715(1)	52(1)
C(24)	3085(6)	7773(4)	4938(1)	56(1)
C(25)	-352(9)	8381(6)	6836(2)	115(2)
C(26)	6135(6)	5766(5)	6728(1)	78(2)
C(27)	1143(7)	4501(5)	6637(1)	79(2)
C(28)	3271(6)	7899(4)	5320(1)	57(1)
C(29)	3477(10)	2639(5)	6933(2)	108(2)
C(30)	6041(15)	1552(6)	6743(2)	187(5)

Table 5. Bond lengths [A] and angles [deg] for satv624_todeposit.

O(1)-C(7)	1.425(6)
O(1)-H(1)	.8200
O(2)-C(4)	1.335(5)
O(2)-C(5)	1.453(4)
O(3)-C(4)	1.201(5)
O(4)-N(2)	1.217(5)
O(5)-N(2)	1.213(5)
O(6)-C(29)	1.413(6)
O(6)-C(10)	1.440(6)
O(7)-C(29)	1.384(7)
O(7)-C(30)	1.392(8)
O(8)-C(14)	1.402(5)
O(8)-C(13)	1.432(5)
N(2)-C(23)	1.476(6)
C(1)-C(2)	1.326(7)
C(1)-H(1A)	.9300

C(1)-H(1B)	.9300
C(2)-C(25)	1.481(8)
C(2)-C(7)	1.537(7)
C(3)-C(28)	1.381(5)
C(3)-C(21)	1.382(5)
C(3)-C(4)	1.482(6)
C(5)-C(6)	1.515(6)
C(5)-H(5A)	.9700
C(5)-H(5B)	.9700
C(6)-C(11)	1.560(6)
C(6)-C(7)	1.564(6)
C(6)-H(6)	.9800
C(7)-C(8)	1.514(7)
C(8)-C(9)	1.500(7)
C(8)-H(8A)	.9700
C(8)-H(8B)	.9700
C(9)-C(10)	1.537(7)
C(9)-H(9A)	.9700
C(9)-H(9B)	.9700
C(10)-C(27)	1.526(7)
C(10)-C(11)	1.573(6)
C(11)-C(12)	1.550(6)
C(11)-C(26)	1.559(6)
C(12)-C(13)	1.527(6)
C(12)-H(12A)	.9700
C(12)-H(12B)	.9700
C(13)-H(13A)	.9700
C(13)-H(13B)	.9700
C(14)-C(15)	1.501(6)
C(14)-H(14A)	.9700
C(14)-H(14B)	.9700
C(15)-C(16)	1.382(6)
C(15)-C(20)	1.387(6)
C(16)-C(17)	1.371(8)
C(16)-H(16)	.9300
C(17)-C(18)	1.384(8)

C(17)-H(17)	.9300
C(18)-C(19)	1.368(7)
C(18)-H(18)	.9300
C(19)-C(20)	1.388(7)
C(19)-H(19)	.9300
C(20)-H(20)	.9300
C(21)-C(22)	1.375(6)
C(21)-H(21)	.9300
C(22)-C(23)	1.365(6)
C(22)-H(22)	.9300
C(23)-C(24)	1.368(6)
C(24)-C(28)	1.382(6)
C(24)-H(24)	.9300
C(25)-H(251)	.9600
C(25)-H(252)	.9600
C(25)-H(253)	.9600
C(26)-H(261)	.9600
C(26)-H(262)	.9600
C(26)-H(263)	.9600
C(27)-H(271)	.9600
C(27)-H(272)	.9600
C(27)-H(273)	.9600
C(28)-H(28)	.9300
C(29)-H(29A)	.9700
C(29)-H(29B)	.9700
C(30)-H(301)	.9600
C(30)-H(302)	.9600
C(30)-H(303)	.9600

C(7)-O(1)-H(1)	109.5
C(4)-O(2)-C(5)	116.6(3)
C(29)-O(6)-C(10)	119.3(5)
C(29)-O(7)-C(30)	114.5(5)
C(14)-O(8)-C(13)	112.9(4)
O(5)-N(2)-O(4)	124.0(4)
O(5)-N(2)-C(23)	117.2(4)

O(4)-N(2)-C(23)	118.8(4)
C(2)-C(1)-H(1A)	120.0
C(2)-C(1)-H(1B)	120.0
H(1A)-C(1)-H(1B)	120.0
C(1)-C(2)-C(25)	121.9(6)
C(1)-C(2)-C(7)	120.5(6)
C(25)-C(2)-C(7)	117.6(5)
C(28)-C(3)-C(21)	119.4(4)
C(28)-C(3)-C(4)	121.9(4)
C(21)-C(3)-C(4)	118.6(4)
O(3)-C(4)-O(2)	123.9(4)
O(3)-C(4)-C(3)	124.0(4)
O(2)-C(4)-C(3)	112.1(4)
O(2)-C(5)-C(6)	108.8(3)
O(2)-C(5)-H(5A)	109.9
C(6)-C(5)-H(5A)	109.9
O(2)-C(5)-H(5B)	109.9
C(6)-C(5)-H(5B)	109.9
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.3
C(5)-C(6)-C(11)	114.8(3)
C(5)-C(6)-C(7)	106.8(4)
C(11)-C(6)-C(7)	116.3(4)
C(5)-C(6)-H(6)	106.0
C(11)-C(6)-H(6)	106.0
C(7)-C(6)-H(6)	106.0
O(1)-C(7)-C(8)	110.4(4)
O(1)-C(7)-C(2)	110.1(4)
C(8)-C(7)-C(2)	108.9(4)
O(1)-C(7)-C(6)	105.5(4)
C(8)-C(7)-C(6)	110.7(4)
C(2)-C(7)-C(6)	111.3(4)
C(9)-C(8)-C(7)	112.9(5)
C(9)-C(8)-H(8A)	109.0
C(7)-C(8)-H(8A)	109.0
C(9)-C(8)-H(8B)	109.0
C(7)-C(8)-H(8B)	109.0

H(8A)-C(8)-H(8B)	107.8
C(8)-C(9)-C(10)	112.2(4)
C(8)-C(9)-H(9A)	109.2
C(10)-C(9)-H(9A)	109.2
C(8)-C(9)-H(9B)	109.2
C(10)-C(9)-H(9B)	109.2
H(9A)-C(9)-H(9B)	107.9
O(6)-C(10)-C(27)	109.7(4)
O(6)-C(10)-C(9)	109.9(4)
C(27)-C(10)-C(9)	110.4(4)
O(6)-C(10)-C(11)	103.7(4)
C(27)-C(10)-C(11)	113.1(4)
C(9)-C(10)-C(11)	109.8(4)
C(12)-C(11)-C(26)	107.7(4)
C(12)-C(11)-C(6)	106.4(3)
C(26)-C(11)-C(6)	112.5(4)
C(12)-C(11)-C(10)	111.8(4)
C(26)-C(11)-C(10)	109.5(4)
C(6)-C(11)-C(10)	108.9(4)
C(13)-C(12)-C(11)	119.3(4)
C(13)-C(12)-H(12A)	107.5
C(11)-C(12)-H(12A)	107.5
C(13)-C(12)-H(12B)	107.5
C(11)-C(12)-H(12B)	107.5
H(12A)-C(12)-H(12B)	107.0
O(8)-C(13)-C(12)	104.7(3)
O(8)-C(13)-H(13A)	110.8
C(12)-C(13)-H(13A)	110.8
O(8)-C(13)-H(13B)	110.8
C(12)-C(13)-H(13B)	110.8
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.9
O(8)-C(14)-C(15)	109.8(4)
O(8)-C(14)-H(14A)	109.7
C(15)-C(14)-H(14A)	109.7
O(8)-C(14)-H(14B)	109.7
C(15)-C(14)-H(14B)	109.7

H(14A)-C(14)-H(14B)	108.2
C(16)-C(15)-C(20)	118.0(5)
C(16)-C(15)-C(14)	119.5(5)
C(20)-C(15)-C(14)	122.5(4)
C(17)-C(16)-C(15)	121.5(5)
C(17)-C(16)-H(16)	119.2
C(15)-C(16)-H(16)	119.2
C(16)-C(17)-C(18)	120.3(5)
C(16)-C(17)-H(17)	119.8
C(18)-C(17)-H(17)	119.8
C(19)-C(18)-C(17)	118.8(6)
C(19)-C(18)-H(18)	120.6
C(17)-C(18)-H(18)	120.6
C(18)-C(19)-C(20)	121.1(6)
C(18)-C(19)-H(19)	119.5
C(20)-C(19)-H(19)	119.5
C(15)-C(20)-C(19)	120.3(5)
C(15)-C(20)-H(20)	119.9
C(19)-C(20)-H(20)	119.9
C(22)-C(21)-C(3)	120.2(4)
C(22)-C(21)-H(21)	119.9
C(3)-C(21)-H(21)	119.9
C(23)-C(22)-C(21)	119.0(4)
C(23)-C(22)-H(22)	120.5
C(21)-C(22)-H(22)	120.5
C(22)-C(23)-C(24)	122.5(4)
C(22)-C(23)-N(2)	119.5(4)
C(24)-C(23)-N(2)	117.9(4)
C(23)-C(24)-C(28)	118.0(4)
C(23)-C(24)-H(24)	121.0
C(28)-C(24)-H(24)	121.0
C(2)-C(25)-H(251)	109.5
C(2)-C(25)-H(252)	109.5
H(251)-C(25)-H(252)	109.5
C(2)-C(25)-H(253)	109.5
H(251)-C(25)-H(253)	109.5

H(252)-C(25)-H(253)	109.5
C(11)-C(26)-H(261)	109.5
C(11)-C(26)-H(262)	109.5
H(261)-C(26)-H(262)	109.5
C(11)-C(26)-H(263)	109.5
H(261)-C(26)-H(263)	109.5
H(262)-C(26)-H(263)	109.5
C(10)-C(27)-H(271)	109.5
C(10)-C(27)-H(272)	109.5
H(271)-C(27)-H(272)	109.5
C(10)-C(27)-H(273)	109.5
H(271)-C(27)-H(273)	109.5
H(272)-C(27)-H(273)	109.5
C(3)-C(28)-C(24)	120.9(4)
C(3)-C(28)-H(28)	119.6
C(24)-C(28)-H(28)	119.6
O(7)-C(29)-O(6)	107.8(5)
O(7)-C(29)-H(29A)	110.2
O(6)-C(29)-H(29A)	110.2
O(7)-C(29)-H(29B)	110.2
O(6)-C(29)-H(29B)	110.2
H(29A)-C(29)-H(29B)	108.5
O(7)-C(30)-H(301)	109.5
O(7)-C(30)-H(302)	109.5
H(301)-C(30)-H(302)	109.5
O(7)-C(30)-H(303)	109.5
H(301)-C(30)-H(303)	109.5
H(302)-C(30)-H(303)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 6. Anisotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for satv624_todeposit.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

-2 pi^2 [h^2 a*^2 U11 + ... + 2 h k a* b* U12]

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	76(3)	149(3)	48(2)	-6(2)	-7(2)	-34(2)
O(2)	66(2)	66(2)	43(2)	3(2)	2(2)	-12(2)
O(3)	130(4)	77(2)	59(2)	-10(2)	2(2)	-43(2)
O(4)	114(3)	101(3)	56(2)	-2(2)	-17(2)	-15(3)
O(5)	105(3)	140(3)	61(2)	28(2)	3(2)	-33(3)
O(6)	84(3)	86(2)	101(3)	33(2)	-10(2)	-2(2)
O(7)	195(5)	74(2)	68(2)	1(2)	-41(3)	29(3)
O(8)	97(3)	66(2)	66(2)	-7(2)	6(2)	18(2)
N(2)	62(3)	91(3)	57(3)	13(3)	-2(2)	2(2)
C(1)	111(6)	138(5)	132(6)	-69(5)	36(4)	-11(5)
C(2)	79(5)	103(4)	58(3)	-23(3)	18(3)	-11(4)
C(3)	49(3)	48(2)	50(3)	-1(2)	3(2)	-3(2)
C(4)	65(3)	54(3)	51(3)	-4(2)	6(3)	-2(3)
C(5)	65(3)	82(3)	38(3)	-3(2)	1(2)	-11(3)
C(6)	44(3)	86(3)	37(2)	0(2)	0(2)	-7(3)
C(7)	62(4)	99(4)	43(3)	0(3)	-1(3)	-24(3)
C(8)	81(4)	113(4)	52(3)	4(3)	8(3)	-16(4)
C(9)	77(4)	125(5)	48(3)	32(3)	-7(3)	-32(4)
C(10)	59(4)	87(4)	64(3)	21(3)	-11(3)	-4(3)
C(11)	48(3)	83(3)	44(3)	12(2)	-7(2)	-13(3)
C(12)	59(3)	67(3)	56(3)	6(2)	2(2)	2(3)
C(13)	77(4)	75(3)	63(3)	10(3)	-6(3)	1(3)
C(14)	63(4)	70(3)	78(4)	-3(3)	3(3)	2(3)
C(15)	47(3)	51(3)	88(4)	-8(3)	3(3)	3(2)
C(16)	67(4)	66(3)	103(5)	-14(3)	9(3)	4(3)

C(17)	96(5)	94(5)	110(6)	-37(4)	31(4)	-5(4)
C(18)	94(5)	117(5)	79(4)	-23(4)	9(4)	-6(4)
C(19)	71(4)	95(4)	92(4)	6(4)	-2(3)	6(3)
C(20)	76(4)	71(3)	78(4)	-9(3)	9(3)	7(3)
C(21)	63(3)	48(2)	65(3)	8(2)	0(2)	-6(2)
C(22)	61(3)	65(3)	49(3)	14(2)	-1(2)	-4(3)
C(23)	52(3)	62(3)	41(3)	3(2)	-2(2)	0(3)
C(24)	58(3)	57(3)	54(3)	3(2)	-8(2)	-6(2)
C(25)	104(6)	126(5)	115(5)	-29(4)	-4(4)	19(4)
C(26)	51(4)	112(4)	73(3)	11(3)	-11(3)	-8(3)
C(27)	63(4)	98(4)	76(3)	20(3)	-10(3)	-22(3)
C(28)	68(3)	61(3)	43(3)	10(2)	1(2)	-5(3)
C(29)	127(6)	88(4)	109(5)	35(4)	-44(4)	-29(4)
C(30)	350(15)	123(6)	89(5)	-34(4)	-8(7)	105(8)

Table 7. Hydrogen coordinates (x 10^4) and isotropic displacement parameters (A^2 x 10^3) for satv624_todeposit.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	4167	7847	7437	136
H(1A)	1022	10075	7254	152
H(1B)	2916	9450	7378	152
H(5A)	3834	8774	6590	74
H(5B)	5482	7923	6492	74
H(6)	1989	6935	6502	67
H(8A)	1589	6558	7510	98
H(8B)	503	6237	7146	98
H(9A)	2102	4577	7357	100
H(9B)	3950	5288	7334	100
H(12A)	2872	5474	6080	73
H(12B)	4726	6155	6042	73

H(13A)	6285	4276	6121	86
H(13B)	4356	3643	6100	86
H(14A)	5380	2753	5528	85
H(14B)	7216	3484	5514	85
H(16)	7003	2083	4906	94
H(17)	6668	2183	4271	120
H(18)	5197	3803	3999	116
H(19)	4095	5308	4375	103
H(20)	4418	5211	5016	90
H(21)	5349	10444	5336	71
H(22)	5133	10215	4696	70
H(24)	2498	7112	4836	68
H(251)	-1086	9076	6886	173
H(252)	-1009	7677	6911	173
H(253)	-86	8338	6574	173
H(261)	6596	4962	6735	118
H(262)	6187	6107	6974	118
H(263)	6867	6236	6561	118
H(271)	1325	4069	6408	118
H(272)	503	5233	6586	118
H(273)	435	4023	6807	118
H(28)	2819	7307	5478	69
H(29A)	2676	2771	7145	129
H(29B)	2785	2235	6739	129
H(301)	5267	1315	6539	281
H(302)	6762	881	6822	281
H(303)	6838	2185	6662	281

Table 8. Torsion angles [deg] for satv624_todeposit.

C(5)-O(2)-C(4)-O(3)	-7.9(7)
C(5)-O(2)-C(4)-C(3)	170.6(4)
C(28)-C(3)-C(4)-O(3)	174.0(5)
C(21)-C(3)-C(4)-O(3)	-1.9(7)

C(28)-C(3)-C(4)-O(2)	-4.6(6)
C(21)-C(3)-C(4)-O(2)	179.6(4)
C(4)-O(2)-C(5)-C(6)	177.9(4)
O(2)-C(5)-C(6)-C(11)	84.4(4)
O(2)-C(5)-C(6)-C(7)	-145.1(4)
C(1)-C(2)-C(7)-O(1)	-9.7(7)
C(25)-C(2)-C(7)-O(1)	172.2(5)
C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	111.4(6)
C(25)-C(2)-C(7)-C(8)	-66.6(6)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	-126.3(6)
C(25)-C(2)-C(7)-C(6)	55.6(6)
C(5)-C(6)-C(7)-O(1)	-57.3(5)
C(11)-C(6)-C(7)-O(1)	72.3(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-176.8(4)
C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	-47.1(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	62.0(5)
C(11)-C(6)-C(7)-C(2)	-168.3(4)
O(1)-C(7)-C(8)-C(9)	-66.1(6)
C(2)-C(7)-C(8)-C(9)	173.0(4)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	50.4(6)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-59.5(6)
C(29)-O(6)-C(10)-C(27)	-51.0(6)
C(29)-O(6)-C(10)-C(9)	70.6(6)
C(29)-O(6)-C(10)-C(11)	-172.1(4)
C(8)-C(9)-C(10)-O(6)	174.2(4)
C(8)-C(9)-C(10)-C(27)	-64.7(6)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	60.7(6)
C(5)-C(6)-C(11)-C(12)	-64.6(4)
C(7)-C(6)-C(11)-C(12)	169.7(4)
C(5)-C(6)-C(11)-C(26)	53.2(5)
C(7)-C(6)-C(11)-C(26)	-72.5(5)
C(5)-C(6)-C(11)-C(10)	174.8(4)
C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	49.1(5)
O(6)-C(10)-C(11)-C(12)	71.6(5)
C(27)-C(10)-C(11)-C(12)	-47.2(6)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-171.0(4)

O(6)-C(10)-C(11)-C(26)	-47.7(5)
C(27)-C(10)-C(11)-C(26)	-166.5(4)
C(9)-C(10)-C(11)-C(26)	69.7(5)
O(6)-C(10)-C(11)-C(6)	-171.1(3)
C(27)-C(10)-C(11)-C(6)	70.1(5)
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	-53.7(5)
C(26)-C(11)-C(12)-C(13)	57.0(6)
C(6)-C(11)-C(12)-C(13)	177.9(4)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-63.3(6)
C(14)-O(8)-C(13)-C(12)	177.8(4)
C(11)-C(12)-C(13)-O(8)	-171.8(4)
C(13)-O(8)-C(14)-C(15)	174.5(4)
O(8)-C(14)-C(15)-C(16)	-176.6(4)
O(8)-C(14)-C(15)-C(20)	2.3(7)
C(20)-C(15)-C(16)-C(17)	-.9(8)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	178.1(5)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	.4(9)
C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	.2(9)
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-.3(9)
C(16)-C(15)-C(20)-C(19)	.8(8)
C(14)-C(15)-C(20)-C(19)	-178.2(5)
C(18)-C(19)-C(20)-C(15)	-.2(8)
C(28)-C(3)-C(21)-C(22)	-1.1(7)
C(4)-C(3)-C(21)-C(22)	174.9(4)
C(3)-C(21)-C(22)-C(23)	1.6(7)
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-.9(7)
C(21)-C(22)-C(23)-N(2)	-179.1(4)
O(5)-N(2)-C(23)-C(22)	-.8(6)
O(4)-N(2)-C(23)-C(22)	-179.8(4)
O(5)-N(2)-C(23)-C(24)	-179.1(4)
O(4)-N(2)-C(23)-C(24)	1.8(6)
C(22)-C(23)-C(24)-C(28)	-.5(7)
N(2)-C(23)-C(24)-C(28)	177.8(4)
C(21)-C(3)-C(28)-C(24)	-.3(7)
C(4)-C(3)-C(28)-C(24)	-176.1(4)
C(23)-C(24)-C(28)-C(3)	1.1(7)

C(30)-O(7)-C(29)-O(6)	-69.5(7)
C(10)-O(6)-C(29)-O(7)	-154.8(4)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 9. Hydrogen bonds for satv624_todeposit [A and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(1)...O(7)#1	.82	2.22	2.815(7)	129.4

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
#1 -x+1,y+1/2,-z+3/2

1) a) Rabe, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 62; b) Rabe, P.; Ackerman, E.; Schneider, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3655; for the first total synthesis of quinine, see: c) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849-849; d) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860-874.
2) Nicolaou, K.C; Snyder, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044.
3) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329-8351.
4) Ireland, R. E.; Dawson, M. I.; Kowalski, C. J.; Lipinski, C. A.; Marshall, D. R.; Tilley, J. W.; Bordner, J.; Trus, B. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 973-990.
5) Blay, G.; Cardona, L.; Collado, A. M.; Garcia, B.; Pedro, J. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4929-4936.
6) Marshall, J. A.; Bundy, G. L.; Fanta, W. I. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3913-3922.
7) Holmes, A. B.; Madge, N. C. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 789-802.
8) Snider, B. B.; O'Neil, S. V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12983-12994.
9) Arseniyadis, S.; Toupet, L.; Yashunsky, D. V.; Wang, Q.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8783-8786.
10) Sesenoglu, Ö.; Candela Lena, J. I.; Altinel, E.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 995-1015.
11) Criegee, R. In *Oxidation in Organic Chemistry*; Wiberg, K. B., Ed.; Academic Press: New York, 1965; Part A, p 277.
12) Corbu, A.; Gauron, G.; Castro, J. M.; Dakir, M.; Arseniyadis, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1730-1743.
13) L'énergie de la liaison C-I (2 Å) est d'environ 50 Kcal/mol cependant la liaison C-Pb (2.29 Å) a été estimé à 31 Kcal/mol. (a) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1179–1255. (b) Ladziata, U.; Zhdankin, V. *ARKIVOC* **2006**, ix, 26–58.
14) Finet, L.; Candela Lena, J. I.; Kaoudi, T.; Birlirakis, N.; Arseniyadis, S. *Chem.-Eur. J.* **2003**, *9*, 3813–3820.
15) Corbu, A.; Gauron, G.; Castro, J. M.; Dakir, M.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4745-4748.
16) Bagirov, V. Y.; Scheichenko, V. I.; Veselovskaya, N. V.; Sklyar, Y. E.; Savina, A. A.; Kiryanova, I. A. *Khim. Prir. Soedin.* **1980**, *16*, 620-623.
17) Kunz, K.; Wöldicke, E. *Chem. Ber.* **1937**, 359.
18) Appendino, G.; Tagliapietra, S.; Nano, G.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 183-186.
19) Pigulevskii, G. V.; Naugol'naya, T. N. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1956**, *108*, 853.
20) Lee, S. G.; Ryu, S. Y.; Ahn, J. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 384-386.
21) Khasanov, T. K.; Saidkhodzhaev, A. I.; Nikonov, G. K. *Chemistry of Natural Compounds* **1975**,

10, 20-23.

22) Appendino, G.; Tagliapietra, S.; Nano, G.; Jakupovic, J. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 183-186.

23) Abd El-Razek, M. H.; Ohta, S.; Ahmed, A. A.; Hirata, T. *Phytochemistry* **2001**, *58*, 1289-1295.

24) Greger, H.; Hofer, O.; Robien, W. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1997-2003.

25) Jakupovic, J.; Banerjee, S.; Bohlmann, F.; King, R. M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1305-1313.

26) a) Yoo, H. D.; Cremin, P. A.; Zeng, L.; Garo, E.; Williams, C. T.; Lee, C. M.; Goering, M. G.; O'Neil-Johnson, M.; Eldrige, G. R.; Hu, J. F. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 122-124; b) Velthuisen, E. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10640-10641.

27) Syrov, V. N.; Khushbactova, Z. A.; Nabiev, A. N. *Farmakol. Toksikol.* **1990**, *53*, 41.

28) Shahverdi, A. R.; Fakhimi, A.; Zarrini, G.; Dehghan, G.; Iranshahi, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 1805-1807.

29) Gonzales-Garcia, E. M.; Grognux, J.; Wahler, D.; Reymond, J.-L. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2458-2470.

30) Arseniyadis, S.; Yashunsky, D. V.; de Freitas, R. P.; Dorado, M. M.; Potier, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12443-12458.

31) Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc* **2005**, *127*, 14204-14205.

32) Alonso, D.; Fuensanta, M.; Najera, C. *Euro. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4747-4754.

33) Dauben, W. G.; Michno, D. M. *J. Org. Chem* **1977**, *42*, 643-685 ; Babler, J. H.; Olsen, D. O.; Arnold, W. H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1656-1658.

34) Brown, D. S.; Marples, B. A.; Smith, P.; Walton, L. *Tetrahedron* **1995,** 51, (12), 3587-3606 ; Paquette, L. A.; Belmont, D. T.; Asu, Y. L. *J. Org. Chem.* **1985,** 50, (24), 4667-4672.

35) Dams, I.; Bialonska, A.; Ciunik, Z.; Wawrzenczyk, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2087-2097.

36) Martin Castro, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939-3002.

37) Eschinasi, E. H. *J. Org. Chem*. **1970**, *35*, 2010-2012.

38) Ireland, R. E.; Varney, M. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1829–1833.

39) Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3483–3484.

40) Masada, H.; Tajima, K.; Taniguchi, K.; Yamamoto, T. *Chemistry Letters* **1991**, *20*, 753-756.

41) Jackson, R. F. W.; Raphael, R. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 535–539.

42) Corbu, A.; Perez, M.; Aquino, M.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2853-6.

43) Naves, Y. R.; Grampoloff, A. V.; Bachmann, P. *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1699; Ruzicka, L. ; Schinz, H.; Seidel, C. F.; Tavel, C. *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30,* 1810.

44) Rautenstrauch, V.; Ohloff, G., *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1776.

45) Marner, F. J.; Krick, W.; Gellrich, B.; Jaenicke, L.; Winter, W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2531-

2536.

46) Marner, F.-J. *Current Org. Chem.* **1997**, *1*, 153-186.

47) Krick, W.; Marner, F. J.; Jaenicke, L. *Z. Naturforsch.* **1983**, *38c*, 179-184.

48) Ritzdorf, I.; Bartels, M.; Kerp, B.; Kasel, T.; Klonowski, S.; Marner, F. J. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 995-1003.

49) Xiong, Q.; Wilson, W. K.; Matsuda, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1285-1288.

50) The Arabidopsis Initiative *Nature* **2000**, *408*, 796-815.

51) C. A. Grob, P. W. Schiess, Angew. Chem. **1967**, *79*, 1-14; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1967**, *6*, 1-15; C. A. Grob, Angew. Chem. **1969**, *81*, 543-554; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1969**, *8*, 535-546.

52) Wong S.-M.; Oshima Y.; Pezzuto J. M.; Fong H. H. S.; Farnsworth N. R. *J. Pharm. Sci.*, **1986**, *75*, 317.

53) Bonfils, J.-P.; Pinguet, F.; Culine, S.: Sauvaire, Y., **1996**, Brevet Français No. 96 03 892 (WO 97/36604); Bonfils, J.-P.; Pinguet, F.; Culine, S.: Sauvaire, Y., *Planta Medica*, **2001**, *67*, 79-81.

54) Takahashi, K.; Hano, Y.; Suganuma, M.; Okabe, S.; Nomura, T., *J. Nat. Prod.*, **1999**, *62*, 291-293.

55) Shao, L.; Lewin, N. E.; Lorenzo, P. S.; Hu, Z.; Enyedy, I. J.; Garfield, S. H.; Stone, J. C.; Marner, F.-J.; Blumberg, P. M.; Wang, S., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3872-3880.

56) Sinou, V.; Grellier, P.; Schrevel, J. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1996**, *40*, 358-361.

57) Benoit-Vical, F.; Imbert, C.; Bonfils, J. P.; Sauvaire, Y. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 747-751.

58) Marner, F. J.; Kasel, T. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 319-323.

59) Sharpless, K. B.; Van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1848-1849.

60) Soullez, D.; Ple, G.; Duhamel, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1639-1645.

61) Thèse de Guillaume Gauron : N° D'ORDRE : 8617 ; UNIVERSITE PARIS XI

62) Arseniyadis, S.; Martín Hernando, J. I.; Quílez del Moral, J.; Rico Ferreira, M. R.; Birlirakis, N.; Potier, P. *Tetrahedron Letters* **1998**, 9011-9014.

63) Negishi, E.; King, A.; Klima, W.; Patterson, W.; Silveira Jr, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2526-2528.

64) Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6639-6647.

65) Radetich, B.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2430-2431.

66) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

67) Marshall, J. A.; Schaaf, G. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7428-7432.

68) Des quantités variables (moins de 5%) de produit rétro-aldol sont présentes, mais il est inséparable par chromatographie. Ce produit est séparé pendant les étapes suivantes.

69) Adams, L. A.; Valente, M. W. N.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5195-5200.

70) Parish, E. J.; Scott, A. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4766-4768.

71) Il faudrait préciser que la numérotation des atomes a été changée, et nous avons adopté la numérotation du squalène introduite par Marner pour la famille des iridials.

72) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishevsky, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568.

73) Corbu, A.; Aquino, M.; Pratap, T. V.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1787-1790.

74) Thompson, A.; Kabalka, G.; Akula, M.; Huffman, J. *Synthesis* **2005**, 547-550.

75) Mann, G.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5413-5418 ; Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3395-3396 ; Munday, R. H.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2754-5.