HAL
open science

Fenestradiènes et cyclooctatriènes : synthèse directe par réaction en cascade palladocatalysée

Mélanie Charpenay

To cite this version:

Mélanie Charpenay. Fenestradiènes et cyclooctatriènes : synthèse directe par réaction en cascade palladocatalysée. Autre. Université de Strasbourg, 2012. Français. NNT : 2012STRAF040 . tel-00836869

HAL Id: tel-00836869

https://theses.hal.science/tel-00836869v1

Submitted on 21 Jun 2013

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

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

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

EDSC
Ecole Doctorale des Sciences Chimiques

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique, UMR 7200

THÈSE

présentée par

Mélanie CHARPENAY

soutenue le : **6 novembre 2012**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline / Spécialité : Chimie Organique

Fenestradiènes et Cyclooctatriènes
Synthèse directe par réaction en cascade palladocatalysée

THÈSE dirigée par :

Dr. SUFFERT Jean	DR1, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr. ALAMI Mouâd	DR1, Université Paris Sud
Pr. ZHU Jieping	Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne

MEMBRES DU JURY :

Dr. LEROUX Frederic	DR2, Université de Strasbourg

MEMBRE INVITEE :

Dr. BLOND Gaëlle	CR1, Université de Strasbourg

REMERCIEMENTS

Cette thèse a été réalisée au sein du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique dirigé par le Pr. Marcel Hibert, dans l'équipe de Synthèse Organique Métalocatalysées et Pharmacochimie sous la direction du Dr. Jean Suffert et l'encadrement du Dr. Gaëlle Blond.

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury d'avoir accepté de lire et juger cette thèse, les directeurs de recherches Mouâd Alami, Frederic Leroux et le professeur Jieping Zhu. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie ensuite le Dr. Jean Suffert de m'avoir tout d'abord accueillie dans son laboratoire pour un stage de master 2, puis pour une thèse. Merci de m'avoir confié ce sujet qui m'a tellement appris. Merci pour tes connaissances, ta disponibilité et ton efficacité dans cette collaboration productive de trois ans. Le quotidien au laboratoire se déroule toujours dans la bonne humeur, tu as compris que l'ambiance est la base d'un bon travail.

Mes remerciements vont maintenant au Dr. Gaëlle Blond. La thèse ne m'a pas appris que de la chimie, c'est une réelle expérience humaine, que j'ai vraiment pu partager avec elle. C'est l'actrice majeure de la bonne ambiance dont je parlais ! Merci pour les corrections de mes chapitres. J'ai eu de nombreux correcteurs, mais chacun a vraiment été remarquable. C'est elle qui m'a initiée à la méthodologie de synthèse et je n'oublierai jamais les bases que j'ai apprises ici.

Merci à tous les membres du laboratoire ! Merci beaucoup Aicha, mon modèle d'organisation à la paillasse et en général ! Merci également pour tes corrections. Tu as laissé un grand vide quand tu es partie… Un grand merci à tous, Julien, Sophie S. qui a initié ces travaux et sans qui ce travail serait sûrement tout autre, ainsi que Catherine Hulot, Fabien (pour la chimie et la musique !), Acétou, Etienne, Nicolas G (excellent prof de chimie et de foot !), Angèle, André et tous les stagiaires, Yves, Florian, Julien R, Cécile, Mathieu F, Timothée, Clément, David, Benjamin, Arthur… Et les petits nouveaux, les Dr. Michaela Guela et Morgan Donnard, ainsi que Jessie : bonne route, vous verrez, on passe de très bons moments dans ce laboratoire.

Merci au SCA ! Cyril qui m'a beaucoup aidée quand j'ai perdu mes spectres, Patrick, Pascale et Nicole.

Merci aux secrétaires Françoise et Marianne, qui sont toujours disponibles et d'une grande aide.

J'ai rencontré des personnes fantastiques dans cette faculté : Claude, Séverine, Nigel (pour le foot aussi !! On a gagné !! 2 fois !) Christophe et Laurent entre autre pour le journal club, notre séminaire biblio hebdomadaire ; Saliou et Catherine pour les bons souvenirs avec les anciens (Martin, Lise…) ; le labo Grutter-Specht : merci Alex pour les conseils endnote, mac etc. Adeline, Damien, Seb, Sophie G., Antoine T pour l'ambiance au RU et les discussions sportives et culturelles (TMVPSP ?!) Sans oublier labo Wagner : Jojo (et Audrey !), Hélène (et Julien !), Marion, Sasha (pour les dépannages mac aussi…), Mathias (pour les corrections de mails en anglais…), sans oublier MC Mathieu, qui est entré dans ma vie au cours de cette thèse.

Merci à ma famille pour le soutien : mes parents qui ont toujours été là pour m'aider dès que j'en avais besoin ! (les prises de notes des JT en prépa de maman, les conseils vélo de papa, mais aussi les nombreux déménagements que je vous ai fait subir pendant ces 6 années à Stasbourg…). Merci au 2è homme de ma vie, qui ne le sait sans doute pas, mais qui le restera toujours, Clément. On se demande parfois qui est l'ainé des deux quand on voit ce que tu es devenu. J'embrasse aussi très fort Gérard&Colette, Agnès&Alain, Laurent&Hélène, Arnaud&Audrey&Liv&… Et les Charpenay ! Merci à toute la famille de Joseph&Anne-Marie dont je suis très proche, plus particulièrement ma cousine Marie-P, tu es ma deuxième marraine ! Je vous embrasse fort aussi Camille&Pauline, mes couz ! Mon filleul Quentin et les quatre autres Che-Che ! … Enfin, mes deux grands frères : Denis, je suis tellement heureuse pour toi. Nous pourrons bientôt partager nos expériences des Etats-Unis. Ainsi que Philippe mon cousin strasbourgeois le jeudi ! Et son papa Marcel, mon grand-père de cœur, qui m'a toujours beaucoup encouragée même si j'ai choisi la chimie aux dépens des mathématiques !

Merci aussi à mes amis du lycée, avec qui j'ai gardé quelques liens, même si je ne donnais que très peu de nouvelles pendant l'ECPM : Fanny&Kevin&Lily, Fouin, Lena, Pau&Seb, Aurel&Sindy, Manu, Adrien F, Adrianne : on était inséparables jusqu'à nos 20 ans ! Merci aussi à mes amies de prépa : Elo et Emilie qui connaît maintenant aussi bien Strasbourg que moi !

Enfin, mes plus chaleureux remerciements vont à mes amis strasbourgeois, que je connais pour la plupart depuis l'automne 2006 ! À commencer par ma BF Sophie, qui m'a fait connaître des personnes exceptionnelles, même si ils/elles viennent pour la plupart de l'insa… ?! Adrien, mon compatriote supporter de l'OL, merci pour tes conseils mac ! Alexis, qui connaît involontairement « toute ma vie »! Benoît (et Laurence), chez qui on a toujours passé de bonnes soirées ! JB, le pitre en soirée, quand il ne dort pas ! Merci de prendre soin de mon fauteuil pendant mon voyage outre-Atlantique. Juju (et Salom), grand fan de Chartreuse ! Merci aussi au groupe de l'ECPM : Camille, avec qui j'ai beaucoup partagé ces moments de thèse, surtout à la fin ! Gallou et Flo, Ingrid (et Julien) etc. Merci à tous.

Abréviations et symboles

Å	Ångström
Ac	acétyle
aq	aqueux
Ar	aryle
APTS	acide *para*-toluène sulfonique
(*S*)-BINAP	(*S*)-(−)-2,2′-Bis(diphenylphosphino)-1,1′-binaphthyl,
Boc	*tert*-butyloxycarbonyle
i-Bu	*iso*-butyle
n-Bu	*n*-butyle
t-Bu	*tert*-butyle
n-BuLi	*n*-butyllithium
CAN	Ceric Ammonium Nitrate, $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$
cat.	quantité catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
$CDCl_3$	chloroforme deutéré
cm	centimètre
Cp	cyclopentadiényle
Cy	cyclohexyle
m-CPBA	acide *méta*-chloroperbenzoïque
Δ	chauffage
dba	dibenzalacetone
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM	dichlorométhane
DFT	Density Functional Theory (théorie de la fonctionnelle de la densité)
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	*N,N*-diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxide
DPMS	diphénylméthylsilyle
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
DRX	diffraction de rayons X
E	*entgegen*
eda	éthylènediamine
e.e.	excès énantiomérique
éq.	équivalent
Et	éthyle

Et_2O	diéthyléther
EtOAc	acétate d'éthyle
EtOH	éthanol
ESI	electrospray ionization
eV	électronvolt
EWG	electrowithdrawing group, groupement électroattracteur.
g	gramme
GC	gas chromatography
$g*mol^{-1}$	gramme par mole
h	heure
hn	rayonnement électromagnétique
Hex	hexyle
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IR	Infra-Rouge
i-Pr	*iso*-propyle
J	constante de couplage
j	jour
LUMO	*lowest unoccupied molecular orbital*
M	$mol*L^{-1}$
Me	méthyle
MeOH	méthanol
MeCN	acétonitrile
mg	milligramme
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
MNDO	Modified Neglect of Differential Overlap
mol	mole
MW	micro-onde
NEt_3	triéthylamine
NMP	*N*-methyl-2-pyrrolidone
PCC	chlorochromate de pyridinium
Ph	phényle
PhH	benzène
PhMe	toluène

PMB	*para*-méthoxybenzyle
PPh_3	triphénylphosphine
ppm	partie par million
PPTS	*para*-toluène sulfonate de pyridium
i-Pr	*iso*-propyle
n-Pr	*n*-propyle
i-Pr_2NH	diisopropylamine
PS	produit secondaire
py	pyridine
Rf	rapport frontale
RMN	résonance magnétique nucléaire
RT	room temperature
RX	rayons X
TA.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétra-*n*-butylammonium
TBS	*tert*-butyldiméthylsilyle
TBDPS	*tert*-butyldiphénylsilyle
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylesilyle
TM 4Å	tamis moléculaire avec une taille des pores de 4 Å
TMS	triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilane
wt%	*weight %*, pourcentage massique
Z	*zusammen*

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE **15**

CHAPITRE I : CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES **3**

I. CASCADES REACTIONNELLES PALLADOCATALYSEES **5**

I.1. CYCLISATION AU DEPART D'UN GROUPEMENT INSATURE 5
I.1.1. Cyclocarbopalladation 5-exo-dig *5*
I.1.2. Cascade 5-exo-dig/Diels-Alder *6*
I.1.3. Polycycloisomérisation *6*
I.2. CASCADES REACTIONNELLES AU DEPART D'UN COMPOSE HALOGENE 7
I.2.1. Polycycloisomérisation *7*
I.2.2. Cascade Heck (6-exo-trig)/réarrangement *7*
I.2.3. Cascade Heck (5-exo-trig)/Diels-Alder *8*
I.2.4. Cascade 5-exo-dig/Heck (5-exo-trig)/électrocylisation 6 π *8*
I.2.5. Cascade Heck (6-exo-trig)/ Heck (6-endo-trig) *9*
I.3. AUTRES EXEMPLES 10
I.3.1. Une double-Stille macrocyclisante *10*
I.3.2. Une double-Stille dimérisante *11*
I.3.3. Préparation de quinolines *12*
I.3.4. Addition nucléophile d'un hétéroatome sur une double liaison *12*
I.3.5. Double annulation/carbonylation *12*

II. FENESTRANES **13**

II.1. INTRODUCTION ET NOMENCLATURE 13
II.2. PRODUIT NATUREL ET SA SYNTHESE 16
II.3. EFFORTS SYNTHETIQUES VERS DIFFERENTES CLASSES DE FENESTRANES 18
II.3.1. Cycloaddition photochimique *18*
II.3.1.1. Première synthèse d'un fenestrane : cycloaddition [2+2] photochimique 18
II.3.1.2. Réaction de Wittig, cycloaddition [2+2] photochimique 19
II.3.1.3. Réaction de Pauson-Khand, cycloaddition photochimique [2+2] 20
II.3.2. Cyclisation catalysée au rhodium *20*
II.3.2.1. Cycloaddition [2+2] photochimique, cyclisation au rhodium 20
II.3.3. Réaction de Pauson-Khand : cycloaddition [2+2+1] *21*
II.3.3.1. Réaction de Wittig, réaction de Pauson-Khand 21
II.3.3.2. Double réaction de Pauson-Khand en tandem 22
II.3.4. Réaction de cyclodéshydratation *22*
II.3.5. Double aldolisation intramoléculaire *23*

III. CYCLOOCTANOÏDES ET ELECTROCYCLISATION A 8 ELECTRONS Π **23**

III.1. GENERALITES 23
III.2. PRODUITS NATURELS 24
III.2.1. Les terpènes *24*
III.2.1.1. Les sesquiterpènoïdes : 24
III.2.1.2. Les diterpènes : 24
III.2.1.3. Les sesteterpènes : 25
III.2.1.4. Les triterpènes : 25
III.2.2. Autres produits naturels *26*
III.2.2.1. Les lignanes : 26
III.2.2.2. Les pigments : 26
III.3. EFFORTS SYNTHETIQUES 26
III.3.1. Cyclisation cationique *27*
III.3.2. Cyclisation anionique *27*
III.3.3. Cyclisation par couplage de carbonyle de type McMurry *27*
III.3.4. Cyclisation radicalaire *27*
III.3.5. Cyclisation catalysée au ruthénium *28*
III.3.6. Cycloadditions *28*
III.3.7. Fragmentations de cycles *29*
III.3.8. Extensions de cycles *29*
III.4. LES REACTIONS PERICYLIQUES ET L'ELECTROCYCLISATION 29

III.5. PRODUITS NATURELS OBTENUS PAR ELECTROCYCLISATION(S) 32
III.6. ELECTROCYCLISATION A HUIT ELECTRONS II EN SYNTHESE 32

IV. TRAVAUX ANTERIEURS DU LABORATOIRE 34

IV.1. CASCADE CYCLOCARBOPALLADATION 4-EXO-DIG/STILLE/ELECTROCYCLISATION 34
IV.1.1.1. Position 1 et 2 : 36
IV.1.1.2. Substituant de l'alcyne : 36
IV.1.1.3. Taille du cycle : 36
IV.1.1.4. Stéréochimie des diols : 36
IV.2. FENESTRADIENES ET NOUVELLE VOIE D'ACCES AUX CYCLOOCTATRIENES 37
IV.2.1. Découverte de la voie de synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes 37
IV.2.2. Réarrangement en fenestrène 38
IV.2.3. Mécanisme réactionnel 39
IV.2.4. Confirmation de la structure du fenestrène 9a 41
IV.2.5. Exemplification de la méthode à d'autres substrats de départ 42
IV.2.6. Conclusion des travaux sur la méthode de semi-hydrogénation 43

V. OBJECTIFS DE LA THESE 44

V.1. OPTIMISATION DE LA VOIE DE SYNTHESE DES TRIENYNES DE TYPE 2 44
V.2. DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES CONDITIONS REACTIONNELLES POUR LA SYNTHESE DE FENESTRADIENES 45
V.3. EXTENSION DU CHAMP D'APPLICATION A D'AUTRES SUBSTRATS DE DEPART 46

CHAPITRE II : OPTIMISATION DE LA SYNTHESE DES TRIENYNES DE TYPE 2 47

VI. RESULTATS DE LA CASCADE 4-*EXO*-DIG/SUZUKI. 50

VI.1. CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE COUPLAGE DE SUZUKI 50
VI.2. CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LA CASCADE 4-EXO-DIG/SUZUKI 52
VI.3. OPTIMISATION SUR UN ACIDE BORONIQUE AROMATIQUE MODELE 52
VI.4. EXEMPLIFICATION SUR UN ACIDE BORONIQUE VINYLIQUE 54
VI.5. EXEMPLIFICATION SUR UN BORANE ACETYLENIQUE 55
VI.6. OPTIMISATION DE LA NOUVELLE STRATEGIE UTILISANT UN COMPLEXE ATE DE BORE : 56
VI.6.1. Etude du borane, de l'alcyne et du solvant 57
VI.6.2. Etude du substrat de type 1, du solvant et de la température d'irradiation 58
VI.6.3. Modification de la base et de la durée d'agitation du complexe ate de bore 60
VI.7. EXEMPLIFICATION 61
VI.7.1. Etude de la cascade réactionnelle 4-exo-dig/Suzuki avec des alcynes aromatiques 61
II.3.2.1. Alcyne aromatique comportant halogène en position para 61
II.3.2.2. Alcyne aromatique comportant groupement méthoxyle en position para 62
VI.7.2. Etude de la cascade réactionnelle 4-exo-dig/Suzuki avec un alcyne silylé 63
VI.7.3. Etude de la cascade réactionnelle 4-exo-dig/Suzuki avec des alcynes aliphatiques 64
VI.7.4. Etude de la cascade réactionnelle 4-exo-dig/Suzuki avec des énynes de type 20 65
VI.7.5. Conclusion 67

VII. RESULTATS DE LA CASCADE 4-*EXO*-DIG/SONOGASHIRA 68

VII.1. CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LE COUPLAGE DE SONOGASHIRA 68
VII.2. OPTIMISATION DE LA 4-EXO-DIG/SONOGASHIRA SUR UN ALCYNE SILYLE MODELE 69
VII.3. EXEMPLIFICATION 71
VII.4. CONCLUSION 73

CHAPITRE III : MISE AU POINT D'UNE NOUVELLE VOIE DE SYNTHESE « ONE-POT » DE FENESTRADIENES 75

I. CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES 77

I.1. CATALYSE AU PALLADIUM 80
I.1.1. Régioisomères tête-à-queue 80
II.3.2.3. Réaction de Straus lors de cycloisomérisation d'énynes par Trost et al. 80
II.3.2.4. Additions d'alcynes vrais sur un acétylène interne activé décrites par Trost et al. 82
II.3.2.5. Addition d'alcynes vrais sur des alcools ou ethers en position propargylique, par Trost et al. 83
II.3.2.6. Formation d'ènediynes par Saigo et al. 84
II.3.2.7. Synthèse de cis-énynes par Trost et al. 85
II.3.2.8. Contrôle de la régiosélectivité de la réaction de Straus sur des alcynes silylés par Trost et al. 86

II.3.2.9. Réaction de Straus étudiée par le groupe de Pfaltz 88
II.3.2.10. Synthèses d'ényne tête-à-queue par le groupe de Nolan 90
II.3.2.11. Réaction de Straus sur des alcynes non activés par l'équipe de Tsukada et Inoue 90
I.1.2. Régioisomères tête-à-tête 91
II.3.2.12. Dimérisation d'alcynes par le groupe d'Ishikawa 91
II.3.2.13. Réaction de Straus étudiée par le groupe de Gevorgyan 91
II.3.2.14. Réaction de Straus étudiée par le groupe de Nolan 93
II.3.2.15. Réaction de Straus étudiée par le groupe de Katayama 94
II.3.2.16. Utilisation de complexes mixtes au palladium par Herrmann et al. 95
I.2. CO-CATALYSE AU CUIVRE 95
I.2.1. Première étude par E. Sabourin 95
I.2.2. Co-catalyse au cuivre de la réaction de Straus par Rossi et al. 96
I.2.3. Co-catalyse au cuivre de la réaction de Straus par Alami et al. 96
I.2.4. Co-catalyse au cuivre de la réaction de Straus par Wu et al. 97
I.2.5. Co-catalyse au cuivre de la réaction de Straus par Li et al. 100
I.3. AUTRES SYSTEMES CATALYTIQUES 100
I.3.1. Nickel 102
I.3.2. Autres catalyseurs 102
I.4. APPLICATION DE LA REACTION DE STRAUS 103
I.4.1. Introduction 103
I.4.2. Les bryostatines 103

II. SYNTHESE « ONE-POT » DE FENESTRADIENES 106

II.1. INTRODUCTION ET OPTIMISATION DES CONDITIONS REACTIONNELLES 106
II.2. MECANISME POSTULE 108
II.3. EXEMPLIFICATION A D'AUTRES ENYNES 111
II.3.1. Mise en œuvre de la réaction 111
II.3.2. Choix des énynes de type 20 111
II.3.3. Enynes carbonés de type aliphatique linéaire 112
II.3.2.17. Synthèse des énynes **20e**, **20g** et **20j** 112
II.3.2.18. Cascade réactionnelle avec le (E)-dec-3-en-1-yne **20e** 113
II.3.2.19. Cascade réactionnelle avec l'(E)-hex-3-en-5-yn-1-ylbenzene **20g** 114
II.3.4. Enyne aliphatique 20h comportant un cycle en position 3,4 115
II.3.5. Enyne aliphatique comportant un cyclobutane 20i 116
II.3.2.20. Synthèse du prop-2-yn-1-ylidenecyclobutane **20i** 116
II.3.2.21. Cascade réactionnelle avec le prop-2-yn-1-ylidenecyclobutane **20i** 116
II.3.6. Enyne aromatique 20j 117
II.3.7. Enyne substitué par un alcool allylique primaire libre 20k 118
II.3.8. Enynes substitués par un éther silylé allylique 20l-m 119
II.3.2.22. Synthèse des énynes silylés **20l-m** 119
II.3.2.23. Cascade réactionnelle avec les énynes de configuration (E) et (Z) **20l-m** 119
II.3.9. Enyne substitué par un méthoxyle allylique 20n 121
II.3.2.24. Synthèse de l'ényne comportant un groupement méthoxyle allylique **20n** 122
II.3.2.25. Cascade réactionnelle avec l'ényne **20n** 122
II.3.10. Enynes substitués par un alcool tertiaire 20a-d 123
II.3.2.26. Synthèse des énynes comportant un alcool tertiaire **20a-d** 123
II.3.2.27. Cascade réactionnelle avec l'ényne substitué par gem-diméthylcarbinol **20a** 124
II.3.2.28. Cascade avec l'(E)-1-(but-1-en-3-yn-1-yl)cyclopentanol **20b** 125
II.3.2.29. Cascade avec l'(E)-1-(but-1-en-3-yn-1-yl)cyclohexanol **20c** 126
II.3.2.30. Cascade réactionnelle avec l'(E)-2-methylhex-3-en-5-yn-2-ol **20d** 126
II.4. CONFIRMATION DE LA STRUCTURE DU FENESTRADIENE 49B 127

III. CONCLUSION 129

III.1. CONCLUSION SUR LA METHODE 129
III.2. COMPARAISON DES RESULTATS 131
III.2.1. Cas 1 : le fenestradiène de type 49 est le produit majoritaire 131
III.2.2. Cas 2 : le cyclooctatriène de type 50 est le produit majoritaire 132
III.2.3. Cas 3 : le triènyne de type 2 est le produit majoritaire 133
II.3.2.31. Comparaison avec la synthèse de fenestradiènes de première génération **5a-e** 134
II.3.2.32. Comparaison avec la littérature 136
II.3.2.33. Cas des énynes **20h** et **20m-n** 136
III.2.4. Cas 4 : aucun produit majoritaire 137
III.2.5. Cas 5 : aucun produit formé 137

III.3. PERSPECTIVES 137

CHAPITRE IV : SYNTHESE « ONE-POT » DE CYCLOOCTATRIENES 139

I. CYCLOOCTATRIENES FUSIONNES 6-4-8 DE TYPE 50 144

I.1. ENYNES CARBONES ALIPHATIQUES 20E-H 144
I.1.1. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20f 144
I.1.2. Cascade réactionnelle avec le (E)-dec-3-èn-1-yne 20e 145
I.1.3. Cascade réactionnelle avec l'(E)-hex-3-en-5-yn-1-ylbenzene 20g 147
I.1.4. Cascade réactionnelle avec l'éthynylcyclohexène 20h 147
I.2. CASCADE REACTIONNELLE AVEC L'ENYNE AROMATIQUE 20J 148
I.3. CASCADE REACTIONNELLE AVEC L'ENYNE SUBSTITUE PAR UN ALCOOL ALLYLIQUE PRIMAIRE 20K 150
I.4. CASCADE REACTIONNELLE AVEC L'ENYNE COMPORTANT UN ETHER SILYLE 20L 151
I.5. ENYNE COMPORTANT UN ALCOOL ALLYLIQUE TERTIAIRE 20B-C 152
I.5.1. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20b 152
I.5.2. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20c 153
I.6. CONCLUSION 155
I.6.1. Conclusion sur la méthode 155
I.6.2. Comparaison des différents cas de figure observés 155
I.6.3. Limitations de la méthode 157
I.6.4. Comparaison avec la littérature 158

II. CYCLOOCTATRIENES FUSIONNES 7-4-8 159

II.1. INTRODUCTION 159
II.2. SYNTHESE DU SUBSTRAT CYCLOHEPTENE 61A 161
II.3. RESULTATS AVEC LES ENYNES CARBONES ALIPHATIQUES 20E-H 163
II.3.1. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20f 163
II.3.2. Cascade réactionnelle avec le (E)-dec-3-èn-1-yne 20e 164
II.3.3. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20g 165
II.3.4. Cascade réactionnelle avec l'éthynylcyclohexène 20h 165
II.4. ENYNE AROMATIQUE 20J 166
II.5. CASCADE REACTIONNELLE AVEC L'ENYNE COMPORTANT UN ALCOOL LIBRE 20K 167
II.6. CASCADE REACTIONNELLE AVEC L'ENYNE SUBSTITUE PAR UN ETHER SILYLE 20L 168
II.7. ENYNE COMPORTANT UN ALCOOL ALLYLIQUE TERTIAIRE 20B-C 169
II.7.1. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20b 169
II.7.2. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20c 170
II.8. CONCLUSION 171
II.8.1. Conclusion sur la méthode 171
II.8.2. Comparaison avec la littérature 171
II.8.3. Comparaison des résultats entre les énynes de type 20 172
II.3.2.34. Cas 1 : Formation d'un unique produit, le cyclooctatriène de type **63** 172
II.3.2.35. Cas 2 : majorité de cyclooctatriène de type **63** et fraction minoritaire de triènyne de type **67** 172
II.3.2.36. Cas 3 : majorité de triènyne de type **67** et fraction minoritaire de cyclooctatriène de type **63** 173
II.3.2.37. Cas 4 : Formation d'un unique produit, le triènyne de type **67** 173
II.8.4. Comparaison avec la synthèse de polycycle 6-4-8 de type 50 173

III. SYNTHESE DE POLYCYCLES FUSIONNES 4-8 175

III.1. SYNTHESE DU SUBSTRAT ACYCLIQUE 62A 176
III.2. PREMIERS ESSAIS AVEC LES ENYNES 20F-G ET 20L 178
III.2.1. Cascade réactionnelle avec l'éthynylcyclohexène 20h 179
III.3. CONCLUSION 180
III.3.1. Comparaison entre les énynes 20f, 20g, 20l et l'éthynylcyclohexène 20h 181
II.3.2.38. Réactivité 181
II.3.2.39. Stabilité des produits formés 181
III.3.2. Inhibition de la séquence Straus/électrocyclisation 8π 181

IV. CONCLUSION SUR LA SYNTHESE « ONE-POT » DE CYCLOOCTATRIENES 182

CHAPITRE V : ETUDE DU MECANISME DE LA CASCADE REACTIONNELLE 185

I. COMPARAISON AVEC LES FENESTRADIENES DE PREMIERE GENERATION 5 187

I.1. REARRANGEMENT EN CYCLOOCTATRIENE 50 187

I.2. EPOXIDATION DU FENESTRADIENE 49 ET REARRANGEMENT EN FENESTRENE 91 188

II. ETUDE DU MECANISME DE LA CASCADE REACTIONNELLE 188

II.1. NECESSITE DES TROIS EQUIVALENTS 188
II.2. NECESSITE DE L'IRRADIATION MICRO-ONDES 189

III. ETUDE DE LA REACTION DE STRAUS 190

III.1. CASCADE REACTIONNELLE AVEC UN ENYNE DEUTERE 92 190
III.2. REACTION DE STRAUS EFFECTUEE SEULE 191
III.2.1. Réaction au départ du triènyne 2l 191
III.2.2. Réaction au départ du triènyne 2f 193
III.3. REACTION DE STRAUS MIXTE 195
III.4. INFLUENCE DE L'ALCOOL LIBRE DANS LA REACTION DE STRAUS 198
II.3.2.40. Substrat **1b** comportant un groupement méthoxyle en position propargylique 199
II.3.2.41. Substrat **1c** comportant un TMS sur la triple liaison 200
II.3.2.42. Substrat **1d** comportant un groupement méthyle sur la triple liaison 200

IV. REARRANGEMENT EN ALLENE 106L 202

IV.1. CONDITIONS REACTIONNELLES 202
IV.2. MECANISME REACTIONNEL POSTULE 203

V. CONCLUSION 204

CONCLUSION GENERALE 207

EXPERIMENTAL DATA 211

EXPERIMENTAL DATA CHAPTER II 213

I. REAGENTS, SOLVENTS AND PROCEDURES 215

I.1. CHROMATOGRAPHY 215
I.1.1. Nuclear Magnetic Resonance 215
I.1.2. Infrared spectrometry, mass spectrometry and melting points 216

EXPERIMENTAL DATA :CHAPTER II 217

I. PREPARATION OF STARTING MATERIAL 1A-C 219

II. PREPARATION OF ENYNES 20D AND 20L-M 219

II.1. ENYNE 20D 219
II.2. ENYNES 20L-M 220

III. 4-*EXO*-DIG/SUZUKI CASCADE REACTION 221

IV. 4-*EXO*-DIG/SONOGASHIRA CASCADE REACTION 229

EXPERIMENTAL CHAPTER III 239

I. PREPARATION OF ENYNES 20 241

I.1. ENYNES 20A-C BEARING A TERTIARY ALCOHOL 241
I.2. ENYNES 20E-H AND 20J 244
I.3. ENYNE 20I 248
I.4. ENYNE 20K-M 248
I.5. ENYNE 20N 249

II. FENESTRADIENES 49, CYCLOOCTATRIENES 50 AND TRIENYNES 2 SYNTHESIS 249

III. FENESTRADIENES 60B SYNTHESIS 264

EXPERIMENTAL DATA CHAPTER IV 267

I. CYCLOOCTATRIENES 50 SYNTHESIS 269

II. SYNTHESIS OF CYCLOCTATRIENES 63 AND TRIENYNES 67 275

II.1. STARTING MATERIAL 61A 275
II.2. GENERAL PROCEDURE VIII 279
II.3. SYNTHESIS OF CYCLOOCTATRIENE 63 AND TRIENYNE 67 280

III. SYNTHÈSE DU TRIÈNYNE 68H **288**
EXPERIMENTAL DATA CHAPTER V **293**

INTRODUCTION GENERALE

L'un des challenges actuel des chimistes organiciens est la synthèse de molécules hautement fonctionnalisées en un minimum d'étapes, à partir de réactifs de structures relativement simples, utilisant des solvants courants et catalyseurs abordables. De nos jours, les moyens abondamment employés respectent les concepts suivants : celui d'économie d'atomes défini par B. Trost au début des années 1990[1,2,3] qui stipule que l'ensemble des atomes des réactifs doit se retrouver dans le produit final. Ensuite vient le concept d'économie d'étapes définit notamment par P. Wender[4] : plusieurs liaisons sont formées dans un procédé « one-pot », ce qui diminue le nombre d'étapes par comparaison avec une synthèse linéaire, pour arriver au même produit final. Ces principes permettent d'incorporer des fonctionnalités en limitant les problèmes de purification et la formation de sous-produits indésirables, ce qui limite d'autre part la production de déchets. Ceci représente donc un avantage au niveau du coût du procédé et de l'impact sur l'environnement. Parmi les moyens employés respectant ces concepts, nous pouvons citer premièrement les réactions domino : selon L. F. Tietze, ce sont des procédés où plusieurs liaisons sont formées en une seule séquence, sans isoler les intermédiaires, ni modifier les conditions réactionnelles, ni ajouter des réactifs supplémentaires.[5] C'est le terme cascade réactionnelle qui sera préférentiellement employé dans ce manuscrit. Enders *et al.* se sont beaucoup interessés aux réactions en cascade organocatalysées comme l'illustre le Schéma 1 : quatre carbones asymétriques sont formés en une seule étape, par une cascade réactionnelle trois-composants catalysée par une proline chirale.

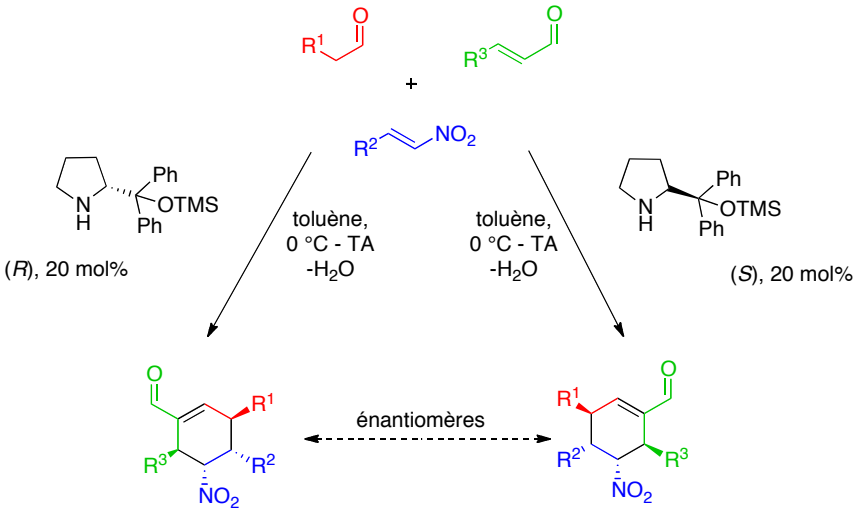


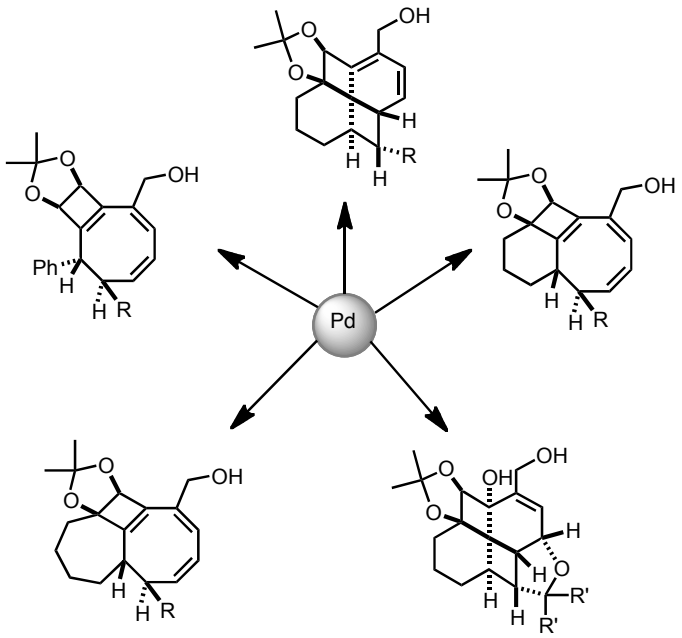
Schéma 1 : Formation contrôlée de quatres stéréocentres en une seule étape

Un autre moyen considérablement répandu et récompensé par un prix Nobel en 2010[6] est la catalyse par un métal de transition,[7] qui permet de créer facilement de nouvelles liaisons C-C et de coupler ainsi deux sous-unités structurales.[8] Parmi les plus connus, nous pouvons citer les couplages de Mizoroki-Heck,[9] Suzuki-Miyaura,[10] Stille,[11] Negishi[12] et Sonogashira.[13]

---

[1] Trost, B. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995,** *34.*
[2] Trost, B. M., *Science* **1991,** *254.*
[3] Sheldon, R. A., *Pure Appl. Chem.* **2000,** *72.*
[4] Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L., *Chemistry & Industry* **1997**; Wender, P. A.; Miller, B. L., *Nature* **2009,** *460.*
[5] Tietze, L. F., *Chem. Rev.* **1996,** *96.*
[6] Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012,** *51.*
[7] Vlaar, T.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A., *Adv. Synth. & Catal.* **2011,** *353.*
[8] Miyaura, N., *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*. Springer-Verlag: Berlin, 2002; Vol. 219; Beller, M.; Bolm, C., *Transition Metals for Organic Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; Hegedus, L. S.; Soderberg, B. C. G., *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 3rd ed.* University Science Books: 2009; De Meijere, A.; Diederich, F., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Weinheim, 2004.
[9] Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1971,** *44*; Heck, R. F.; Nolley, J. P., Jr., *J. Org. Chem.* **1972,** *37.*
[10] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.* **1979,** *20.*
[11] Milstein, D.; Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1978,** *100.*
[12] Negishi, F. I.; Baba, S., ibid.**1975,** *97.*
[13] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975,** *16.*

Le premier chapitre de cette thèse aborde dans une première section l'association de ces deux types d'outils dont dispose le chimiste de synthèse : les cascades réactionnelles catalysées par un métal de transition en particulier, le palladium. Le but n'est pas de lister de manière exhaustive l'ensemble des cascades réactionnelles palladocatalysées, étant donné le nombre abondant de publications relatées dans la littérature, mais seulement de citer quelques exemples significatifs. Ensuite la deuxième et troisième section du premier chapitre abordent les composés visés : les fenestranes puis les cyclooctanoïdes seront présentés. Après diverses généralités, quelques voies de synthèse de ces polycycles sont illustrées. Enfin, les travaux antérieurs du laboratoire sont résumés pour conclure ce premier chapitre d'introduction. Le chapitre II concerne la mise au point de conditions réactionnelles permettant d'optimiser la synthèse des substrats clés au départ des cascades réactionnelles qui conduisent aux composés visés. Les résultats des cascades réactionnelles menant aux fenestradiènes sont explicités dans le chapitre III après quelques rappels bibliographiques. Le chapitre IV concerne les résultats de la synthèse « one-pot » de cyclooctanoïdes. Enfin, le chapitre V est consacré à l'étude du mécanisme de la cascade réactionnelle et de la réactivité des polycycles synthétisés.


Pd
OH
O
O
H
H
H
R
Ph
R'

De nombreuses revues traitent le sujet de diverses réactions en cascade palladocatalysées et ont inspiré cette section: celles de A. De Meijere,[14] A. Heumann[15,16] G. Poli,[16] M. Malacria,[17] R. Grigg[18] et plus récemment K.C. Nicolaou,[19] particulièrement les pages 7167-7173.

Dans une première partie seront traitées les cascades réactionnelles amorcées par une réaction palladocatalysée entre deux groupements insaturés, puis celles au départ d'un composé halogéné, de type Mizoroki-Heck[20]. Enfin, d'autres processus n'appartenant ni à l'une ni à l'autre des deux premières catégories seront abordés, de type Stille, activation C-H ou Tsuji-Trost.

I. Cascades réactionnelles palladocatalysées

I.1. Cyclisation au départ d'un groupement insaturé

I.1.1. Cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig

Lorsqu'un composé comportant plusieurs insaturations est mis en présence de sels de métaux et plus particulièrement de palladium, il peut subir une réaction de fermeture de cycle, appelée cyclocarbopalladation[20] par addition de la liaison C-Pd sur la deuxième insaturation. Baldwin *et al.* ont établit des règles de manière empirique visant à prédire si la fermeture de cycle d'un système insaturé donné est possible, en l'absence de catalyseur, suivant la taille du nouveau cycle formé, la position de la liaison réduite à la fin du processus ainsi que sa géométrie.[21] Ces règles s'appliquent à des cyclisations de type radicalaire, anioniques ou cationiques et peuvent être transgressées par catalyse avec des métaux de transition. Cette réaction de cyclocarbopalladation peut constituer la première étape d'une cascade réactionnelle palladocatalysée si d'autres groupes fonctionnels sont présents sur la molécule ou dans le milieu.

Dans les années 80, l'équipe de Trost a développé une méthodologie basée sur la cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig, qu'il a qualifié de cycloisomérisation.[22] Le motif 1,2-dialkylidènecycloalcane (**I-3**, **I-4**, Schéma 2) est synthétisé au départ d'un ényne non conjugué **I-1**.[23] Cette réaction permet de contourner les problèmes souvent apportés par le couplage de Mizoroki-Heck,[24] tels que la régiosélectivité de la réaction, les possibles isomérisations des produits, les températures de réaction élevées, la restriction des produits de départ aux iodures et bromures et le coût de certains additifs parfois employés de façon stoechiométriques comme les sels d'argent ou de thallium. Les deux 1,2-dialkylidènecycloalcanes **I-3** et **I-4** peuvent être formés, suivant l'encombrement de l'ényne de départ **I-1**. Lorsque l'ényne **I-1** est peu encombré, c'est-à-dire lorsque R^1 = H ou Me, R^2 = $(CH_2)_9CHMe_2$ ou Me et R^3 = H, c'est le 1,4-diène **I-3** qui est formé préférentiellement, avec des rendements compris entre 68 et 71 % (Schéma 2, *voie A*). Dans le cas où l'ényne **I-1** est plus encombré (R^1 = H, R^2-R^3 = cyclohexyl ou acétonide) c'est le 1,3-diène **I-4** qui est majoritairement formé avec des rendements similaires : 64 - 71 %. Un rendement de 80 % est même obtenu sur un squelette stéroïdien, avec la régiosélectivité menant également à l'isomère 1,3-diène **I-3** (Schéma 2, *voie B*). Les auteurs ont expliqué la régiosélectivité du mécanisme par le passage par le palladacyclopentène **I-2**. Si R^2 ou R^3 = H, la β-élimination s'effectue préférentiellement entre le

[14] De Meijere, A.; Meyer, F. E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994,** *33*; De Meijere, A.; Bräse, S., *J. Organomet. Chem.* **1999,** *576*.
[15] Heumann, A.; Réglier, M., *Tetrahedron* **1996,** *52*.
[16] Poli, G.; Giambastiani, G.; Heumann, A., ibid.**2000,** *56*.
[17] Malacria, M., *Chem. Rev.* **1996,** *96*.
[18] Grigg, R.; Sridharan, V., *J. Organomet. Chem.* **1999,** *576*.
[19] Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006,** *45*.
[20] Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S.-Y.; Liu, F., *Chem. Rev.* **1996,** *96*.
[21] Baldwin, J. E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**.
[22] Yamamoto, Y., *Chem Rev* **2012,** *112*.
[23] Trost, B. M.; Lautens, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1985,** *107*.
[24] Heck, R. F., 4.3 - Vinyl Substitutions with Organopalladium Intermediates. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Barry, M. T.; Ian, F., Eds. Pergamon: Oxford, 1991; pp 833-863; Daves, G. D.; Hallberg, A., *Chem. Rev.* **1989,** *89*.

palladium et le proton *exo*-cyclique à cause des contraintes géométriques imposées par les palladacycles (Schéma 2, *voie A*). Par contre, si R^2 et $R^3 \neq H$, le proton allylique à la jonction de cycle est le plus activé et le 1,3-diène **I-3** sera formé (Schéma 2, *voie B*).

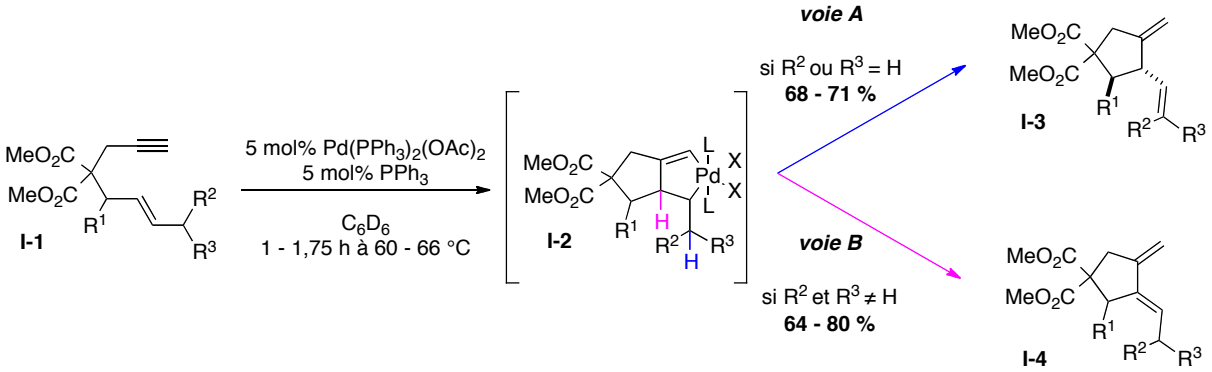


Schéma 2 : Cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig pouvant former les cycles I-3 et I-4

À partir des diènes **I-3** ou **I-4**, d'autres réactions peuvent avoir lieu en présence d'un métal. C'est pourquoi cette méthodologie et celles dérivées de la cyclocarbopalladation en général ont été abondamment utilisées dans des cascades réactionnelles.[25]

I.1.2. Cascade 5-*exo*-dig/Diels-Alder

L'équipe de Trost a adapté en 1994 les conditions de cette cycloisomérisation pour mettre au point une cascade 5-*exo*-dig suivie d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, en partant pour cela d'un diènyne non conjugué **I-5** (Schéma 3).[26]

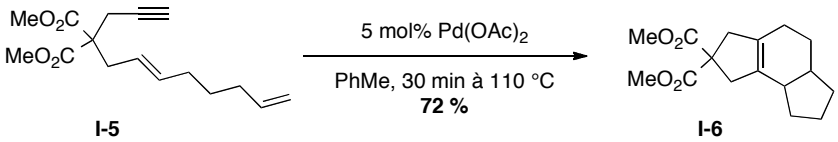


Schéma 3 : Cascade réactionnelle 5-*exo*-dig/Diels-Alder par l'équipe de Trost

Le tricycle **I-6** a été obtenu avec rendement de 72 % en chauffant le diényne **I-5** seulement 30 min à 110 °C dans le toluène en présence de 5 mol% de $Pd(OAc)_2$.

I.1.3. Polycycloisomérisation

Dès 1991, Trost *et al.* ont décrit la « zipper reaction » que l'on peut traduire par « réaction fermeture éclair ». Il s'agit d'une polycycloisomérisation de polyènes catalysée au palladium.[27] L'analogie avec la fermeture éclair a été expliquée par la transformation de liaisons π en liaisons σ, en créant ainsi des polycycles. L'exemple où le plus grand nombre de liaisons C-C sont formées est représenté sur le Schéma 4 :

[25] Liu, G.; Lu, X., *Tetrahedron Lett.* **2002,** *43*; Bruyère, D.; Monteiro, N.; Bouyssi, D.; Balme, G., *J. Organomet. Chem.* **2003,** *687*; Min, S.-H.; Pang, S.-J.; Cho, C.-G., *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44*; Gomez-Reino, C.; Vitale, C.; Maestro, M.; Mourino, A., *Org. Lett.* **2005,** *7*; Yu, H.; Richey, R. N.; Carson, M. W.; Coghlan, M. J., *Org. Lett.* **2006,** *8*; Hitce, J.; Baudoin, O., *Adv. Synth. & Catal.* **2007,** *349*; Xue, C.; Kung, S.-H.; Wu, J.-Z.; Luo, F.-T., *Tetrahedron* **2008,** *64*; Yu, H.; Richey, R. N.; Mendiola, J.; Adeva, M.; Somoza, C.; May, S. A.; Carson, M. W.; Coghlan, M. J., *Tetrahedron Lett.* **2008,** *49*; D'Souza, D. M.; Muschelknautz, C.; Rominger, F.; Müller, T. J. J., *Org. Lett.* **2010,** *12*; Shen, K.; Han, X. L.; Lu, X. Y., *Org. Lett.* **2012,** *14*.
[26] Trost, B. M.; Tanoury, G. J.; Lautens, M.; Chan, C.; MacPherson, D. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1994,** *116*.
[27] Trost, B. M.; Shi, Y., ibid.**1991,** *113*.

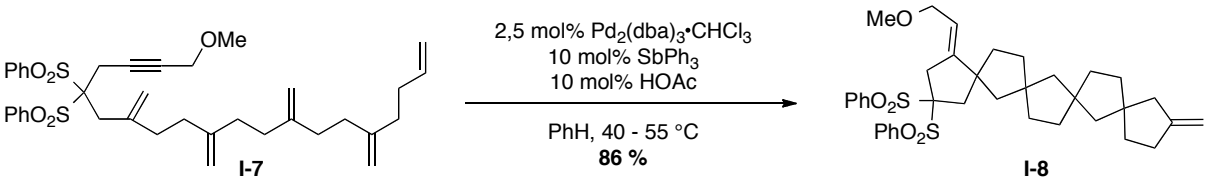


Schéma 4 : « Zipper reaction » par l'équipe de Trost

C'est la triple liaison présente sur le polyène linéaire **I-7** qui permet de débuter la cyclisation : le composé **I-8** est formé en une seule étape et est constitué de cinq cyclopentanes. Comme l'ont souligné Negishi *et al.*,[20] le problème d'une réaction en cascade est d'amorcer la cascade et de la terminer au moment adéquat.

I.2. Cascades réactionnelles au départ d'un composé halogéné

Le deuxième type de cascade réactionnelle concerne celles au départ d'un composé halogéné. La première étape est de type Mizoroki-Heck intramoléculaire.

I.2.1. Polycycloisomérisation

L'équipe de Negishi a également décrit une pentacyclisation d'un polyalcyne **I-9**, terminée par une estérification carbonylante (Schéma 5).[28]

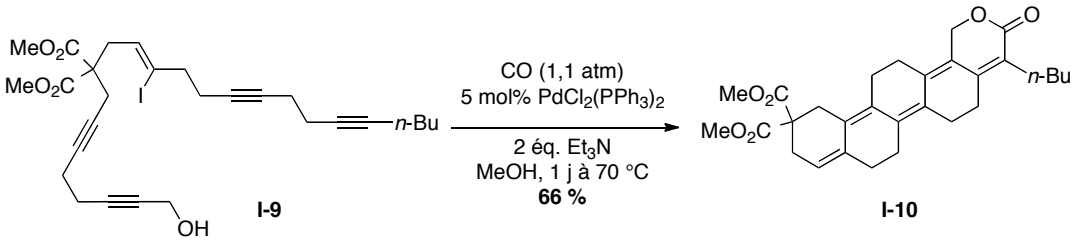


Schéma 5 : « Zipper reaction » au départ d'un polyalcyne I-9 par l'équipe de Negishi

Cette cascade est d'autant plus remarquable que le monoxyde de carbone est présent tout au long du procédé mais n'intervient qu'en phase de terminaison. Le polycyclohexène **I-10** est formé avec un rendement de 66 %.

I.2.2. Cascade Heck (6-*exo*-trig)/réarrangement

En 1988, Overman *et al.* ont décrit la synthèse de tétracycles ayant un squelette carboné analogue à l'acide scopadulcique A, un diterpène naturel (Figure 1).[29] Il s'agit d'une cascade réactionnelle composée d'un couplage de Heck intramoléculaire d'un iodure d'aryle diénique **I-11**, suivie d'un réarrangement pour former les tétracycles relativement tendus **I-12** et **I-13** (Schéma 6).

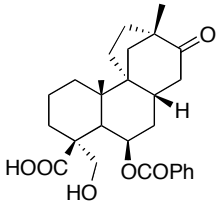


Figure 1 : L'acide scopadulcique A

[28] Sugihara, T.; Coperet, C.; Owczarczyk, Z.; Harring, L. S.; Negishi, E.-i., ibid.**1994,** *116.*
[29] Abelman, M. M.; Overman, L. E., ibid.**1988,** *110*; Fox, M. E.; Li, C.; Marino, J. P.; Overman, L. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121*; Kucera, D. J.; Oconnor, S. J.; Overman, L. E., *J. Org. Chem.* **1993,** *58*; Overman, L. E.; Ricca, D. J.; Tran, V. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115.*

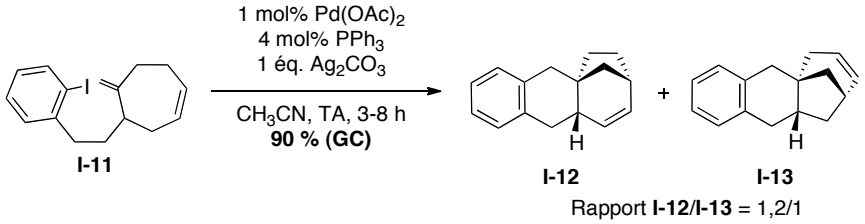


Schéma 6 : Cascade Heck (5-*exo*-trig)/réarrangement par l'équipe d'Overman

Deux isomères sont obtenus : les polycycles **I-12** et **I-13**, de taille respective 6-6-6-5 et 6-6-5-6, dans un rapport 1,2/1.

I.2.3. Cascade Heck (5-*exo*-trig)/Diels-Alder

Après la mise au point par Trost d'un processus domino 5-*exo*-dig/Diels-Alder au départ d'un diényne non conjugué **I-4** (*cf.* paragraphe I.1.2, page 6), De Meijere *et al.* démontrèrent en 1996 l'efficacité d'une cascade composée d'un couplage de Heck cyclisant suivi d'une réaction de Diels-Alder au départ du diène bromé **I-14** et de benzoquinone (Schéma 7).[30] Un rendement de 71 % du cyclopentane linéairement annelé **I-16** a été obtenu.

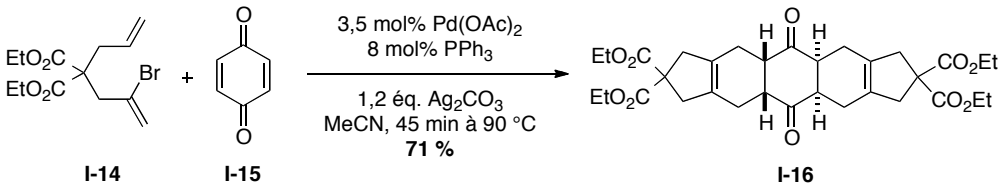


Schéma 7 : Cascade Heck (5-*exo*-trig)/Diels-Alder par l'équipe de De Meijere

I.2.4. Cascade 5-*exo*-dig/Heck (5-*exo*-trig)/électrocylisation 6 π

Cette année-là, le même groupe a poursuivi ces travaux en mettant au point une cascade intramoléculaire 5-*exo*-dig/Heck (5-*exo*-trig)/électrocylisation 6π au départ d'un enediyne bromé **I-17**, formant le tétracycle **I-18** avec un rendement de 88 %.[31]

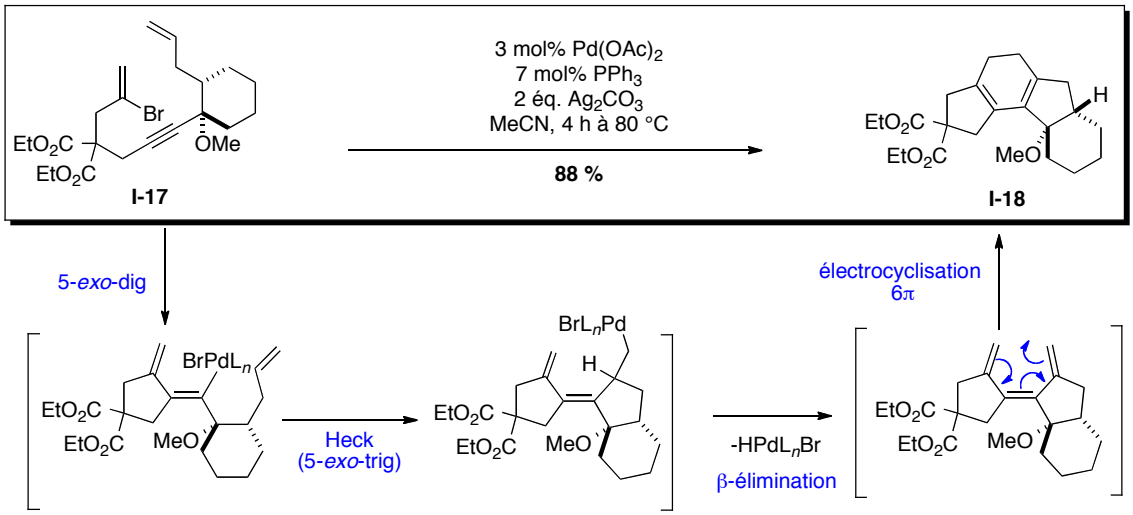


Schéma 8 : Mécanisme de la formation « one-pot » du tétracycle I-18 par De Meijere *et al.*

[30] Ang, K. H.; Brase, S.; Steinig, A. G.; Meyer, F. E.; Llebaria, A.; Voigt, K.; De Meijere, A., *Tetrahedron* **1996,** *52*.
[31] Henniges, H.; Meyer, F. E.; Schick, U.; Funke, F.; Parsons, P. J.; De Meijere, A., ibid.

La première étape est en fait légèrement différente d'un couplage de Heck *stricto sensus*, étant donné que la réaction s'effectue sur une triple liaison, mais la deuxième en est une.

L'équipe a réalisé une étude complète des cascades réactionnelles 5-*exo*-dig/Heck (5-*exo*-trig)/6π possibles suivant la taille des cycles (Figure 2).[14] Ils ont remarqué que lorsque le couplage de Heck mène à un cycle à six atomes de carbone ou plus, les rendements sont moins élevés.

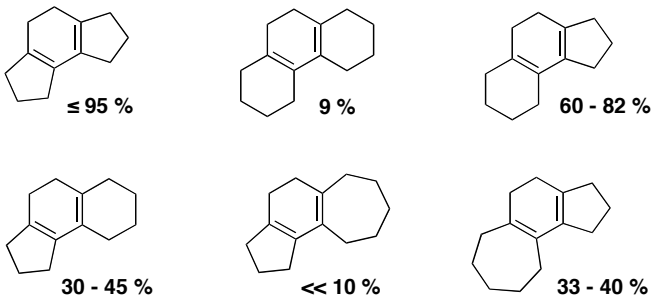


Figure 2 : Efficacité de la cascade suivant les tailles des cycles

I.2.5. Cascade Heck (6-*exo*-trig)/ Heck (6-*endo*-trig)

En 1996, l'équipe de Keay a réalisé une impressionnante cascade pallada-catalysée lors de la synthèse totale énantiosélective de la (+)-xestoquinone (Schéma 9).[32] Bien que l'excès énantiomérique de la réaction soit modeste, la réaction de Heck a été efficacement employée à partir du triflate **I-19** pour former un stéréocentre quaternaire ainsi que deux cycles dans la même cascade, dans un environnement congestionné stériquement. Si le dérivé bromé est engagé dans les conditions réactionnelles à la place du dérivé triflate **I-19**, le composé **I-22** est isolé avec un *ee* inférieur à 13 %. Ceci est expliqué par une dissociation partielle de la diphosphine du métal. La labilité de la liaison Pd-OTf permet en revanche de former rapidement le premier cycle de manière énantiosélective. Une deuxième insertion migratoire du palladium permet d'obtenir le pentacycle **I-21** après β-élimination.

[32] Maddaford, S. P.; Andersen, N. G.; Cristofoli, W. A.; Keay, B. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1996,** *118*.

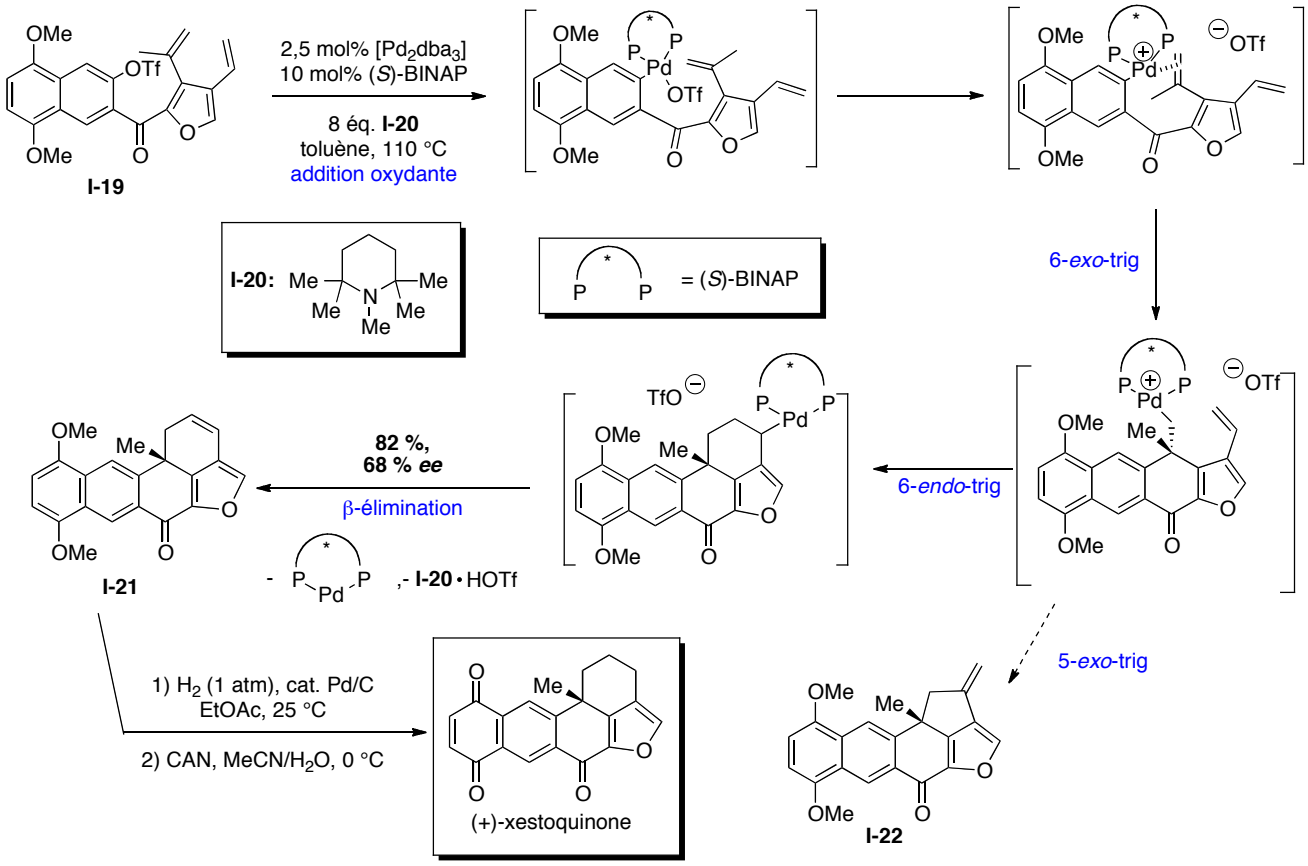


Schéma 9 : Mécanisme de la cascade Heck (6-*exo*-trig)/ Heck (6-*endo*-trig) par Keay *et al.*

I.3. Autres exemples

I.3.1. Une double-Stille macrocyclisante

L'équipe de Panek a réalisé en 1997 la macrocylisation d'un diiodure de vinyle **I-23** par le biais d'un double couplage de Stille avec un distannane vinylique **I-24**, afin d'obtenir le triène **I-25** (Schéma 10).[33] Cette réaction appelée « stitching cyclisation cascade », avait été mise au point par l'équipe de Nicolaou dans la synthèse totale de la rapamycine.[34] Elle a permis ici d'obtenir le motif triène présent sur un nouvel antibiotique de la famille des ansamycines, le mycotriènine I **(I-27)**, qui possède des activités antifongiques.

Cette séquence de deux couplages de Stille consécutifs avec le même ènedistananne **I-24** fonctionne avec une remarquable efficacité, en comparaison aux nombreux problèmes rencontrés pour préparer le précurseur diiodé **I-23**. L'étape suivante est la déprotection de l'alcool **I-25** protégé par un TIPS en **I-26** et le rendement sur deux étapes s'élève à 90 %. Cet exemple ne peut pas être qualifié de cascade réactionnelle au sens strict du terme, mais représente un cas intéressant.

[33] Panek, J. S.; Masse, C. E., *J. Org. Chem.* **1997,** *62*; Masse, C. E.; Yang, M.; Solomon, J.; Panek, J. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1998,** *120*.
[34] Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P., ibid.**1993,** *115*.

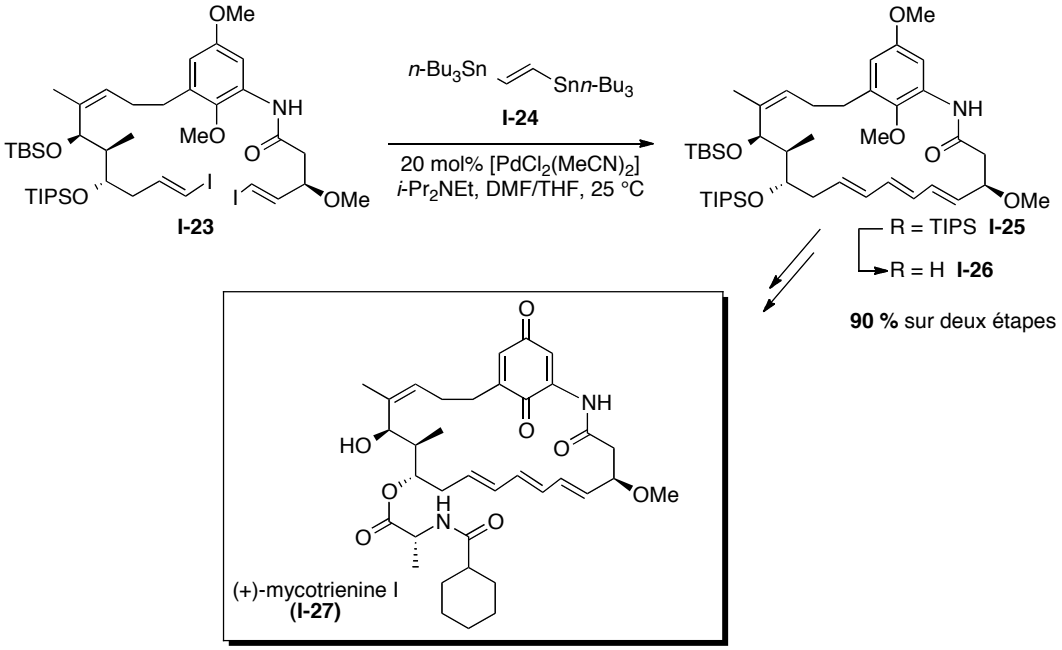


Schéma 10 : Un exemple de « stitching reaction » par l'équipe de Panek

I.3.2. Une double-Stille dimérisante

Paterson *et al.* se sont intéressé en 1997 à la synthèse d'un macrolide possédant des activités antibiotiques, l'(±)-élaiolide (Schéma 11).[35] Son précurseur, le macrocycle **I-30** possède un axe de symétrie C_2 et les auteurs se sont proposés de réaliser une dimérisation par deux réactions de Stille consécutives à partir d'un seul monomère α-iodo-ω-stannylé **I-28**, effectuées dans la N-méthyl-pyrrolidone. Ces conditions avaient été développées par Liebeskind *et al.*[36] Le couplage intramoléculaire de **I-28** est évité par les tensions géométriques. De plus, une concentration suffisante du milieu en substrat de départ permet d'éviter l'oligomérisation et favorise la fermeture du cycle. Finalement, la synthèse totale de la (±)-élaiolide a été achevée en 1999 en 20 étapes avec un rendement global de 9,3 % et une diastéréosélectivité de 76 %.

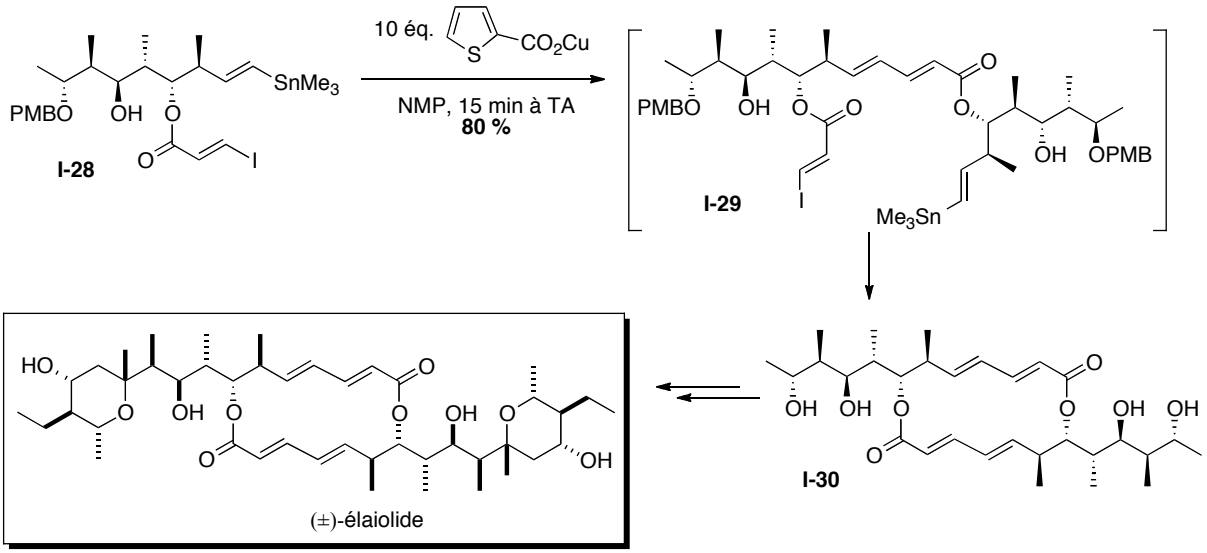


Schéma 11 : Double Stille dimérisante par l'équipe de Paterson

[35] Paterson, I.; Man, J., *Tetrahedron Lett.* **1997,** *38.*
[36] Allred, G. D.; Liebeskind, L. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1996,** *118.*

I.3.3. Préparation de quinolines

L'équipe de Jiang a aussi publié en 2012 une étude sur une réaction multicomposant catalysée au palladium(II) (Schéma 12).[37] Les quinolines **I-34** ont été préparées avec des rendements compris entre 57 et 93 % avec différents réactifs : des aldéhydes aromatiques **I-31** : R^1 = H, Me, F ou Br ; diverses anilines **I-32** (R^2 = H, *p*-Br, *p*-F, Naph, *m*,*p*-Cl, *m*,*p*-Me, *m*-OMe, *m*-F et des oléfines activées **I-33** (R^3 = CO_2R, CN, CONHR).

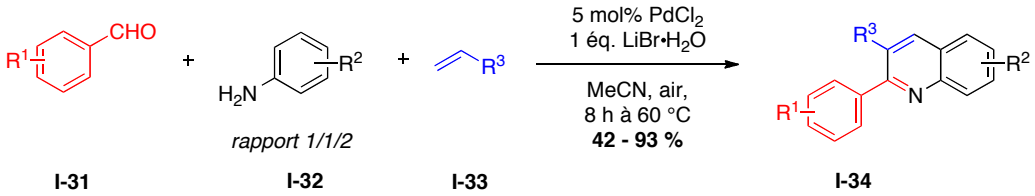


Schéma 12 : Préparation de quinolines par Jiang *et al.*

I.3.4. Addition nucléophile d'un hétéroatome sur une double liaison

Des acétals ont été formés de manière élégante par l'équipe de Veschambre en 1989 par addition géminale de deux fonctions alcools tertiaires sur une oléfine monosubstituée, dans des conditions de type Wacker (Schéma 13).[38] Le motif oxabicyclique obtenu ainsi aisément est présent dans des phéromones de la coccinelle. C'est la stéréochimie relative du diol qui oriente stéréospécifiquement la cyclisation. Le diol **I-35** fournit ainsi le dioxabicyclononane **I-36**. Les contraintes stériques du système ne permettent pas une attaque de type SN_2 sur le futur carbone méthylé en tête de pont. C'est pourquoi le mécanisme postulé passe plutôt par l'élimination du palladium accompagné d'un déplacement d'hydrure et le passage par un ion oxonium.

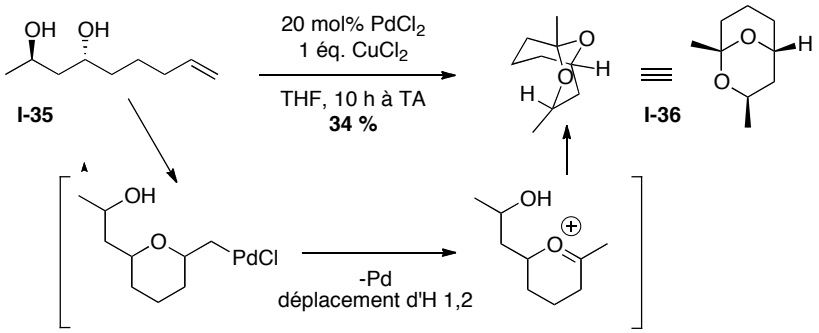


Schéma 13 : Double addition nucléophile intramoléculaire sur une double liaison par Veschambre *et al.*

I.3.5. Double annulation/carbonylation

Enfin, des cascades réactionnelles ont été utilisées pour former des all-*cis*[5.5.5.5]fenestranes, des structures moléculaires hautement tendues qui feront l'objet de la section II. Ils ont été obtenus par Keese *et al.* en 1992,[39] par cycloadditions [2+2+1] de 1,6-diènes dans les conditions d'Oppolzer : en présence de sels de palladium et de monoxyde de carbone (Schéma 14).[40] Le mécanisme postulé est le suivant : une première annulation s'effectue sur le complexe π-allyle formé sur la double liaison endocyclique du bicycle **I-37**, suivie de l'insertion d'un premier équivalent de monoxyde de carbone.

[37] Ji, X.; Huang, H.; Li, Y.; Chen, H.; Jiang, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012,** *51*.
[38] Dauphin, G.; Fauve, A.; Veschambre, H., *J. Org. Chem.* **1989,** *54*.
[39] Keese, R.; Guidettigrept, R.; Herzog, B., *Tetrahedron Lett.* **1992,** *33*.
[40] Oppolzer, W., *Pure Appl. Chem.* **1990,** *62*.

Après la deuxième annulation, l'acide carboxylique **I-38a** et son épimère **I-38b** sont libérés dans un rapport 7/1.

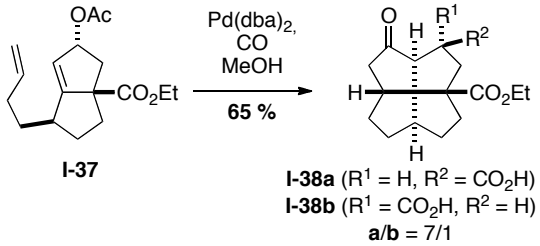


Schéma 14 : Double annulation/insertion de CO pour former un [5.5.5.5]fenestrane par Keese *et al.*

II. Fenestranes

II.1. Introduction et nomenclature

Les premiers chimistes à discuter la possibilité d'un carbone tétracoordiné plan ont été Hoffmann *et al.* en 1970 en proposant des squelettes où le carbone central est forcé à s'établir dans une symétrie planaire, avec quatre cycles condensés (Figure 3a).[41] Ils ont aussi suggéré que deux types de contraintes peuvent imposer un carbone tétracoordiné à être plan : d'une part les contraintes électroniques, ce qui revient à modifier l'hybridation du carbone et les contraintes mécaniques d'autre part. Dans le premier cas, il faut forcer le carbone à adopter une hybridation sp^2, avec deux électrons dans l'orbitale 2p. Par conséquent, seulement six électrons seront disponibles pour quatre liaisons, si bien que deux substituants devront participer à une liaison 2 électrons-3 atomes avec le carbone (Figure 3b).

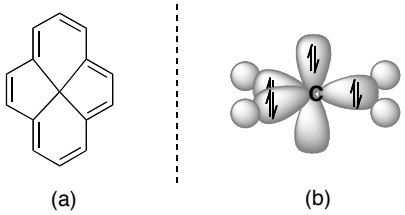


Figure 3 : Structure proposée par Hoffmann *et al.* en 1970 (a); hybridation sp^2 du carbone (b)

Cette hybridation sp^2 peut être stabilisée par des substituants σ-donneurs et π-accepteurs tels que le bore ou le silicium. Plusieurs groupes se sont ainsi intéressés à prédire l'énergie de telles structures ainsi que les angles du carbone central,[42] particulièrement ceux de Schleyer,[43] Boldyrev,[44] et Keese.[45] Ils ont envisagé notamment des structures polycyliques de type C_nB_m ou la géométrie planaire est stabilisée par le système π. D'autres groupes ont avancé que des complexes organométalliques peuvent aussi stabiliser un carbone tétracoordiné plan.[46] Cependant ce mode de stabilisation ne permet pas de mener à une structure entièrement carbonée. Le deuxième mode de stabilisation, les contraintes mécaniques, a également été abordé avec succès. Ceci implique la modélisation d'une

[41] Hoffmann, R.; Alder, R. W.; Wilcox, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1970,** *92.*
[42] Collins, J. B.; Dill, J. D.; Jemmis, E. D.; Apeloig, Y.; Schleyer, P. V.; Seeger, R.; Pople, J. A., ibid.**1976,** *98*; Li, X.; Zhai, H. J.; Wang, L. S., *Chemical Physics Letters* **2002,** *357*.
[43] Schleyer, P. V.; Boldyrev, A. I., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**; Sorger, K.; Schleyer, P. V., *J. Mol. Struct. Theochem* **1995,** *338*.
[44] Boldyrev, A. I.; Simons, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1998,** *120*; Li, X.; Wang, L. S.; Boldyrev, A. I.; Simons, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121*; Li, X.; Zhang, H. F.; Wang, L. S.; Geske, G. D.; Boldyrev, A. I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000,** *39*; Wang, L. S.; Boldyrev, A. I.; Li, X.; Simons, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** *122*.
[45] Keese, R., *Chem. Rev.* **2006,** *106.*
[46] Su, M. D., *Inorg. Chem.* **2005,** *44*; Roy, D.; Corminboeuf, C.; Wannere, C. S.; King, R. B.; Schleyer, P. V., *Inorg. Chem.* **2006,** *45.*

structure dans laquelle le carbone soit piégé dans une cage rigide, le forçant ainsi vers une symétrie planaire. Les «cages» suivantes ont été étudiées : les propellanes (Figure 4a),[47] paddlanes (Figure 4b),[48,49] spiropentanes (Figure 4c).[48,50] Dans ce dernier cas, l'angle calculé entre les atomes C2-C1-C6 s'élève à 178°.

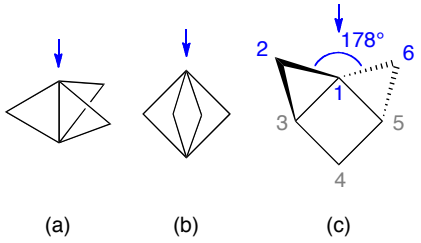


Figure 4 : Contraintes mécaniques appliquées à un carbone tétracoordiné

Une famille de « cages », les alcaplanes a été conçue par Radom *et al.* dans le but de stabiliser ce carbone tétracoordiné plan. Un angle de 168,8° a été calculé autour du carbone central pour l'octaplane (a) sur la Figure 5.[51] Pour le dimethanospiro[2.2]octaplane (b) (Figure 5)[52] une configuration parfaitement plane a été calculée pour le carbone central, qui représente le premier exemple de structure totalement carbonée et saturée contenant un carbone tétracoodiné plan. Une combinaison des deux modes de stabilisation, mécanique et électronique, a aussi été décrite : cette cage contenant quatre atomes de bore contient un carbone central dont les angles opposés mesurent 180° (Figure 5c).[53]

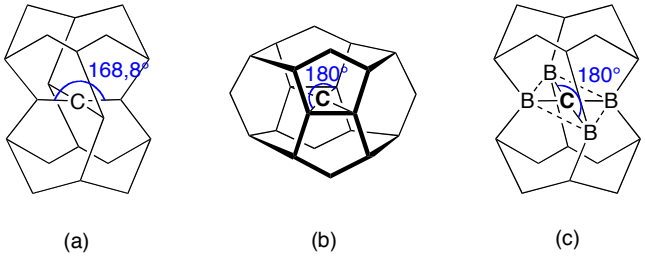


Figure 5 : Carbone plan dans des structures « cages » conçues par Radom *et al.*

Deux années après la publication d'Hoffmann *et al.*, Georgian et Saltzman se sont intéressés à la synthèse des structures préalablement proposées comportant un carbone tétracoordiné plan : les tétracyclo[5.5.1.0^{3,13}.0^{10,13}]tridecan-4-one et tétracyclo[6.5.1.0^{4,14}.0^{12,14}]tétradecan-11-one (Figure 6a).[54] Ils furent les premiers à donner un nom à ces squelettes, en combinant les mots latins ***fenestra*** pour fenêtre et alc**ane** pour hydrocarbure: **fenestranes** (Figure 6b).

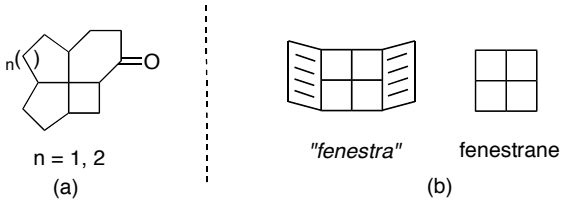


Figure 6 : Les premiers fenestranes synthétisés par Georgian et Saltzman (a) et définition (b)

Les molécules qui appartiennent à cette famille doivent posséder quatre cycles condensés, chaque cycle partageant trois atomes de carbones avec les cycles adjacents et le carbone central doit être

[47] Wiberg, K. B., *Chem. Rev.* **1989,** *89.*
[48] Eaton, P. E.; Leipzig, B. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1983,** *105.*
[49] Liebman, J. F.; Dolbier, W. R.; Greenberg, A., *J. Phys. Chem.* **1986,** *90.*
[50] Dodziuk, H.; Leszczynski, J.; Nowinski, K. S., *J. Org. Chem.* **1995,** *60.*
[51] Mcgrath, M. P.; Radom, L., *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115*; Rasmussen, D. R.; Radom, L., *Chem.-Eur. J.* **2000,** *6.*
[52] Radom, L.; Rasmussen, D. R., *Pure Appl. Chem.* **1998,** *70*; Rasmussen, D. R.; Radom, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999,** *38.*
[53] Wang, Z. X.; Schleyer, P. V., *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123.*
[54] Georgian, V.; Saltzman, M., *Tetrahedron Lett.* **1972,** *13.*

commun avec tous les cycles (Figure 7a). Le squelette peut aussi être défini comme un spiroalcane doublement ponté (Figure 7b). La nomenclature classique est assez complexe, le composé (a) ou (b) de la Figure 7 serait ainsi nommé tétracyclo[3.3.1.0^{3,9}.0^{7,9}]nonane. En 1976, Liebman *et al.* ont proposé une nomenclature relativement simple, où la taille des cycles est référée entre crochets par le préfixe [m.n.o.p] (Schéma 6c).[55] D'après cette nomenclature, le composé (a) ou (b) de la Figure 7 est un [4.4.4.4]fenestrane.

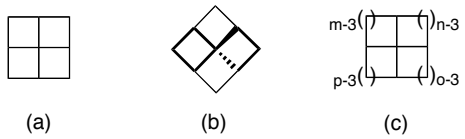


Figure 7 : Structures schématiques du fenestrane

Après la nomenclature des tailles de cycles, une autre propriété importante à définir est la stéréochimie des composés de cette famille. Ils possèdent au moins cinq carbones asymétriques (Figure 8a), sauf dans le cas où les quatre substituants sont les mêmes et où le carbone central serait plan (Figure 8b).

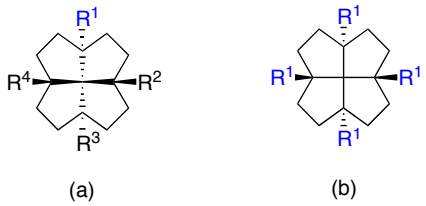


Figure 8 : Chiralité dans les fenestranes (a) et carbone plan (b)

Parmi les nomenclatures déjà proposées dans la littérature pour caractériser la stéréochimie des fenestranes,[45,56] celle qui sera utilisée dans ce manuscrit a été choisie pour des raisons de clarté. Elle a été établie par Keese *et al.* et se définit comme suit : les liaisons autour du carbone central sont rassemblées par groupe de trois liaisons : H1-C1-C13-C7, H4-C4-C13-C10, H7-C7-C13-C1 et H10-C10-C13-C4 dans cet ordre (Figure 9). La relation géométrique entre ces trois liaisons est définie par *cis* ou *trans*.

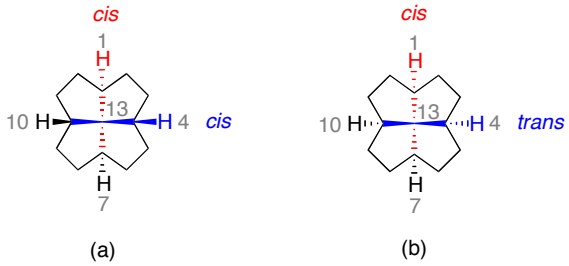


Figure 9 : Nomenclature des fenestranes utilisée par Keese *et al.*

Ainsi, le composé (a) de la Figure 9 est appelé a *cis,cis,cis,cis*-[5.5.5.5]fenestrane, ou même all-*cis*-[5.5.5.5]fenestrane et le composé (c) est appelé *cis,trans,cis,trans*-[5.5.5.5]fenestrane. Afin de simplifier au maximum la terminologie, ils seront appelés dans ce manuscrit respectivement *c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane et *c,t,c,t*-[5.5.5.5]fenestrane.

Les relations entre la structure du fenestrane et la planarisation du carbone central ont été abondamment étudiées depuis de nombreuses années. Les angles α et β autour de l'atome de carbone central peuvent être calculées de différentes manières : des méthodes *ab initio* de mécanique quantique (DFT), des méthodes semi-empiriques (AM1, MNDO, PM3) ou des méthodes

[55] Liebman, J. F.; Greenberg, A., *Chem. Rev.* **1976,** *76.*
[45] Keese, R., ibid.**2006,** *106.*
[56] Venepalli, B. R.; Agosta, W. C., ibid.**1987,** *87.*

mécaniques moléculaires (MM2, MM+).[57] A noter que l'angle α désignera toujours l'angle entre les liaisons C1-C13-C7, alors que β désignera toujours l'angle entre C4-C13-C10 (Figure 10a).

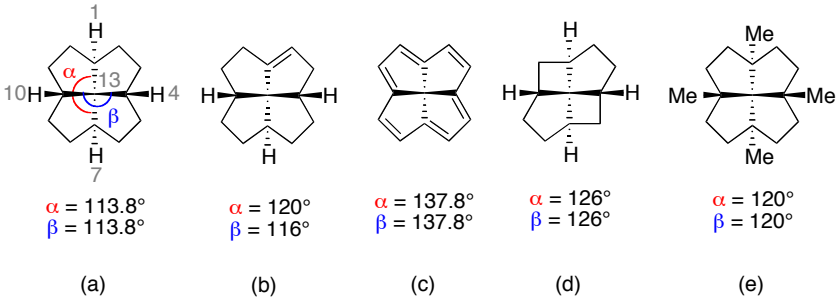


Figure 10 : Désignation des angles et effet des contraintes mécaniques

Les angles de quelques fenestranes ont été calculés à titre d'exemple : pour le *c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane, qui représente la référence d'un fenestrane totalement symétrique, α et β mesurent tous les deux 113,8° (Figure 10a). Introduire une double liaison en tête de pont provoque un aplanissement des angles autour du carbone central : α = 120° et β = 116° (Figure 10b), tandis que le composé totalement insaturé (c) est encore plus tendu (α = β = 137,8°). D'autres facteurs peuvent théoriquement augmenter les angles autour du carbone central, tels que la réduction de la taille des cycles : α = β = 126° (Figure 10d) et l'introduction de substituant(s) en tête de pont mais ce dernier facteur semble moins efficace : α = β = 120° (Figure 10e).

L'option qui semble le plus prometteuse est la synthèse des isomères *trans* : α et β mesurent respectivement 130 et 137° (Figure 11a). En combinant plusieurs de ces stratégies, les carbones centraux tendent effectivement vers une symétrie planaire accrue (Figure 11b et c) : α = 138° et β = 131° pour le [4.5.5.5]fenestr-8-ène et α = 140° et β = 132° pour le 1,6-diméthyl[4.5.5.5]fenestr-8-ène, ce qui représentent les plus grands angles calculés à ce jour.

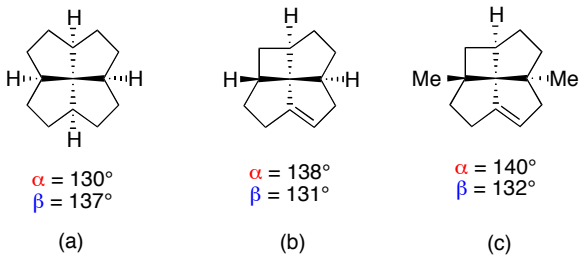


Figure 11 : Isomère *trans* (a) ; combinaison de différents facteurs (b et c)

II.2. Produit naturel et sa synthèse

Le seul produit naturel de la famille des fenestranes entièrement carboné est le lauren-1-ène **(I-39)** (Figure 12). Il a été isolé en 1979 des feuilles et brindilles d'un conifère de Nouvelle-Zélande par l'équipe de Corbett.[58] Plusieurs modifications des substituants sur le squelette ont permis d'élaborer la structure, qui a été validée par une analyse aux RX du dérivé bromé **I-40** (Figure 12) : α = 117,9° et β = 118,9°.[59]

[57] Thommen, M.; Keese, R., *Synlett* **1997**.
[58] Corbett, R. E.; Lauren, D. R.; Weavers, R. T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**.
[59] Corbett, R. E.; Couldwell, C. M.; Lauren, D. R.; Weavers, R. T., ibid; Weavers, R. T., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*.

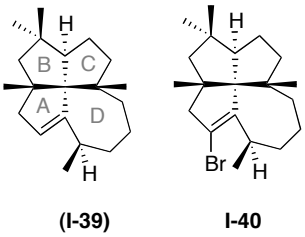


Figure 12 : Le lauren-1-ène (I-39) et son dérivé bromé I-40

Depuis sa découverte, trois synthèses totales ont été effectuées, entre 1987 et 1988. Tout d'abord, l'équipe de Tsunoda a profité de l'optimisation préalable de la synthèse du composé **I-41** réalisée lors de leur précédente synthèse du (±)-silphinène.[60] En sept étapes, l'aldéhyde **I-42** a été obtenu et a réalisé ensuite une aldolisation intramoléculaire pour former le squelette du fenestrène **I-43** (Schéma 15). Cinq étapes supplémentaires permettent d'obtenir le lauren-1-ène **(I-39)** avec un rendement global de 0,3 % en 23 étapes en partant du tricycle **I-41** et de 0,06 % si la synthèse de ce tricycle est aussi prise en compte.[61]

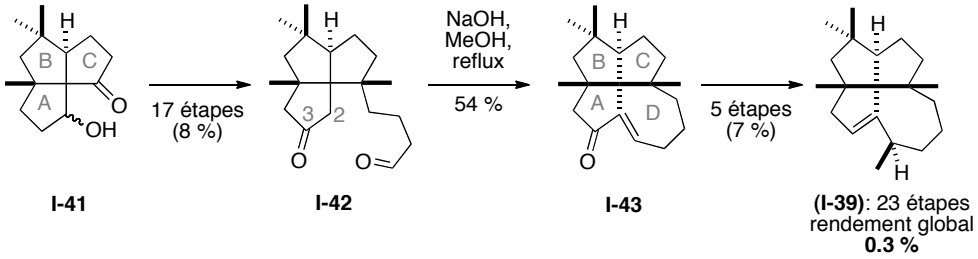


Schéma 15 : Première synthèse totale du lauren-1-ène (I-39) par Tsunoda *et al.*

Crimmins *et al.* ont utilisé une cycloaddition [2+2] comme étape clé de la construction du squelette fenestrane **I-45**, avec les cycles A, B et C correctement établis.[62] Le même intermédiaire aldéhyde **I-42** que dans la synthèse proposée par Tsunoda a été utilisé et le dernier cycle D est également fermé par aldolisation intramoléculaire (Schéma 16). Cinq étapes supplémentaires sont nécessaires pour atteindre la structure exacte du produit naturel **(I-39)**, dans un rendement global de 1,1 % en 27 étapes à partir de l'énone **I-44**.

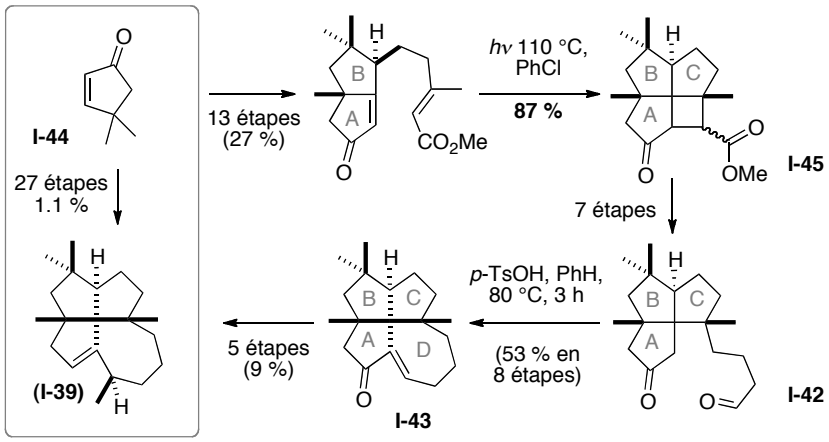


Schéma 16 : Synthèse totale du lauren-1-ène par Crimmins *et al.*

Paquette *et al.* ont employé un autre intermédiaire clé de la synthèse du (±)-silphinène[63], le tricycle **I-46** qui permet d'accéder à l'aldéhyde **I-42** avec un meilleur rendement (Schéma 17).[64]

[60] Tsunoda, T.; Kodama, M.; Ito, S., *Tetrahedron Lett.* **1983,** *24.*
[61] Tsunoda, T.; Amaike, M.; Tambunan, U. S. F.; Fujise, Y.; Ito, S.; Kodama, M., ibid.**1987,** *28.*
[62] Crimmins, M. T.; Gould, L. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1987,** *109.*
[63] Paquette, L. A.; Leonebay, A., ibid.**1983,** *105.*

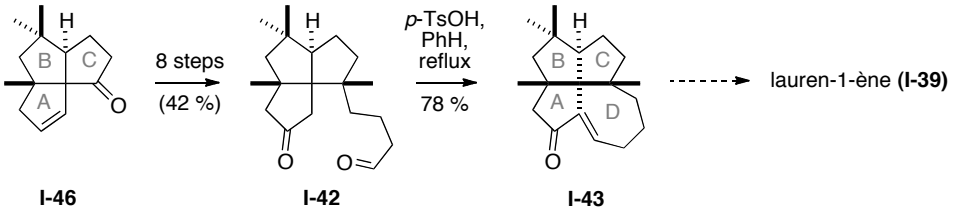


Schéma 17 : Synthèse formelle du lauren-1-ène par Paquette *et al.*

De leur côté, l'équipe de Wender a utilisé sa méthodologie sur la *meta*-cycloaddition arène-oléfine photoinduite[65] comme étape clé de la construction du squelette du lauren-1-ène **(I-39)** (Schéma 18) :[66]

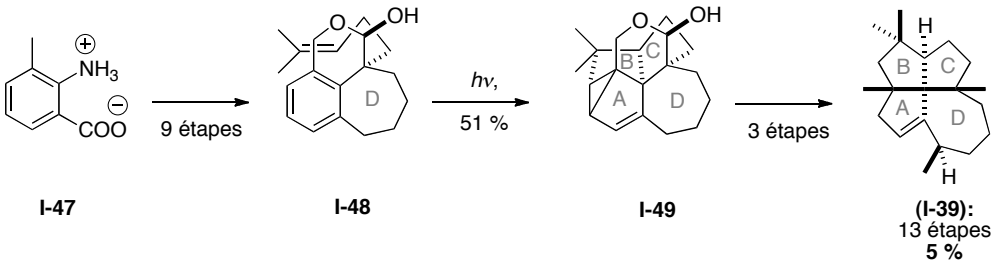


Schéma 18 : Synthèse totale du lauren-1-ène par Wender *et al.*

Le précurseur **I-48** réalise une cycloaddition photochimique [3+2] qui conduit au polycycle **I-49** avec un rendement de 51 %, où les cycles A-D sont déjà correctement construits. Une réduction de Birch permet d'ouvrir le cyclopropane, puis une désoxygénation finale conduit au lauren-1-ène **(I-39)** avec un rendement global remarquable de 5 % en seulement 13 étapes à partir du réactif **I-47**.

II.3. Efforts synthétiques vers différentes classes de fenestranes

Ici ne seront abordés que les synthèses des composés entièrement carbonés. La plupart des spécialistes de ce domaine ont utilisé une combinaison de différentes méthodes, l'une pour former le bicycle, puis pour former le troisième et le quatrième cycle. Un seul exemple de chaque combinaison de ces méthodes sera présenté et les stratégies sont classées par méthode de fermeture du quatrième cycle. Les exemples choisis sont les plus significatifs, ou dont la structure a pu être confirmée par RX et/ou pour lesquelles les angles autour du carbone central sont les plus grands.

II.3.1. Cycloaddition photochimique

II.3.1.1. Première synthèse d'un fenestrane : cycloaddition [2+2] photochimique

Les pionniers de la synthèse de fenestranes ont été Georgian et Saltzman, en achevant la première en 1972.[54] Ils sont partis du précurseur énone **I-50** et ont réalisé une cycloaddition [2+2] photochimique : un accès vers les structures [6.4.5.5] et [6.4.5.6] **I-51** a ainsi été développé (Schéma 19). À l'époque, la structure a été établie par RMN ^{1}H et IR, puis elle a été confirmée par les mêmes analyses du composé résultant de diverses modifications des fenestranes **I-51**, comme une réduction de **I-51a**.

---

[64] Paquette, L. a.; Okazaki, M. E.; Caille, J. C., *J. Org. Chem.* **1988,** *53*.
[65] Wender, P. A.; Siggel, L.; Nuss, J. M., [3+2] and [5+2] Arene-Alkene Photocycloadditions. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Elmsford, P., Ed. Trost, B. M.
Fleming, I.
Paquette, L. A.: New-York, 1991; Vol. 5, p 645.
[66] Wender, P. a.; Vongeldern, T. W.; Levine, B. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1988,** *110*.

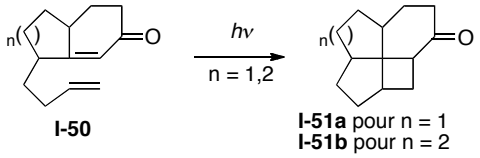


Schéma 19 : Première synthèse des fenestranes I-51 par Georgian et Saltzman

II.3.1.2. Réaction de Wittig, cycloaddition [2+2] photochimique

En 1992, Keese a achevé la synthèse d'un [4.5.5.5]fenestrane comportant un substituant en *trans*, afin de vérifier si l'aplanissement du carbone était vraiment plus prononcé.[67] La réaction de Wittig intramoléculaire a été employée pour former le deuxième cyclopentane du précurseur bicylique **I-64** (Schéma 20).

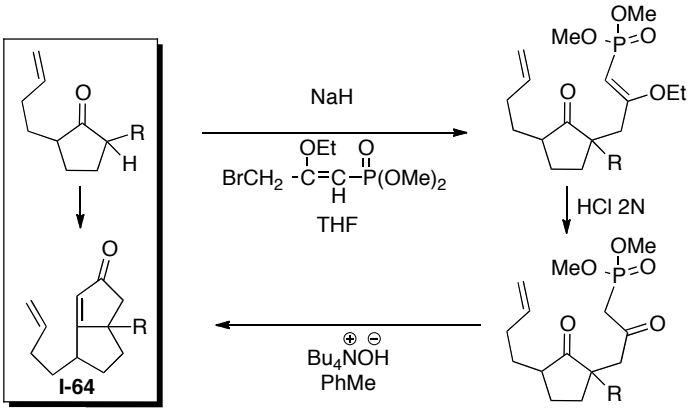


Schéma 20 : Synthèse des précurseurs bicycliques I-64 par réaction intramoléculaire de Wittig

Puis la cycloaddition photochimique [2+2] de chaque isomère **I-64a** et **I-64b** mène aux [4.5.5.5]fenestranes **I-65** attendus. Effectivement les angles calculés autour du carbone central de l'isomère *trans* sont plus grands que ceux autour du carbone de l'isomère *cis* (MNDO **I-65a** : 120.8°, 120°; MNDO **I-65b** : 133°, 126°). La réduction de l'isomère *trans* **I-65b** mène à un diol cristallin **I-66** et une analyse aux RX a ainsi confirmé la structure (*RX* : 132.4°, 119.5°). De plus, le fenestrène **I-68** est isolé en irradiant un précurseur analogue, substitué par un alcyne vrai **I-67**. Les calculs des angles autour du carbone central ont montré qu'ils étaient situés entre l'isomère saturé *cis* et l'isomère saturé *trans* : 128°, 123° (Schéma 21).

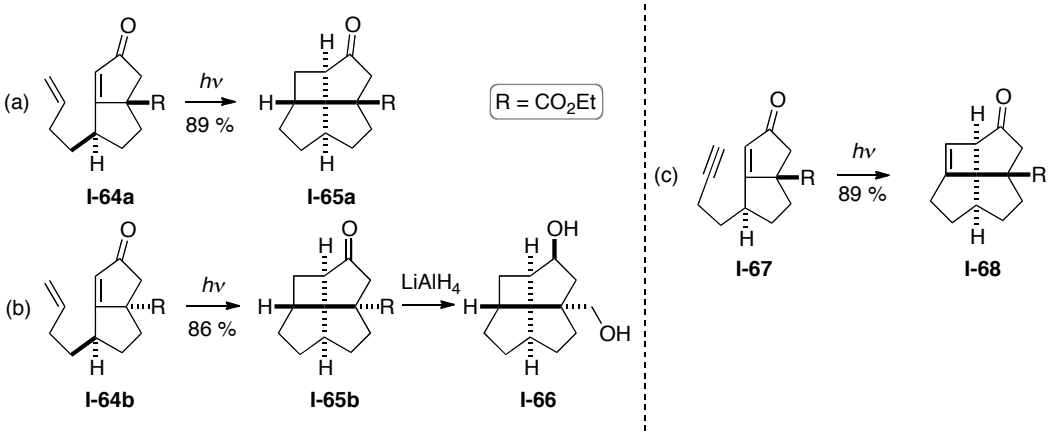


Schéma 21 : Synthèses des [4.5.5.5]fenestranes I-65, I-66 et du [4.5.5.5]fenestrène I-68 par Keese *et al.*

[67] Keese, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992,** *31*.

II.3.1.3. Réaction de Pauson-Khand, cycloaddition photochimique [2+2]

En 1997, une réaction de Pauson-Khand sur le diènyne **I-78** a permis d'accéder aux énones bicycliques **I-79**, puis une cycloaddition photochimique conduit aux fenestranes **I-80**.[68] La cycloaddition [2+2+1] catalysée au cobalt forme les deux diastéréoisomères **I-79a** et **I-79b** séparés ultérieurement par chromatographie (Schéma 22). Le bicycle *trans* **I-79b** permet d'isoler le *c,c,c,c*[5.5.5.5]fenestrane **I-80a** avec un rendement de 70 % et la photocycloaddition du bicycle *cis* **I-79b** mène au c,c,t,c[5.5.5.5]fenestrane **I-80b** avec un rendement de 83 % (*RX* : 131.1°, 120.2°).

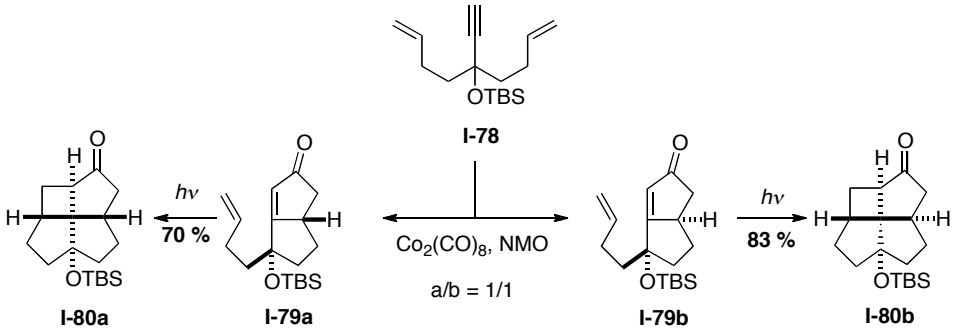


Schéma 22 : Synthèse de [4.5.5.5]fenestranes I-80 par Keese *et al.*

II.3.2. Cyclisation catalysée au rhodium

II.3.2.1. Cycloaddition [2+2] photochimique, cyclisation au rhodium

En 1984, Agosta *et al.* ont adapté une stratégie mise au point auparavant par Dauben *et al.*[69] pour accéder aux squelettes [4.4.5.5] **I-55** (et **I-56**), ainsi que [4.4.4.5]fenestrane **I-57** (Schéma 23).[70] L'énone **I-52** réalise une cycloaddition photochimique [2+2] avec un rendement de 84 % et le tricycle obtenu **I-53a** est ensuite transformé en diazocétone **I-54**. La fermeture du quatrième cycle est effectuée par catalyse au rhodium pour obtenir le [4.4.5.5]fenestrane **I-55**. Après six étapes supplémentaires, la diazocétone **I-56** est isolée et un réarrangement de Wolff permet la formation de l'ester **I-57a**, en mélange 1/3 avec son épimère **I-57b**. Cet ester **I-57b** peut ensuite être transformé en amide bromé **I-58** qui est cristallin et la structure du [4.4.4.5]fenestrane a pu être confirmée. (*RX* : 128°, 129°).

[68] Thommen, M.; Keese, R., *Synlett* **1997**.
[69] Dauben, W. G.; Walker, D. M., *Tetrahedron Lett.* **1982,** *23*.
[70] Agosta, W. C.; Rao, V. B.; Wolff, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**.

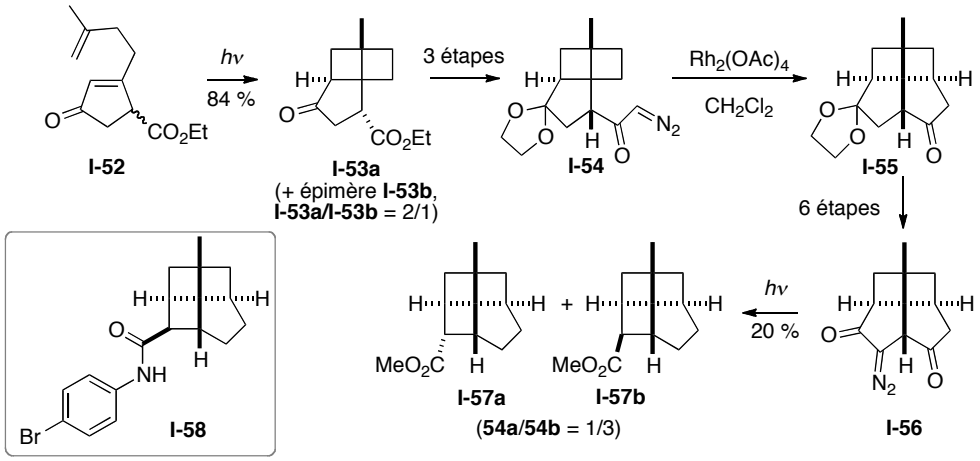


Schéma 23 : Accès aux squelettes [4.4.5.5]fenestrane I-55 et [4.4.4.5]fenestrane I-57 par Agosta *et al.*

Le motif [4.4.5.5]fenestrane a aussi été atteint par une voie de synthèse similaire en 1986.[71] À partir du chlorure de vinyle **I-59**, analogue de l'ester **I-52**, la cycloaddition photochimique [2+2] fournit le β-céto-ester chloré **I-60**. En quatre étapes dont la cyclisation au rhodium, l'acétal **I-61** est isolé. Enfin, une séquence réduction par $LiAlH_4$/tosylation de l'hydroxyacétal/substitution nucléophile par un hydrure par un traitement au tétrahydroaluminate de lithium suivie d'une désacétalisation permet d'obtenir la monocétone **I-62**. Une nouvelle séquence similaire permet d'obtenir l'hydrocarbure symétrique [4.4.5.5]fenestrane **I-63** (Schéma 24).

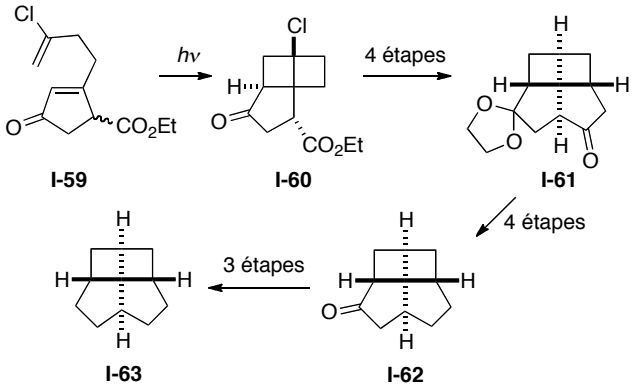


Schéma 24 : Accès au squelette [4.4.5.5]fenestrane symmétrique I-63 par Agosta *et al.*

II.3.3. Réaction de Pauson-Khand : cycloaddition [2+2+1]

II.3.3.1. Réaction de Wittig, réaction de Pauson-Khand

L'équipe de Keese est parvenue en 1991 à former les deux derniers cycles d'un [5.5.5.5]fenestrane par une réaction de Pauson-Khand, à partir du même type de précurseur bicyclique **I-67**, obtenu également en utilisant une réaction de Wittig intramoléculaire au départ du β-céto ester **I-69**.[72] Après réduction de la cétone et protection de l'alcool correspondant, le bicycle **I-70** a été mis en présence de $Co_2(CO)_8$ ainsi que de *N*-méthylmorphline-*N*-oxide dans le dichlorométhane et le [5.5.5.5]fenestrène **I-71** est formé avec un rendement de 34 %. Le diène **I-72** est isolé après réduction et réaction d'élimination à partir du fenestrène **I-71** (Schéma 25).

[71] Agosta, W. C.; RAO, V. B.; Wolff, S., *Tetrahedron* **1986,** *42.*
[72] Thommen, M.; Gerber, P.; Keese, R., *Chimia* **1991,** *45.*

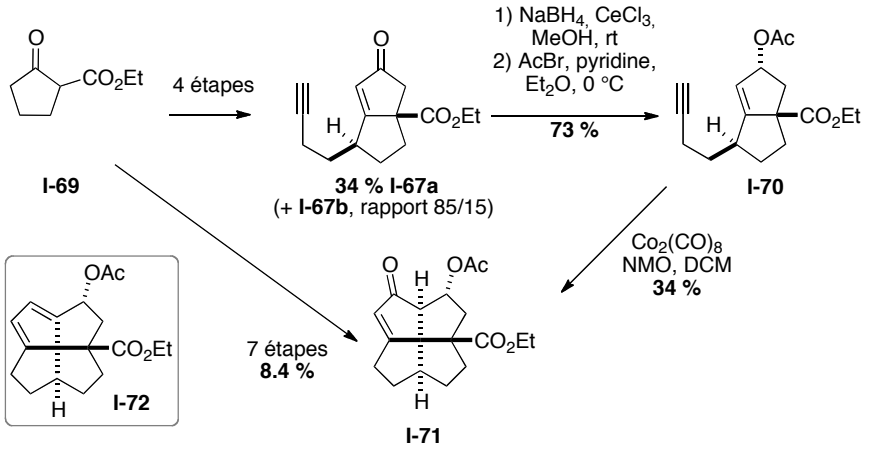


Schéma 25 : Synthèse d'un [5.5.5.5]fenestrène par une réaction de Pauson-Khand

II.3.3.2. Double réaction de Pauson-Khand en tandem

Une année plus tard, le groupe de Keese s'est intéressé à la possibilité de réaliser une double cycloaddition de Pauson-Khand, en partant de l'ènediyne **I-74**, pour accéder en une étape au [5.5.5.5]fenestrane **I-75**.[73] Les ènediynes **I-74** ont été préparés à partir de l'alcool acétylénique **I-73** par deux séquences d'oxydation au PCC suivie de l'addition d'un Grignard. La double réaction de Pauson-Khand s'effectue avec un rendement pouvant s'élever jusqu'à 24 % (Schéma 26).

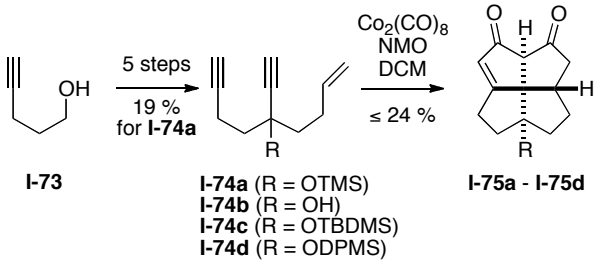


Schéma 26 : Double Pauson-Khand pour la synthèse de [5.5.5.5]fenestrènes par Keese *et al.*

II.3.4. Réaction de cyclodéshydratation

À partir de 1968, l'équipe de Kuck s'est intéressée à la synthèse de fenestranes benzanulés, dont l'étape clé est une réaction de déshydratation.[74] La tricétone **I-81** a été réduite, pour donner le triol *trans* **I-82**. L'étape suivante est la double cyclodéshydratation, qui permet d'obtenir le *c,c,c,c*[5.5.5.6]fenestrane **I-83**. Celui-ci est transformé en *c,c,c,c*[5.5.5.5]fenestrane symétrique **I-84** en six étapes dont une contraction de cycle et une benzannulation. (*RX* : 116.5°, 116.5°). Il est intéressant de constater que les angles autour du carbone central sont proches de ceux du fenestrane non benzannulé analogue (116.2°). De plus, la cyclodéshydratation du composé *cis* mène au *t,c,c,c*[5.5.5.6]fenestrane correspondant mais les six étapes menant au *t,c,c,c*[5.5.5.5]fenestrane symétrique benzannulé correspondant n'ont pas encore été achevées (Schéma 27).

[73] Vanderwaals, A.; Keese, R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**; Thommen, M.; Veretenov, A. L.; GuidettiGrept, R.; Keese, R., *Helv. Chim. Acta.* **1996,** *79*.
[74] Kuck, D.; Bogge, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1986,** *108*.

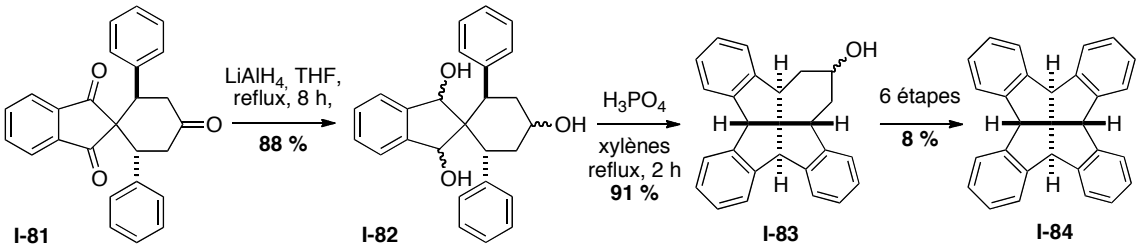


Schéma 27 : Accès à des [5.5.5.5]fenestranes par Kuck *et al.*

II.3.5. Double aldolisation intramoléculaire

En 1985, l'équipe de Cook a réalisé une réaction de Weiss à partir du diester **I-84** et de l'aldéhyde **I-85** afin de préparer le cyclopentène bicyclique **I-86**.[75] Il a ensuite été oxydé par ozonolyse pour aboutir au dialdéhyde **I-87**, qui fournit lui-même le diacide carboxylique correspondant après une nouvelle oxydation. En conditions acides, il effectue une double aldolisation intramoléculaire et la tétracétone **I-88** est obtenue. Celle-ci est réduite en présence de diborane, puis une élimination à reflux de hexaméthylphosphoramide permet d'isoler le tétraène **I-89** avec un rendement de 45 % (MNDO : 117°, 117°). Son isomère possédant une double liaison en tête de pont **I-90** est également isolé avec un rendement de 12 %.

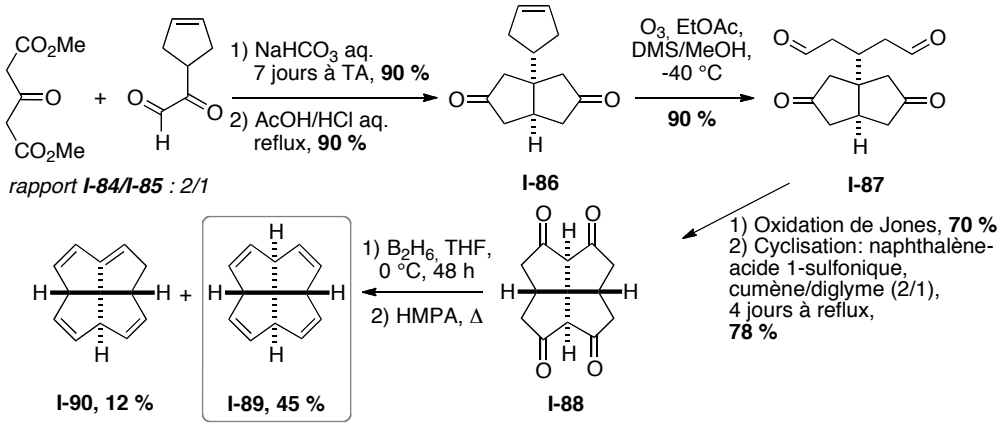


Schéma 28 : Accès à la tétracétone I-88 et au tétraène I-89 par Cook *et al.*

III. Cyclooctanoïdes et électrocyclisation à 8 électrons π

III.1. Généralités

La deuxième classe de composés visés par les travaux du laboratoire concerne les cycles à huit atomes de carbones. Les difficultés rencontrées lors des synthèses peuvent notamment être liées aux tensions de cycles et aux différentes conformations adoptées par le cyclooctanoïde.[76] Les tensions de cycles les plus importantes dans le cyclooctane sont la tension de Pitzer qui témoigne de la position éclipsée des liaisons entre des carbones contigus et les interactions transannulaires. Les conformations qui minimisent le plus ces tensions de cycle sont le bateau-chaise (Figure 13, BC), qui est adopté à 94 % du temps et la couronne, les autres 6 % du temps (Figure 13, Cr).[77]

[75] Mitschka, R.; Cook, J. M.; Weiss, U., ibid.**1978,** *100*; Deshpande, M. N.; Jawdosiuk, M.; Kubiak, G.; Venkatachalam, M.; Weiss, U.; Cook, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1985,** *107*; Deshpande, M. N.; Wehrli, S.; Jawdosiuk, M.; Guy, J. T.; Bennett, D. W.; Cook, J. M.; Depp, M. R.; Weiss, U., *J. Org. Chem.* **1986,** *51*.
[76] Dunitz, J. D.; Waser, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1972,** *94*; Mehta, G.; Sen, S.; Pallavi, K., *CrystEngComm* **2008,** *10*.
[77] Hendrickson, J. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1967,** *89*; Hendrickson, J. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1967,** *89*; Anet, F., Dynamics of eight-membered rings in the cylooctane class. Dynamic Chemistry. Springer Berlin / Heidelberg: 1974; Vol. 45, pp 169-220.

Figure 13 : Conformations préférentielles pour le cyclooctane

L'introduction d'un hétéroatome ou d'une insaturation permet de stabiliser la structure. De nombreux composés naturels possèdent d'ailleurs ce motif. Seuls les cyclooctanoïdes entièrement carbonés sont traités dans ce manuscrit.

III.2. Produits naturels

III.2.1. Les terpènes

La majorité des cycles à huit atomes de carbones naturels appartiennent à différentes sous-classes de terpènes. Quelques exemples sont illustrés ici.

III.2.1.1. Les sesquiterpènoïdes :

Cette classe de molécules possèdant quinze atomes de carbones est souvent isolée d'organismes marins. De plus, le cycle à huit chaînons est fréquemment condensé avec un cyclopentane 8-5, comme dans la famille des astéricanes, dont un représentant est l'(+)-astéricanolide (Figure 14), isolé en 1985 par San Feliciano *et al.* de la plante *Asteriscus aquaticus* provenant de la région méditerranéenne.[78]

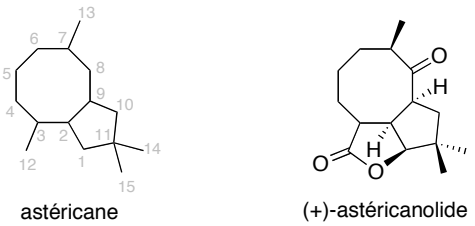


Figure 14 : La famille des astéricanes et un composé de cette famille

III.2.1.2. Les diterpènes :

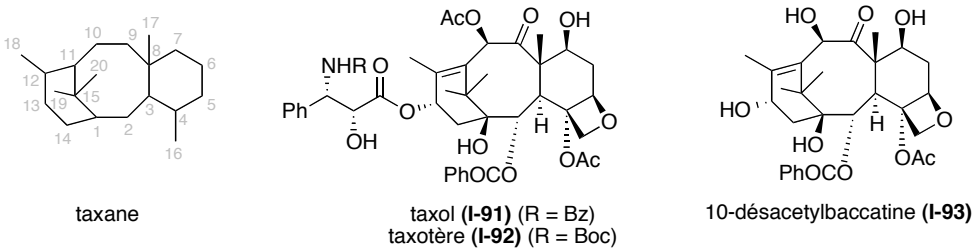


Figure 15 : La famille des taxanes et différents composés de cette famille

Ces cyclooctanoïdes (C-20) sont par exemple présents dans la famille des taxanes (Figure 15) caractérisés par leur structure 6-8-6. L'exemple le plus connu est le taxol **(I-91)** (Figure 15) : il a été isolé en 1971 de l'écorce de l'if du pacifique *Taxus brevifolia* par l'équipe de Wani.[79] Depuis 1992, il est utilisé dans le traitement de nombreux cancers tels que ceux des ovaires et des seins en tant qu'antimimotique et est devenu un des anticancéreux le plus vendu au monde. Cependant il était nécessaire d'abattre l'arbre pour récolter l'écorce, ce qui ne permettait d'isoler le composé d'intérêt

[78] Feliciano, A. S.; Barrero, A. F.; Medarde, M.; Delcorral, J. M. M.; Aramburu, A.; Perales, A.; Fayos, J., *Tetrahedron Lett.* **1985,** *26.*
[79] Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T., *J. Am. Chem. Soc.* **1971,** *93.*

qu'en infime quantité. De plus, les six synthèses totales complétées à ce jour ne constituaient pas non plus un apport suffisant.[80] Toutefois en 1984, Potier *et al.* ont utilisé un taxane analogue, le 10-désacétylbaccatine III **(I-93)** (Figure 15) en tant que précurseur pour terminer les hemisynthèses du taxol **(I-91)** et du taxotère **(I-92)** (Figure 15). Cet analogue beaucoup plus abondant a été isolé des feuilles de plusieurs ifs européens de la famille *Taxus*. De plus, le taxotère **(I-92)** a montré de meilleures activités que son analogue, dans des tests *in vitro* et *in vivo*.[81]

III.2.1.3. *Les sesteterpènes :*

Cette classe désigne les terpènes à vingt-cinq atomes de carbones et comprend par exemple la famille des ophiobolanes (Figure 16).[82] Ces polycycles fusionnés 5-8-5 sont des métabolites secondaires produits par les champignons pathogènes qui attaquent le riz, le maïs et une variété de blé et provoquent des lésions brunes. Un exemple de cette famille est l'ophiobolane A **(I-94)** (Figure 16).

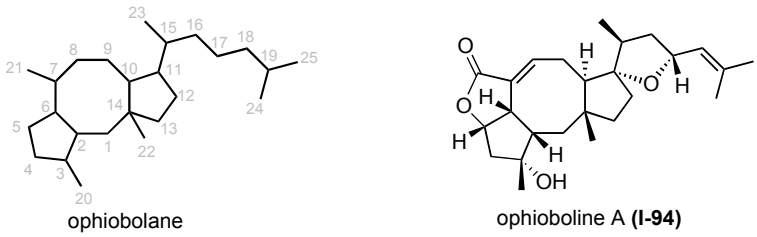


Figure 16 : La famille des ophiobolanes et un composé de cette famille

III.2.1.4. *Les triterpènes :*

La micrandilactone A est un triterpène (C-30) de motif tricyclique 7-8-5 et a été isolée par Sun *et al.* en 2003 de *Schisandra micrantha*, une plante médicinale chinoise utilisée traditionnellement pour le traitement des lumbagos et autres traumatismes (Figure 17).[83]

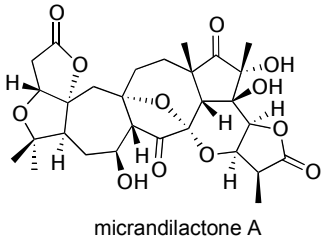


Figure 17 : Un triterpène naturel comportant un cycle à huit carbones

[80] Holton, R. A.; Kim, H. B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S. C.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C. L.; Vu, P.; Tang, S. H.; Zhang, P. S.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H., ibid.**1994,** *116*; Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S. C.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C. L.; Vu, P.; Tang, S. H.; Zhang, P. S.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1994,** *116*; Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J., *Nature* **1994,** *367*; Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995,** *34*; Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Houze, J. B.; Krauss, N. E.; Lee, D. S.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Natchus, M. G.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1997,** *119*; Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K., *Chem.-Eur. J.* **1999,** *5*; Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I., *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** *122*.

[81] Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Potier, P., *Acc. Chem. Res.* **1993,** *26*.

[82] Au, T. K.; Chick, W. S. H.; Leung, P. C., *Life Sci.* **2000,** *67*.

[83] Li, R. T.; Zhao, Q. S.; Li, S. H.; Han, Q. B.; Sun, H. D.; Lu, Y.; Zhang, L. L.; Zheng, Q. T., *Org. Lett.* **2003,** *5*.

III.2.2. Autres produits naturels

III.2.2.1. Les lignanes :

Ce sont également des produits naturels, antioxydants et qui détiennent une activité potentielle anticancéreuse. Ils sont rencontrés dans certains végétaux et fluides humains et animaux (bile, sérum, urine etc.). Leur structure possède deux sous-unité phénylpropanoïde (Figure 18a). Les sous-unités peuvent être combinées de façon à former un cycle à huit atomes de carbones appelés dibenzocyclooctadiene (Figure 18b).[84] Un exemple est la (-)-stéganone **(I-95)** (Figure 18c) isolée en 1973 d'un petit arbre de la savane africaine *Steganotaenia araliacea*, qui possède des activités antileucémique et sur le carcinome humain du nasopharynx.[85]

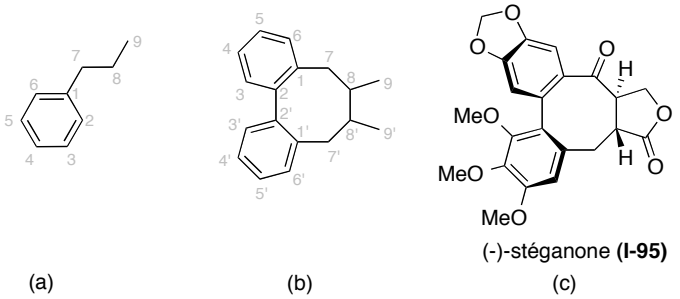
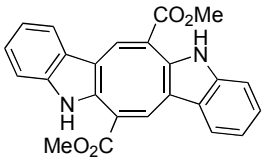


Figure 18 : La sous-unité phénylpropanoïde (a) ; le motif à huit carbone de type dibenzocyclooctadiene ; le produit naturel de la famille des lignanes (c)

III.2.2.2. Les pigments :

Il existe un pigment végétal rouge, la caulerpine, possédant dans sa structure un motif cyclooctatétraène, isolé d'algues en 1970 (Figure 19). [86]



caulerpine (**I-95**)

Figure 19 : Un pigment comportant un cycle à huit carbones

III.3. Efforts synthétiques

Étant donné le nombre sans cesse croissant de composés comportant un motif à huit atomes de carbones, le nombre de procédés permettant d'y accéder est abondant. Ils ne seront pas tous abordés dans ce manuscrit, mais seulement illustrés par quelques exemples. Pour plus de détails, d'excellentes revues qui traitent largement le sujet peuvent être citées : celles de N. A. Petasis et de M. A. Patane en 1992[87] et celle de G. Mehta et V. Singh en 1999.[88]

[84] Whiting, D. A., *Nat. Prod. Rep.* **1985,** *2*; Suzuki, S.; Umezawa, T., *Journal of Wood Science* **2007,** *53.*
[85] Kupchan, S. M.; Britton, R. W.; Ziegler, M. F.; Gilmore, C. J.; Restivo, R. J.; Bryan, R. F., *J Am Chem Soc* **1973,** *95.*
[86] Schwede, J. G.; Cardellina, J. H.; Grode, S. H.; James, T. R.; Blackman, A. J., *Phytochemistry* **1987,** *26*; Aguilar-Santos, G., *J. Chem. Soc., C* **1970**.
[87] Petasis, N. A.; Patane, M. A., *Tetrahedron* **1992,** *48.*
[88] Mehta, G.; Singh, V., *Chem. Rev.* **1999,** *99.*

III.3.1. Cyclisation cationique

Molander *et al.* ont développé des méthodes permettant d'accéder à des motifs cyclooctanoïdes qui peuvent être qualifiées de cyclisation cationique. En effet, le mécanisme passe par des ions oxycarbéniums, stabilisés par l'intervention d'acides de Lewis tels que $TrSbCl_5$ ou TMSOTf (Schéma 29).[89]

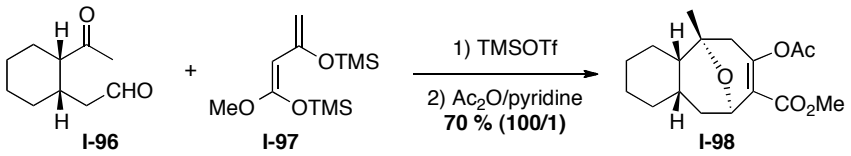


Schéma 29 : Synthèse du cyclooctène I-98 par Molander *et al.*

III.3.2. Cyclisation anionique

Les motifs cyclooctanoïdes peuvent être obtenus par différentes voies de cyclisations anioniques telle que des réactions d'aldolisation. L'équipe de Kishi a notamment étudié ce type de réaction lors de travaux sur la synthèse totale de l'ophioboline C.[90] Le cycle à huit chaînons **I-100** est formé par l'addition intramoléculaire de la fonction iodure de vinyle sur l'aldéhyde du composé **I-99** par catalyse au Cr_2Cl_2-$NiCl_2$ (Schéma 30).

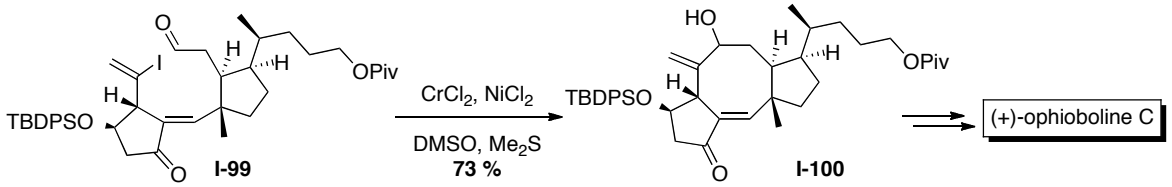


Schéma 30 : Cyclisation anionique dans la synthèse totale de la (+)-ophioboline C

III.3.3. Cyclisation par couplage de carbonyle de type McMurry

La réaction de couplage de McMurry a également été utilisée pour former des cycles à huit chaînons.[91] Elle permet d'effectuer une cyclisation intramoléculaire du céto-ester **I-101** par catalyse au titane(0) (Schéma 31). Le système catalytique actif est préparé *in situ* par réduction à l'aide de $LiAlH_4$/Et_3N de $TiCl_3$.

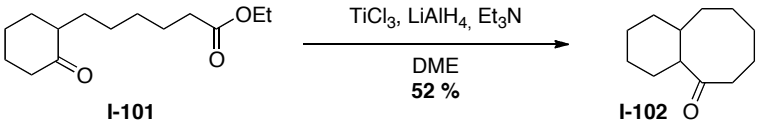


Schéma 31 : Couplage de McMurry permettant l'accès à la cyclooctanone I-102

III.3.4. Cyclisation radicalaire

Parmi les méthodes de cyclisation radicalaires développées pour accéder à des motifs cyclooctanoïdes, nous pouvons citer les travaux de l'équipe de Pattenden qui ont utilisé cette méthode pour accéder aux cycles B et C des taxanes (Schéma 32).[92] Le traitement de l'ω-iodoacétylène **I-103** avec Bu_3SnH/AIBN entraîne une réaction domino radicalaire : une macrocyclisation 12-*endo*-dig suivie d'une transannellation.

[89] Molander, G. A.; Cameron, K. O., *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115*; Molander, G. A., *Acc. Chem. Res.* **1998,** *31*.
[90] Rowley, M.; Kishi, Y., *Tetrahedron Lett.* **1988,** *29*; Rowley, M.; Tsukamoto, M.; Kishi, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1989,** *111*.
[91] McMurry, J. E.; Miller, D. D., ibid.**1983,** *105*.
[92] J. Houldsworth, S.; Pattenden, G.; C. Pryde, D.; M. Thomson, N., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**.

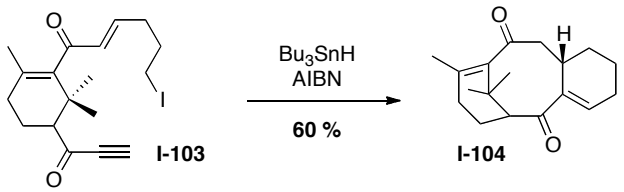


Schéma 32 : Accès aux cycles A et B des taxanes par cyclisation radicalaire par Pattenden *et al.*

III.3.5. Cyclisation catalysée au ruthénium

L'emploi de la métathèse cyclisante d'oléfines est une méthode de choix pour la synthèse de cycles de taille moyenne. Grubbs *et al.* ont utilisé leur catalyseur de première génération pour accéder à au cyclooctanoïde **I-106** à partir du diène **I-105** avec un rendement de 75 % (Schéma 33).[93]

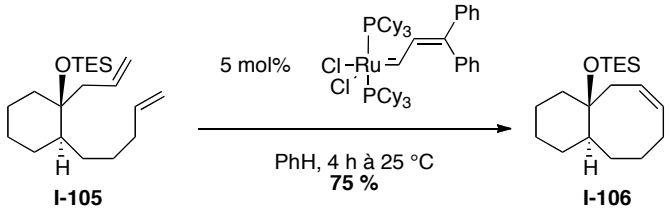


Schéma 33 : Métathèse cyclisante utilisée pour conduire à des cyclooctanoïdes

III.3.6. Cycloadditions

La cycloaddition est un des moyens les plus puissants pour former des composés carbocycliques. Elle peut avoir lieu thermiquement, photochimiquement ou catalysées par des métaux de transition. Presque toutes les combinaisons peuvent mener – directement ou indirectement – aux cycles à huit chaînons : [2+2], [4+2], [6+2], [4+2+2], [2+2+2+2] etc. Les méthodes catalysées par des métaux de transition menant aux cyclooctanoïdes ont été détaillées dans la revue récente de Yu *et al.*[94] Les autres méthodes sont résumées dans les revues de Petasis[86] et Mehta.[87] Le moyen qui paraît le plus direct de former un cyclooctanoïde est donc la cycloaddition photochimique [4+4] de 1,3-butadiène **I-107** (Schéma 34). La réaction mène à un mélange complexe de différents produits et le cyclooctadiène **I-108** n'est formé qu'avec un rendement de 8 %.[95] Ce résultat peut être expliqué par une conformation très peu rigide du 1,3-butadiène **I-107**. Avec la combinaison d'autres facteurs, cela aboutit à un état de transition de haute énergie pour cette cycloaddition.

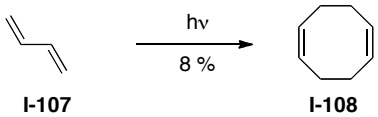


Schéma 34 : Cycloaddition [4+4] photochimique d'1,3-butadiène

Pour contourner ce problème, il faudrait utiliser des structures plus rigides, et/ou réaliser la cycloaddition de façon intramoléculaire. Waegell *et al.* ont utilisé une catalyse au nickel pour accéder à des cyclooctadiènes de type **I-110** avec un rendement de 90 % à partir du butadiène substitué **I-109** (Schéma 35).[96]

[93] Miller, S. J.; Kim, S. H.; Chen, Z. R.; Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1995,** *117.*
[94] Yu, Z.-X.; Wang, Y.; Wang, Y., *Chem. - Asian J.* **2010,** *5.*
[86] Petasis, N. A.; Patane, M. A., *Tetrahedron* **1992,** *48.*
[87] Mehta, G.; Singh, V., *Chem. Rev.* **1999,** *99.*
[95] Srinivasan, R.; Sonntag, F. I., *J. Am. Chem. Soc.* **1965,** *87.*
[96] Tenaglia, A.; Brun, P.; Waegell, B., *J. Organomet. Chem.* **1985,** *285.*

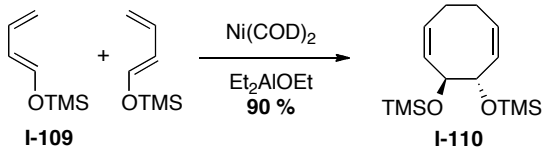


Schéma 35 : Cycloaddition [4+4] photochimique du 1,3-diène I-109 par Waegell *et al.*

III.3.7. Fragmentations de cycles

Les fragmentations de cycles représentent un moyen simple de conduire à des cyclooctaènes.[87,88] Ici est illustré l'exemple de la fragmentation du bicyclo[5.1.0]octane **I-111**. La structure cyclopropane condensée est rigide et donc facilement clivable (Schéma 36). Reese *et al.* ont développé une méthode d'extension de cycle catalysée au perchlorate d'argent qui permet d'obtenir le *trans*-cyclooctaène bromé **I-112** à partir du carbène dibromé **I-111**.[97]

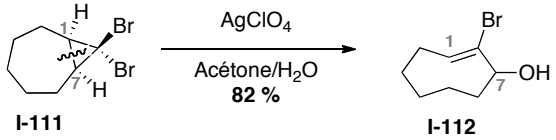


Schéma 36 : Fragmentation du bicyclo[5.1.0]octane I-111 conduisant au *trans*-cyclooctane I-112 par Reese *et al.*

III.3.8. Extensions de cycles

L'extension de cycles demeure une des méthodes les plus utilisées pour conduire à des cycles de tailles spécifique.[87,98] La taille des cycles peut être augmentée de un à quatre atomes de carbones, du fait de l'instabilité de l'intermédiaire bicyclique, qui peut être de type cationique, anionique ou radicalaire. Overman *et al.* ont ainsi développé l'extension d'un atome de carbone du cycloheptane **I-113** en cyclooctanone **I-114** (Schéma 37).[99] Le mécanisme passe par une séquence cyclisation cationique/réarrangement pinacolique.

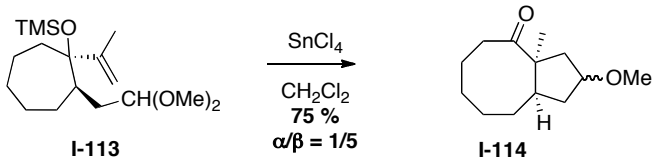


Schéma 37 : Séquence cyclisation cationique/réarrangement pinacolique par Overman *et al.*

La dernière voie de synthèse de cyclooctanoïdes est celle des électrocyclisations à huit électrons. Notre laboratoire s'intéresse de près aux réactions électrocyliques en général depuis plusieurs années, c'est pourquoi ce thème est abordé plus en détails dans le paragraphe suivant.

III.4. Les réactions péricyliques et l'électrocyclisation

Les réactions péricycliques ont été étudiées pour la première fois en 1965 par Woodward et Hoffmann en se basant sur la théorie des orbitales moléculaires introduite précédemment par Hückel.[100] Parmi les trois types de réactions péricyliques, (cycloadditions,[101] réarrangements sigmatropiques[102] et électrocyclisations) seul le troisième type sera abordé dans ce manuscrit.[103]

---

[97] Reese, C. B.; Shaw, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1970,** *92.*
[98] Stach, H.; Hesse, M., *Tetrahedron* **1988,** *44.*
[99] Hirst, G. C.; Howard, P. N.; Overman, L. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1989,** *111.*
[100] Hoffmann, R.; Woodward, R. B., *Acc. Chem. Res.* **1968,** *1*; Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969,** *8.*
[101] Hoffmann, R.; Woodward, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1965,** *87*; Hoffmann, R.; Woodward, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1965,** *87.*
[102] Hoffmann, R.; Woodward, R. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1965,** *87*; Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1965,** *87.*

D'après Woodward et Hoffmann, une réaction électrocylique est définie par la création d'une liaison σ entre les extrémités d'un système linéaire contenant n électrons π, pour former un cycle contenant n-2 électrons π (Figure 20).

Figure 20 : Electrocyclisation conrotatoire et disrotatoire

Par ailleurs, la fermeture du cycle et son ouverture sont en équilibre. La nouvelle liaison σ ne sera formée que si les deux orbitales π des atomes terminaux se tournent l'une vers l'autre afin de se recouvrir. Ce processus peut avoir lieu de deux façons, conrotatoire et disrotatoire. Un recouvrement maximal des orbitales se traduira par une diminution de l'énergie d'activation et ainsi une accélération du processus. Dans l'exemple de l'hexatriène, il faut que l'électrocyclisation soit disrotatoire, de part la configuration des orbitales moléculaires π de l'hexatriène afin que les orbitales atomiques forment une combinaison liante (Figure 21).

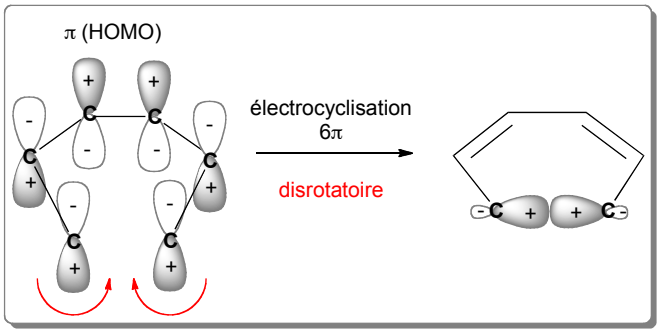


Figure 21 : Electrocyclisation disrotatoire de l'hexatriène

Par contre, dans l'exemple du butadiène, les orbitales doivent tourner dans le même sens pour se recouvrir : l'électrocylisation thermique est conrotatoire (Figure 22).

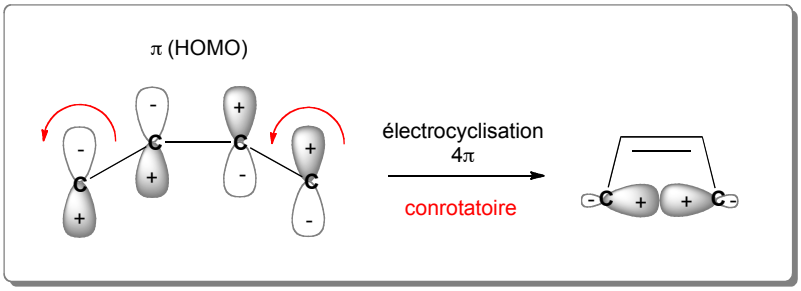


Figure 22 : Electrocyclisation conrotatoire du butadiène

C'est ainsi que les règles d'électrocylisation permises et interdites ont été établies. Si la réaction est irradiée photochimiquement, le processus aura lieu dans l'état excité et ce sera les LUMO π* qui seront concernées. Or leurs symétries sont inversées par rapport aux HOMO π, d'où une rotation inverse. Ces règles sont résumées dans le Tableau 1: suivant le nombre total d'électrons π du substrat de départ et selon le mode d'activation de la réaction, le mode de rotation diffère.

nombre d'électrons π	Δ	hν
4n	conrotatoire	disrotatoire
4n+2	disrotatoire	conrotatoire

[103] Woodward, R. B.; Hoffmann, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1965,** *87*.

Tableau 1 : Modes de cyclisation

Lorsqu'un des deux mode est définit, les substituants terminaux peuvent encore tourner de deux façons différentes, ce qui n'est pas décrit dans les règles de Woodward-Hoffmann. Pour l'électrocyclisation activée par chauffage thermique, les substituants tournent dans le même sens, mais peuvent le faire vers la droite ou vers la gauche, ce qui peut aboutir à deux produits différents. La notion de préférence pour l'un des deux sens est appelée torquosélectivité et a été introduite par Houk *et al.*, qui ont notamment étudié l'influence de la nature stérique et électronique des substituants sur la torquosélectivité, lors de l'ouverture du cyclobutène (Figure 23a).[104] Elle a révélé que les effets stériques sont négligeables devant les effets électroniques : un substituant électroattracteur va préférer une position *Z* dans le butadiène, mais un substituant électrodonneur va préférer une position *E*.

Une étude a également été entreprise sur la fermeture d'un tétraène par électrocylisation 8π et à l'inverse des cyclobutènes, les effets stériques des subtituants dirigent totalement la torquosélectivité : les états de transition des composés comportant les substituants vers l'extérieur sont plus stables que ceux avec les substituants vers l'intérieur, quelque soit leur nature électronique (Figure 23b).[105]

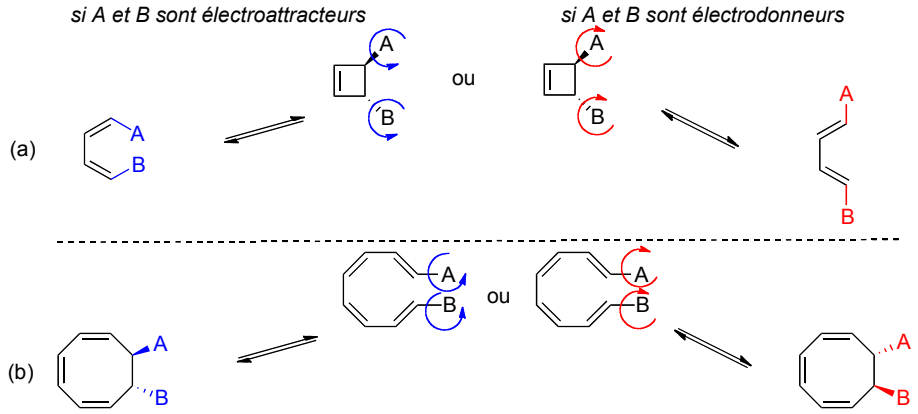


Figure 23 : Torquosélectivité, deux directions de rotation des substituants

Peu de produits naturels comportant un cyclooctanoïde peuvent être synthétisés par une réaction d'électrocyclisation à huit électrons π, car elle présente un inconvénient majeur : le cyclooctatriène obtenu peut de nouveau réagir selon une électrocyclisation à six électrons π en raison de la conjugaison des trois doubles liaisons restantes. Le composé formé alors est le bicycle comportant un motif diène (Figure 24).

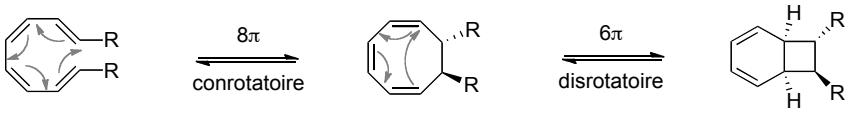


Figure 24 : Equilibre du cyclooctatriène avec son isomère bicyclique

Les groupes de Cope et de Huisgen ont abondamment étudié ce sujet et ont conclu que l'énergie d'activation de la 8π est assez faible, elle est réalisable à une température inférieure à la température ambiante alors que l'électrocylisation à six électrons π nécessite en règle générale un chauffage.[106] L'équilibre entre le cyclooctatriène et le bicycle dépend fortement de la température et de la nature des substituants.[107]

[104] Rondan, N. G.; Houk, K. N., ibid.**1985,** *107*.
[105] Thomas, B. E.; Evanseck, J. D.; Houk, K. N., ibid.**1993,** *115*; Evanseck, J. D.; Thomas, B. E.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N., *J. Org. Chem.* **1995,** *60*.
[106] Cope, A. C.; Haven, A. C.; Ramp, F. L.; Trumbull, E. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1952,** *74*; Huisgen, R.; Boche, G.; Dahmen, A.; Hechtl, W., *Tetrahedron Lett.* **1968,** *9*.
[107] Fry, A. J., *Tetrahedron* **2008,** *64*.

III.5. Produits naturels obtenus par électrocyclisation(s)

Par conséquent, le motif cyclooctatriène est présent dans très peu de produits naturels.[108] Le seul exemple à notre connaissance est le 7-méthylcycloocta-1,3,5-triène **(I-115)**. Il a été isolé de l'algue brune *Cutleria multifida* par le groupe de Boland en 2002. À une température supérieure à 50 °C, il effectue soit l'électrocyclisation à six électrons π et forme le bicycle **(I-116)**, soit un réarrangement sigmatropique en son isomère **(I-117)** (Schéma 38).

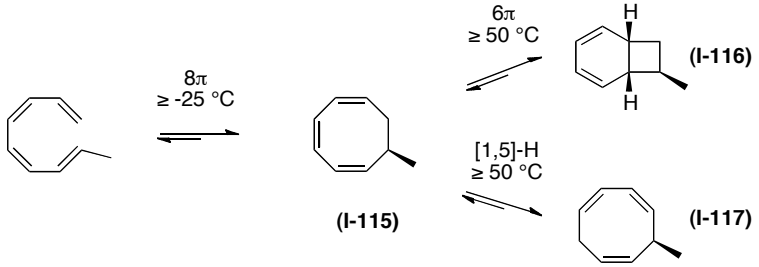


Schéma 38 : Unique cyclooctatriène naturel

Par contre, il existe beaucoup plus de produits naturels issus de cette cascade électrocyclisation 8π/6π, dont les synthèses totales ont été étudiées : les acides endiandriques,[109] des dérivés des composés SNF4435,[110] des ocellapyrones[111] et des élysiapyrones. [112] Un exemple de chaque famille est représenté sur la Figure 25.

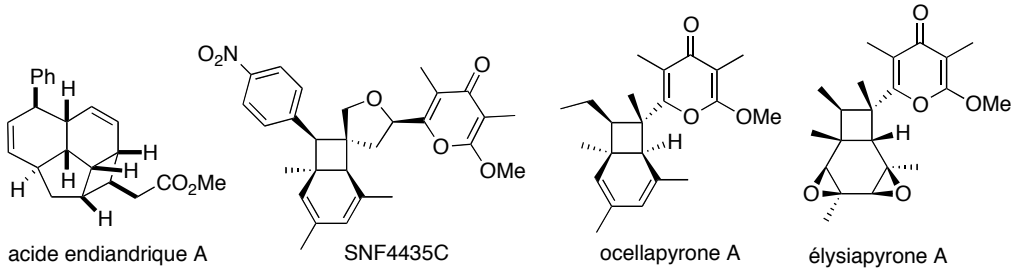


Figure 25 : Produits naturels issus de la cascade électrocyclisation 8π/6π

III.6. Electrocyclisation à huit électrons π en synthèse

Cette réaction a également été utilisée lors de la préparation de produits synthétiques. Lors de leurs travaux sur les dérivés de la vitamine D3, Okamura *et al.* ont notamment observé une électrocyclisation à huit électrons π spontanée après avoir effectuée une semi-hydrogénation de la triple liaison de leur réactif **I-118**. L'intermédiaire tétraène n'a pas été isolé, la réaction péricyclique s'est déroulée à température ambiante de manière torquosélective vers le cyclooctatriène **I-119** (Schéma 39).[113]

---

[108] Beaudry, C. M.; Malerich, J. P.; Trauner, D., *Chem. Rev.* **2005,** *105*.

[109] Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Zipkin, R. E.; Uenishi, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982,** *104*; Nicolaou, K. C.; Zipkin, R. E.; Petasis, N. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1982,** *104*; Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Zipkin, R. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1982,** *104*.

[110] Kurosawa, K.; Takahashi, K.; Tsuda, E., *Journal of Antibiotics* **2001,** *54*; Takahashi, K.; Tsuda, E.; Kurosawa, K., *Journal of Antibiotics* **2001,** *54*; Beaudry, C. M.; Trauner, D., *Org. Lett.* **2002,** *4*; Kurosawa, K.; Takahashi, K.; Fujise, N.; Yamashita, Y.; Washida, N.; Tsuda, E., *Journal of Antibiotics* **2002,** *55*; Moses, J. E.; Baldwin, J. E.; Marquez, R.; Adlington, R. M.; Cowley, A. R., *Org. Lett.* **2002,** *4*; Parker, K. A.; Lim, Y. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2004,** *126*; Beaudry, C. M.; Trauner, D., *Org. Lett.* **2005,** *7*; Jacobsen, M. F.; Moses, J. E.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E., *Org. Lett.* **2005,** *7*.

[111] Manzo, E.; Ciavatta, M. L.; Gavagnin, M.; Mollo, E.; Wahidulla, S.; Cimino, G., *Tetrahedron Lett.* **2005,** *46*; Miller, A. K.; Trauner, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005,** *44*; Moses, J. E.; Adlington, R. M.; Rodriguez, R.; Eade, S. J.; Baldwin, J. E., *Chem. Commun.* **2005**.

[112] Barbarow, J. E.; Miller, A. K.; Trauner, D., *Org. Lett.* **2005,** *7*; Cueto, M.; D'Croz, L.; Mate, J. L.; San-Martin, A.; Darias, J., *Org. Lett.* **2005,** *7*.

[113] Hayashi, R.; Fernandez, S.; Okamura, W. H., ibid.**2002,** *4*.

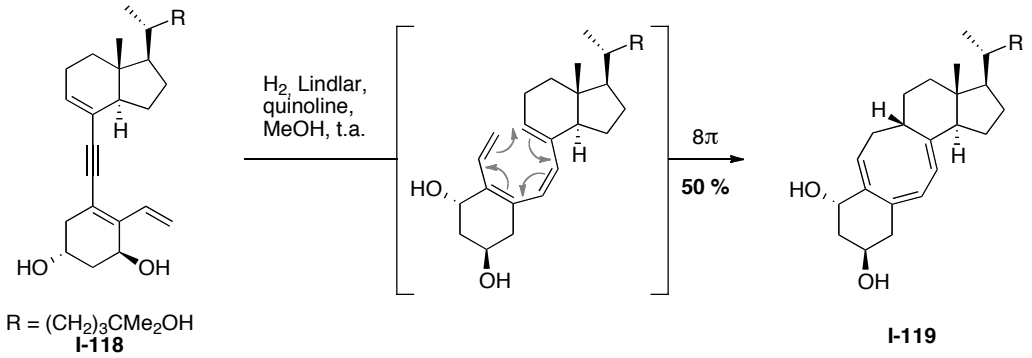


Schéma 39 : Cascade semi-hydrogénation/électrocyclisation 8π utilisée par Okamura *et al.*

Les groupes de Baldwin (Schéma 40)[114] et de Novi (Schéma 41)[115] ont également effectué des synthèses de cyclooctatriènes au cours de différents travaux.

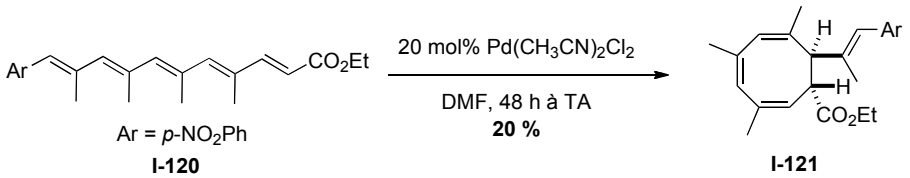


Schéma 40 : Electrocyclisation d'un pentaène par Baldwin *et al.*

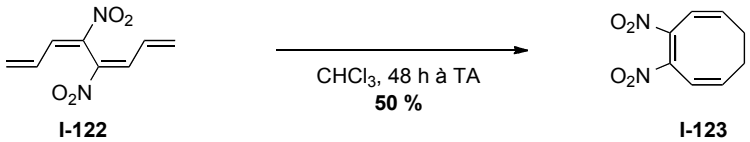


Schéma 41 : Electrocyclisation d'un tétraène par Novi *et al.*

[114] Bruckner, S.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Claridge, T. D. W.; Odell, B., *Tetrahedron* **2004,** *60*.
[115] Dell'Erba, C.; Mugnoli, A.; Novi, M.; Pertici, M.; Petrillo, G.; Tavani, C., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**.

IV. Travaux antérieurs du laboratoire

IV.1. Cascade cyclocarbopalladation 4-exo-dig/Stille/électrocyclisation

Depuis plusieurs années, notre équipe s'intéresse à la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig dans le but d'élaborer des molécules complexes à partir de réactifs relativement simples tels que l'alcyne silylé **A**, de structure acyclique ou cyclique, avec n = 1, 2 ou 3 (Schéma 42). Plusieurs cascades réactionnelles ont ainsi été mises au point : la première est une réaction domino cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/Stille au départ du réactif **A** avec n = 1 ou 2, en utilisant un stannane **B** de type acétylénique, aromatique ou allylique pour aboutir à un cyclobutane diénique **F**, dans des rendements pouvant atteindre 84 %.[116]

La seconde cascade réactionnelle développée au laboratoire utilise un stannane vinylique **C**. Une troisième réaction s'ajoute à la réaction domino 4-*exo*-dig/Stille : une électrocyclisation à six électrons π, possible grâce à la présence de trois doubles liaisons conjuguées sur le produit issu de la réaction domino. Les rendements en tricycle **G** s'élèvent ainsi jusqu'à 62 %.

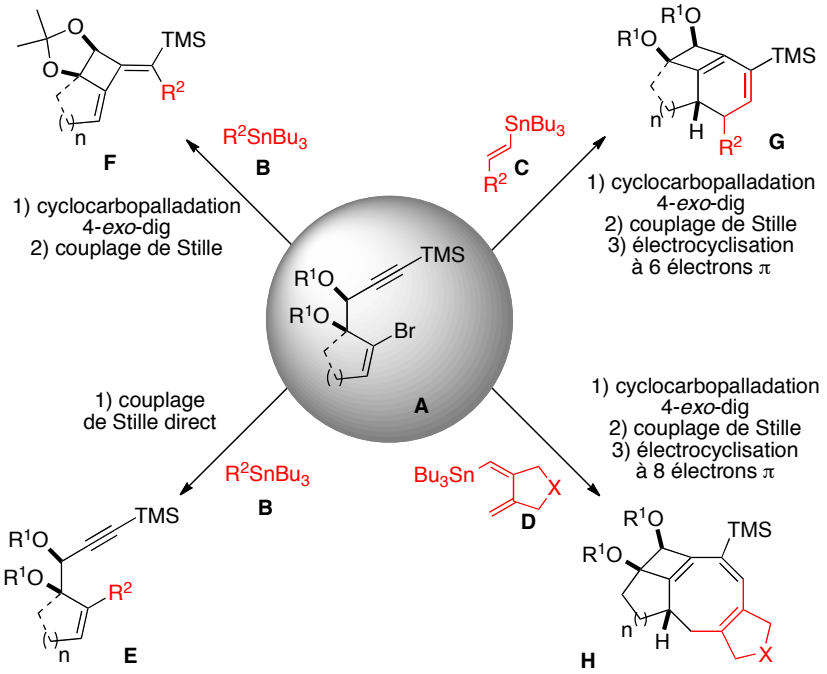


Schéma 42 : Différentes cascades réactionnelles possibles au départ de l'alcyne silylé A

Enfin, si un stannane de type diénique **D** est engagé dans la cascade réactionnelle au départ du substrat de départ **A** pour lequel n = 2, le tétraène intermédiaire réalise une électrocyclisation spontanée à huit électrons π (Schéma 43).

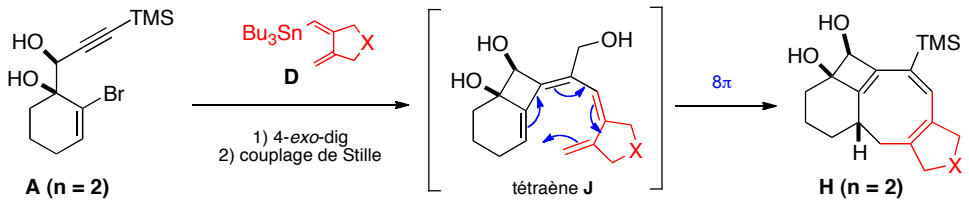


Schéma 43 : Une étape supplémentaire dans la cascade, une électrocyclisation 8π

[116] Salem, B.; Klotz, P.; Suffert, J., *Org. Lett.* **2003,** *5*; Bour, C.; Blond, G.; Salem, B.; Suffert, J., *Tetrahedron* **2006,** *62*; Bour, C.; Suffert, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**.

Les cyclooctatriènes **H** sont ainsi accessibles en une seule étape à partir de l'alcyne silylé **A** avec des rendements pouvant s'élever jusqu'à 40 %. Sur le substrat de départ pour lequel n = 1, un réarrangement s'effectue après l'électrocyclisation 8π, le cyclobutène subit une ouverture de cycle conrotatoire, puis un transfert 1,5 de proton permet de former la cétone (Schéma 44).

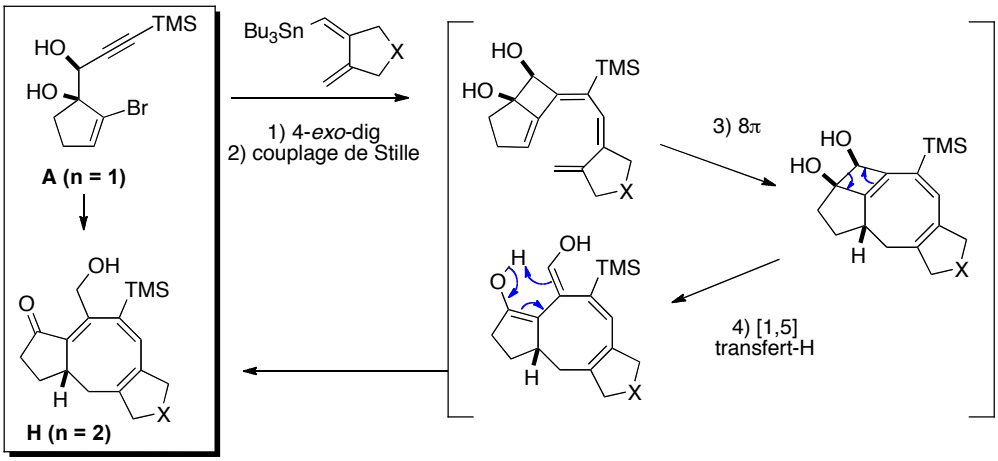


Schéma 44 : Formation du cyclooctatriène H à partir de cyclopentènes bromés A

Toutes ces cascades réactionnelles sont en compétition avec le couplage de Stille direct, qui empêche la cyclocarbopalladation de s'effectuer, aboutissant au composé **E** (Schéma 33). En effet, cette réaction est défavorisée suivant les règles de Baldwin, mais des travaux ultérieurs ont montré que des métaux de transitions tels que le palladium permettaient de la rendre possible.[21,117]

Des travaux d'optimisation ont ainsi été menés visant tout d'abord à élaborer les paramètres de la réaction les plus efficaces. Le système catalytique, le solvant, l'ajout d'additifs, le nombre d'équivalent du stannane et le mode de chauffage ont été criblés et les meilleures conditions sont les suivantes :

10 mol% de $Pd(PPh_3)_4$, 1,3 équivalents de réactif stannylé dans le benzène à 130 °C pendant 20 min sous irradiation micro-ondes.

La deuxième partie de l'optimisation avait pour objectif de déterminer les paramètres structuraux de l'alcyne de départ afin de favoriser la réaction de cyclocarbopalladation (Figure 26).[118]

[117] Piers, E.; Boehringer, E. M.; Yee, J. G. K., *J. Org. Chem.* **1998,** *63*.
[118] Salem, B.; Delort, E.; Klotz, P.; Suffert, J., *Org. Lett.* **2003,** *5*.

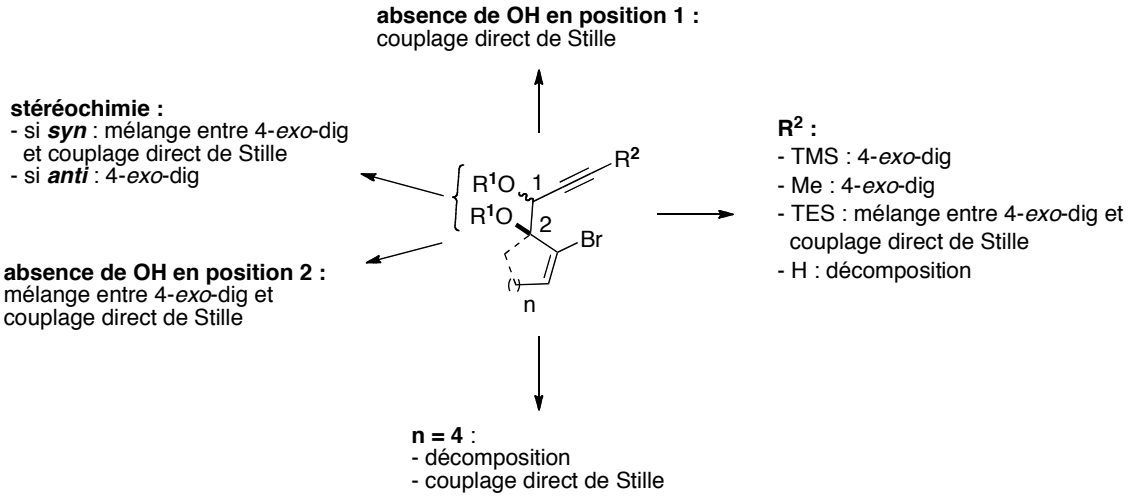


Figure 26 : Optimisation du réactif bromure de vinyle

IV.1.1.1. *Position 1 et 2 :*

Si la position 1 ne comporte pas d'alcool libre, la 4-*exo*-dig ne s'effectue pas et le composé **E** peut se former. En revanche, si le carbone en position 2 n'est lié qu'à un hydrogène, les deux réactions en compétition Stille directe et cyclocarbopalladation s'effectuent.

IV.1.1.2. *Substituant de l'alcyne :*

Lorsque l'alcyne est vrai, une décomposition est observée. Le groupement $SiEt_3$ très électrodonneur et encombré stériquement fournit un mélange des composés issus du couplage direct et de la 4-*exo*-dig/Stille. Enfin, lorsque l'alcyne est substitué par un méthyle ou un TMS, la 4-*exo*-dig est favorisée. La synthèse du réactif avec l'alcyne substitué par un méthyle nécessite deux étapes supplémentaires, c'est pourquoi le substituant TMS a finalement été retenu.

IV.1.1.3. *Taille du cycle :*

Les cycles à huit chaînons se sont révélés inefficaces, mais les réactifs acycliques, à 5, 6 ou 7 atomes de carbone ont montré une bonne réactivité en faveur de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig.

IV.1.1.4. *Stéréochimie des diols :*

Elle est capitale car c'est elle qui détermine la position de la triple liaison et notamment par rapport à l'atome de brome. Une configuration adéquate permet de disposer le réactif dans une conformation favorable à la réaction de 4-*exo*-dig. Dans le cas de la configuration *anti* du diol (Figure 27) la liaison hydrogène intramoléculaire entre les deux alcools permet de placer la triple liaison relativement proche du brome et donc du Pd(II) lorsque l'addition oxydante a lieu. Lorsque le diol est en configuration *syn*, la triple liaison est éloignée dans l'espace du brome et c'est le couplage de Stille direct qui est observé. Cette hypothèse a été confirmée lors d'essais sur un substrat de départ où le diol est protégé en acétonide : les rendements sont supérieurs dans ce cas.

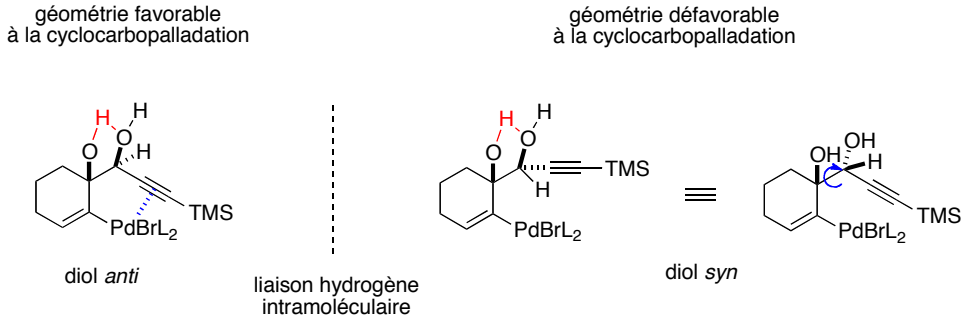


Figure 27 : Orientation de la triple liaison suivant la configuration du diol

IV.2. Fenestradiènes et nouvelle voie d'accès aux cyclooctatriènes

IV.2.1. Découverte de la voie de synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes

Bien que la complexité des molécules formées en une seule étape compensait les rendements modestes obtenus pour les cyclooctatriènes avec la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Stille/électrocylisation, notre attention s'est portée sur une stratégie différente pour atteindre le motif cyclooctanoïde. La stratégie adoptée était de réaliser une semi-hydrogénation de la triple liaison du précurseur triènyne **I**, obtenu à partir de l'alcyne **A** (Schéma 45).

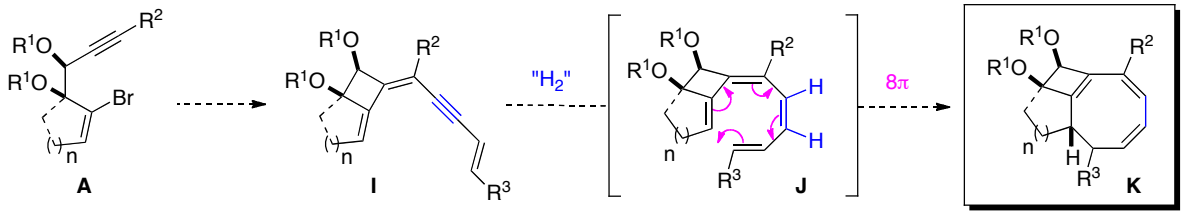


Schéma 45 : Nouvelle voie d'accès envisagée pour les cyclooctatriènes K

Après avoir synthétisé différents précurseurs **I**, un essai de semi-hydrogénation a été tenté sur le triènyne comportant un cycle à 6 chaînons de type **2** (Schéma 46) : après l'électrocylisation 8π, une réaction supplémentaire a lieu, grâce à la présence de trois doubles liaisons présentes sur le cyclooctatriène formé : une électrocyclisation à six électrons π. La molécule isolée était un [4.6.4.6]fenestradiène **5**. Cette électrocyclisation 6π supplémentaire représente l'équilibre évoqué dans la section III.4 (page 29) entre un cyclooctratriène et le bicycle 4-6, ici le fenestradiène de type **5**. Il est important de souligner qu'une électrocyclisation 6π se déroule ordinairement par activation thermique.[104]

[104] Cope, A. C.; Haven, A. C.; Ramp, F. L.; Trumbull, E. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1952,** *74*; Huisgen, R.; Boche, G.; Dahmen, A.; Hechtl, W., *Tetrahedron Lett.* **1968,** *9*.

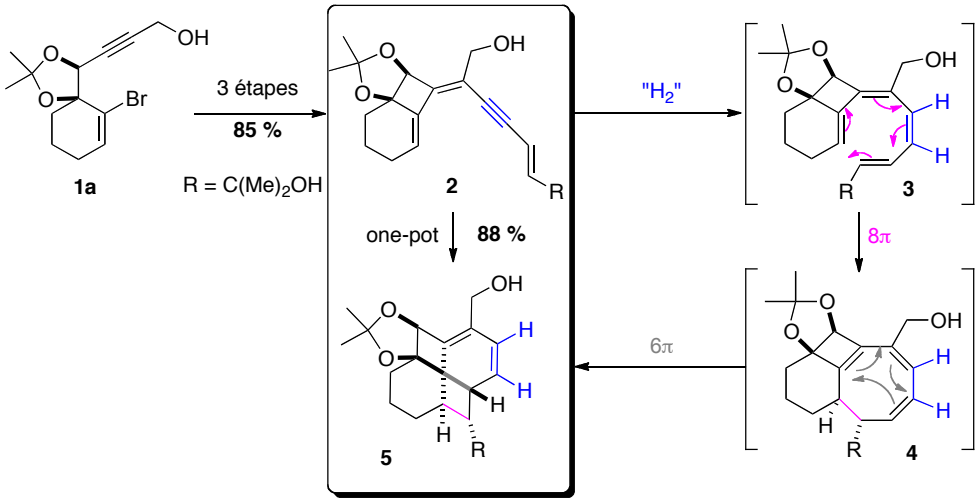


Schéma 46 : Synthèse de [4.6.4.6]fenestradiènes de type 5

Avant de pouvoir étendre le champ d'optimisation de la réaction, une optimisation de la première étape de semi-hydrogénation était nécessaire. En ce qui concerne le réactif, le candidat retenu a été effectivement le triènyne de type **2,** comportant le cycle à six chaînons, l'acétonide comme protection du diol et l'alcool en position propargylique. Les autres paramètres testés ne permettent pas d'isoler le fenestradiène **5**. Le paramètre de la taille de cycle sera discuté plus en détail par la suite. D'autre part, les meilleures conditions pour cette cascade réactionnelle sont les suivantes :

1 éq. Ni P2 : $Ni(OAc)_2{\cdot}4H_2O$, $NaBH_4$, 3,5 éq. eda, H_2 dans l'EtOH, à température ambiante

Ainsi, plusieurs exemples de cette famille de [4.6.4.6]fenestranes ont été synthétisés grâce à cette cascade réactionnelle semi-hydrogénation/8π/6π avec des rendements pouvant s'élever jusqu'à 93 % (Figure 28).[119] Ces composés hautement tendus ne sont pas stables sur gel de silice, même traitée avec 5 % de Et_3N. Ils ne sont donc pas purifiés sur gel de silice, les rendements sont donc calculés sur le produit brut, le spectre RMN ^{1}H était suffisamment propre. Le triènyne de type **2** est obtenu en trois étapes à partir de l'alcool propargylique **1a** en utilisant notamment la cascade 4-*exo*-dig/Stille mise au point auparavant.

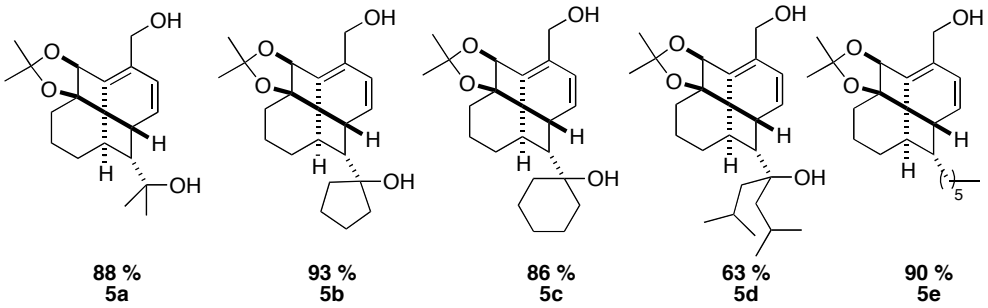


Figure 28 : [4.6.4.6]fenestradiènes synthétisés de type 5 avec d'excellents rendements

IV.2.2. Réarrangement en fenestrène

De plus, le fenestradiène **5a** se réarrange à froid (- 20 °C) en fenestrène **6a** par action de l'oxygène de l'air (Schéma 47). Cette réaction est également possible par traitement avec du *m*-CPBA avec des rendements compris entre 35 et 68 % pour les fenestradiènes **5a-e** cités précédemment. La double liaison la plus réactive est celle située en tête de pont c'est pourquoi elle est époxydée en premier et

[119] Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*.

l'oxirane très tendu est ouvert par attaque en 1,4 de l'alcool tertiaire sur la deuxième double liaison suivie du déplacement de la double liaison endocyclique restante.

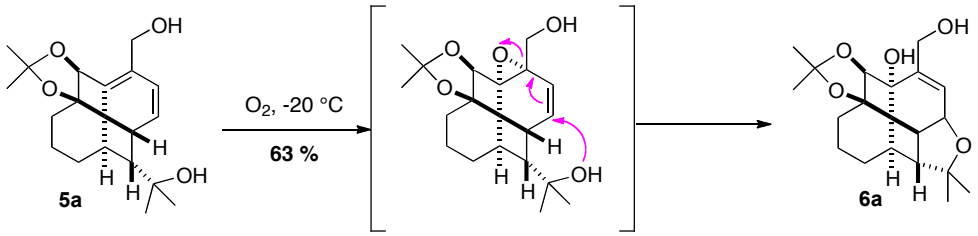


Schéma 47 : Epoxidation spontanée du fenestradiène 5a et réarrangement en fenestrène 6a

IV.2.3. Mécanisme réactionnel

De plus, il a été constaté que les [4.6.4.6]fenestradiènesde type **5** sont les produits cinétiques de cette cascade réactionelle : s'ils sont irradiés sous micro-ondes dans le benzène, ils se réarrangent en leur isomères cyclooctatriènes de type **7**. Ces cycles à huit atomes de carbone peuvent d'autre part être obtenus directement en effectuant la cascade à 70 °C (Schéma 48).

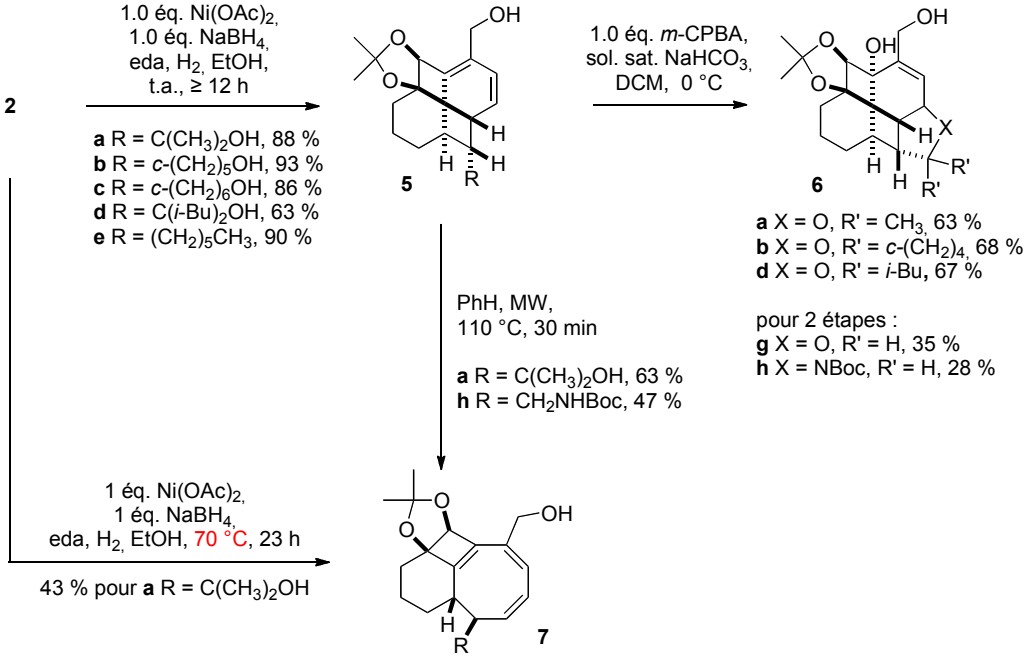


Schéma 48 : Accès à différents polycycles au départ du triènyne 2

Le mécanisme postulé est le suivant : après la réduction de la triple liaison, l'intermédiaire tétraène **3a** obtenu peut réagir selon deux voies de synthèse suivant la conformation adoptée (Schéma 49). En effet, le « bras » triène peut se situer au-dessus ou au-dessous du plan moyen du bicycle 4-6. Si ce bras est au-dessus (***voie 1***), l'intermédiaire cyclooctatriène **4a** est moins stable que le fenestradiène correspondant **5a** et c'est ce dernier qui est isolé à température ambiante. Si ce composé est chauffé, il se réarrange par la séquence réactionnelle suivante : rétro-6π, retro-8π, puis 8π. Ainsi le mécanisme passe de nouveau par l'intermédiaire tétraène **3a** et c'est la ***voie 2*** qui sera adoptée. Du fait de cette nouvelle conformation de l'intermédiaire TS2, la torquosélectivité de l'électrocyclisation 8π est donc inverse à celle observée pour TS1. Les fenestradiènes **5a** et cyclooctatriènes **7a** présentent par conséquent une stéréochimie différente au niveau des carbones 3 et 16, suivant la conformation de l'intermédiaire tétraène **3a**.

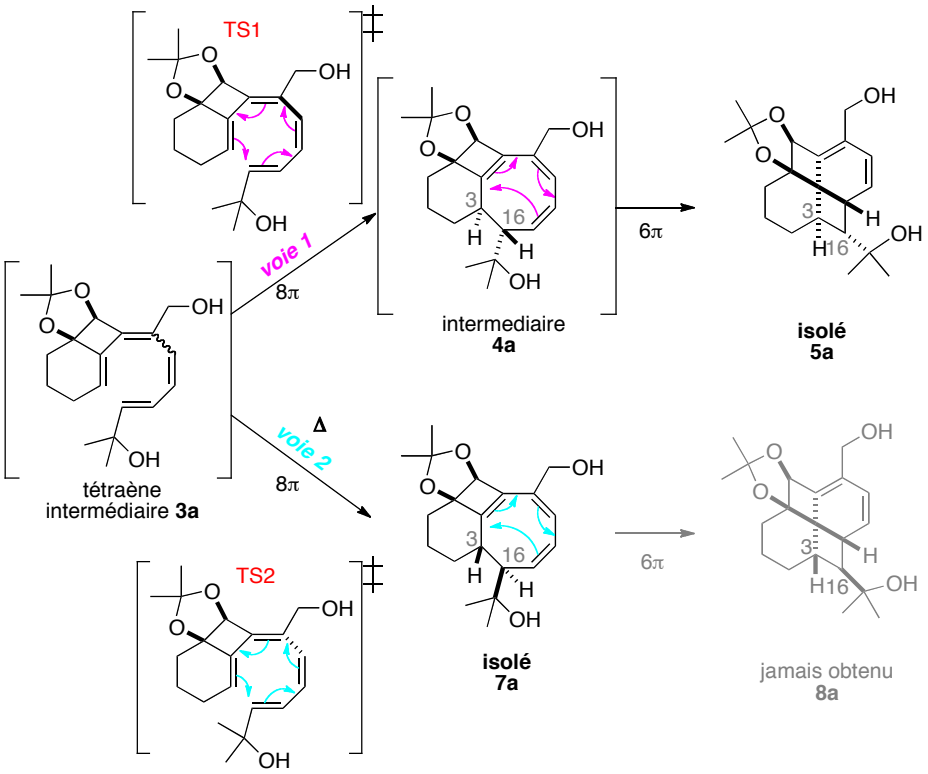


Schéma 49 : Mécanisme de la cascade réactionnelle

Une étude théorique a été effectuée en collaboration avec le Pr. Dr. P. R. Schreiner et S. Amiri de la Justus-Liebig Universität à Giessen. Les méthodes utilisées sont des méthodes *ab initio* et DFT (Figure 29).[120] Cette étude a permis de confirmer les résultats expérimentaux : l'état de transition TS1 le plus bas en énergie est celui où le bras triène est au-dessus (***voie 1***). Si la réaction est effectuée à température ambiante, la ***voie 1*** mène au fenestradiène **5a**. Si la réaction est réalisée à 70 °C, l'état de transition d'énergie supérieure TS2 peut être atteint par la ***voie 2*** et le composé le plus stable est isolé, le cyclooctatriène **7a**. Il est beaucoup plus stable que le fenestradiène **8a**, si bien que l'électrocyclisation 6π ne s'effectue pas dans ce cas.

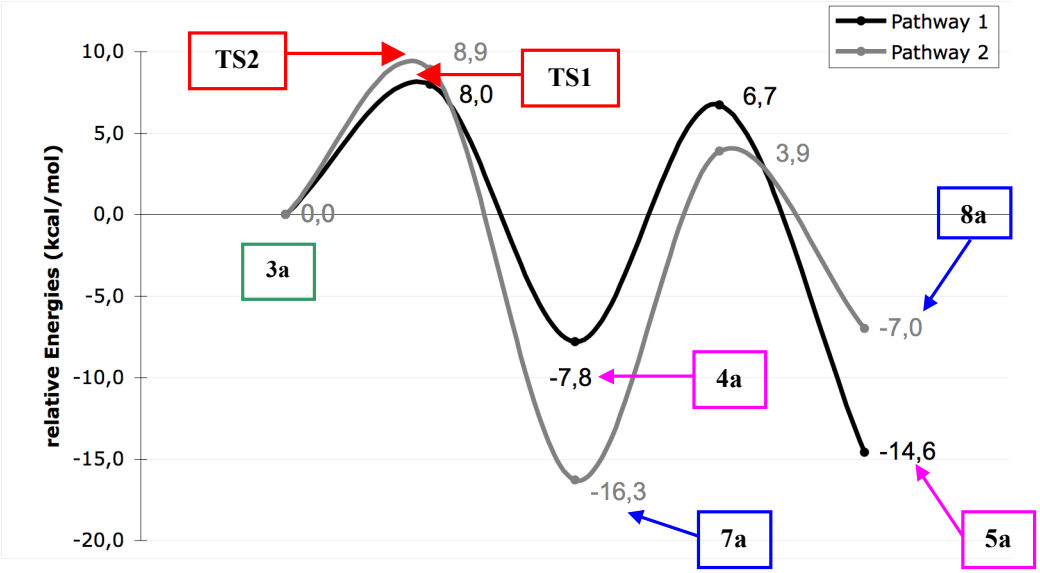


Figure 29 : Energie relatives des différents polycycles possible et des états de transition

[120] Hulot, C.; Amiri, S.; Blond, G.; Schreiner, P. R.; Suffert, J., ibid.**2009,** *131*.

Les conclusions à propos de la stabilité des fenestradiènes de type **4** et **5** ainsi que les cyclooctatriènes de type **7** et **8** sont expliquées par les conformations adoptées des cycles dans les structures (Schéma 50). Prenons l'exemple de la ***voie 1*** menant au fenestradiène **5a**. La conformation du cycle à six carbones dans la structure du cyclooctatriène intermédiaire **4a** est de type *chaise déformée*, alors que celle du même cycle dans la structure du fenestradiène **5a** est de type *demie-chaise*. Chaque conformation possède une énergie relative différente, ce qui justifie la stabilité du polycycle correspondant. La conformation *demie-chaise* pour le cyclohexane est ainsi plus stable que la conformation *chaise déformée*, ce qui explique que le fenestradiène **5a** soit isolé, contrairement au cyclooctatriène **4a**.

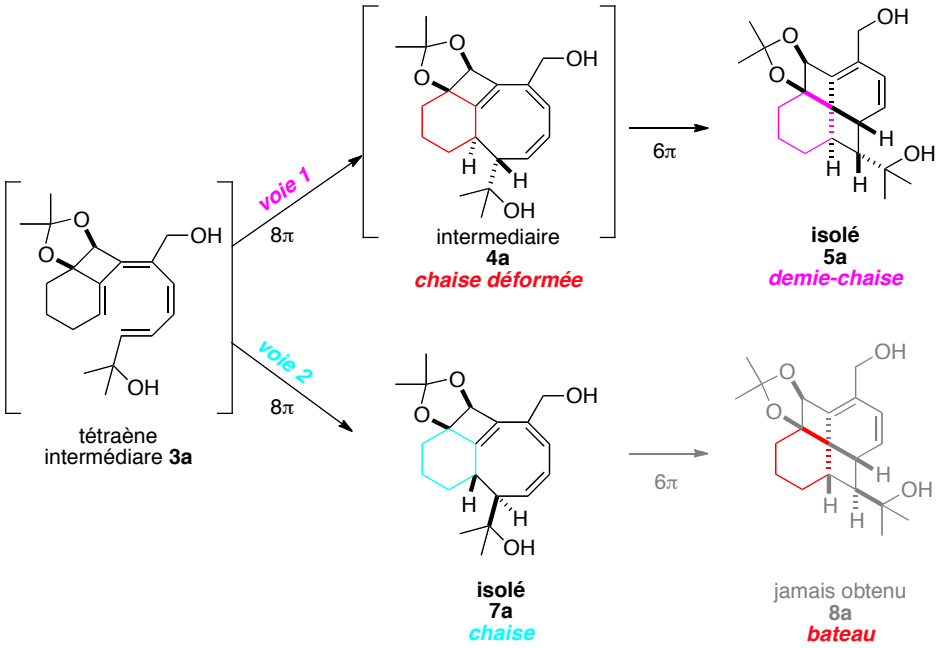


Schéma 50 : Conformations des cycles à six carbones dans les polycycles 4, 5, 6 et 7

Il en est de même pour la ***voie 2*** : le cyclohexane adopte une conformation de type *chaise* dans le cyclooctatriène **7a** et de type *bateau* dans le fenestradiène **8a** non isolé. Les résultats expérimentaux sont ainsi justifiés par le fait que la conformation *chaise* pour un cyclohexane est beaucoup plus stable que la conformation *bateau*.

IV.2.4. Confirmation de la structure du fenestrène 9a

Les fenestranes synthétisés lors de ces travaux sont les premiers [4.6.4.6]fenestradiènes et [4.6.4.6]fenestrènes connus. Le fenestrène **6a** a été transformé en 3,5-dinitrobenzoate **9a** qui a permis d'obtenir des monocristaux (Figure 30). La structure a ainsi pu être confirmée par une analyse de spectrométrie aux rayons X et les angles mesurés sont respectivement pour α = 118° et pour β = 124°.

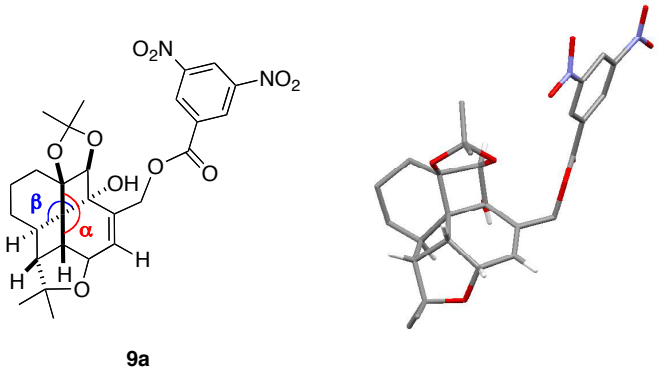


Figure 30 : Le [4.6.4.6]fenestrène 9a et son cliché de diffraction aux rayons X.

IV.2.5. Exemplification de la méthode à d'autres substrats de départ

Enfin, le paramètre de la taille de cycle du produit de départ a été modifié, la cascade réactionnelle a été réalisée sur des cycloheptènes **10** (Schéma 51a) et des substrats de départ acycliques **12** (Schéma 51b). Des calculs théoriques ont également été réalisés et dans les mêmes conditions de semi-hydrogénation optimisées précédemment et les fenestradiènes correspondants de type [7.4.6.4] et [4.6.4] ne peuvent pas être obtenus à partir des substrats de départ **10** et **12**. En effet, leurs énergies relatives sont beaucoup plus élevées que celles des cycloocatriènes de type **11** et **13**. Les polycycles 7-4-8 de type **11** ont été isolés avec des rendements compris entre 59 et 88 % et les polycycles 4-8 de type **13** avec des rendements du même ordre : 58 – 82 %.

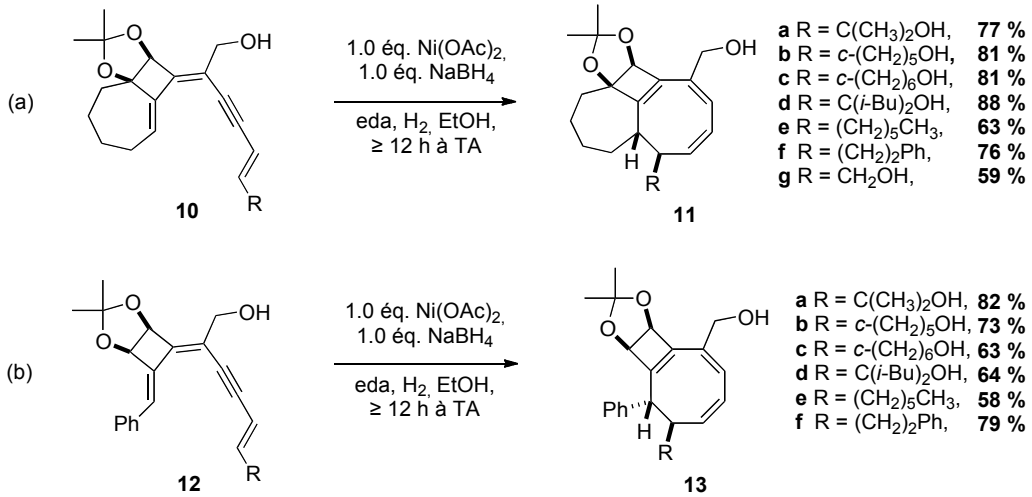


Schéma 51 : Cascade réactionnelle avec les triènynes 8 et 10.

Par contre les réactifs comportant un cycle à cinq atomes de carbones ont pas permis de conduire aux diènynes de type **15** par la cascade 4-*exo*-dig/Stille (Schéma 52). Le diol **14** a seulement conduit au produit **16** issu du couplage de Stille direct.

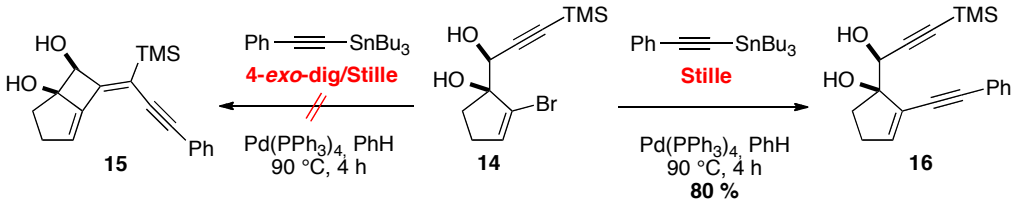


Schéma 52 : Echec de la cascade 4-*exo*-dig/Stille sur un cycle à cinq atomes de carbone

IV.2.6. Conclusion des travaux sur la méthode de semi-hydrogénation

En résumé, la méthode employant la semi-hydrogénation a permis d'accéder aux [4.6.4.6]fenestranes de type **4** et **6**, ainsi qu' aux cyclooctatriènes **5**, **9** et **11**

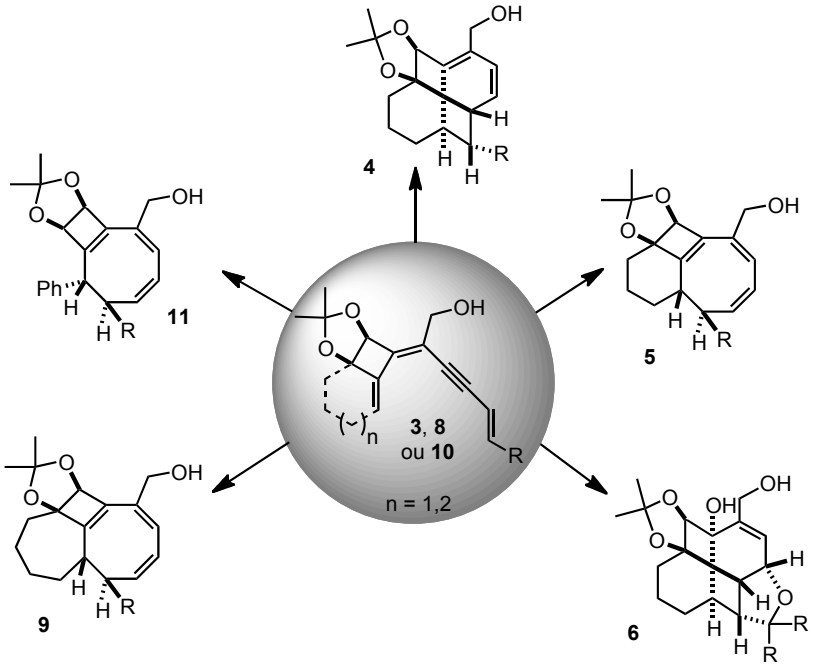


Schéma 53 : Travaux de thèse du Dr. Catherine Hulot

V. Objectifs de la thèse

V.1. Optimisation de la voie de synthèse des triènynes de type 2

Les triènynes de type **2** sont les produits de départ de la cascade réactionnelle permettant d'accéder aux fenestradiènes de type **5**, composée d'une réaction de semi-hydrogénation suivie d'une séquence électrocyclisation 8π/ électrocyclisation 6π (Schéma 54).

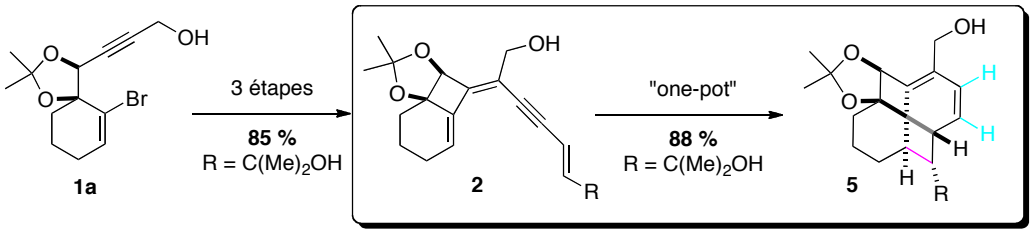


Schéma 54 : Synthèse des fenestradiènes de type 5 au départ des triènynes de type 2

Ces composés de type **2** sont préparés en trois étapes à partir de l'alcool propargylique **1a** (Schéma 55). La première étape est une cascade cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/Stille avec un stananne acétylénique silylé conduisant au diènyne **17a** avec un rendement de 95 %. La deuxième étape consiste en une déprotection de la triple liaison du diènyne **17a** conduisant à l'alcyne vrai **18a**. Enfin, un couplage de Sonogashira du composé **18a** avec différents iodures de vinyles permet de mener au triènyne de type **2** avec des rendements compris entre 61 et 86 % sur les deux dernières étapes.

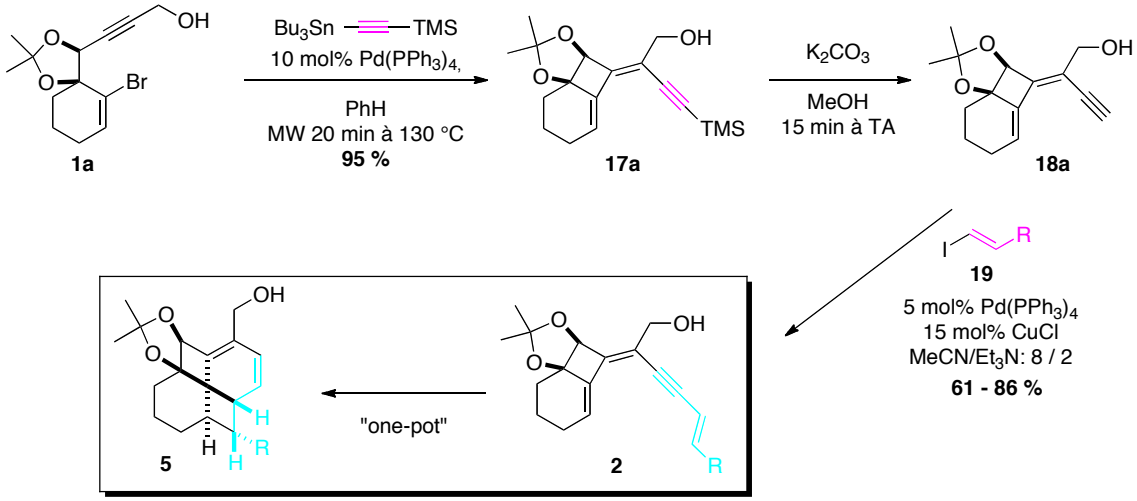


Schéma 55 : Préparation des triènynes 3, précurseurs des fenestradiènes 4

Cette voie de synthèse est fastidieuse et présente un risque d'échec au niveau de l'alcyne vrai **18a** qui risque de polymériser. Elle peut être améliorée et réduite à une seule étape en utilisant une même cascade de type 4-*exo*-dig/couplage croisé avec un stannane de type ényne par exemple.

En employant un couplage croisé différent de celui de Stille, il serait même possible de s'affranchir des contraintes apportées par les composés stannylés : ils sont toxiques[121] et difficiles à extraire du milieu réactionnel ce qui rend les purifications délicates.

[121] Champ, M. A., *Sci. Total Environ.* **2000,** *258*; Gui-bin, J.; Qun-fang, Z.; Bin, H., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **2000,** *65*; Buck, B.; Mascioni, A.; Que, L.; Veglia, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2003,** *125.*

Le premier objectif de ces travaux de thèse est donc de mettre au point une nouvelle voie de synthèse des triènynes de type **2** en une seule étape à partir de l'alcool propargylique **1a** (Schéma 56).

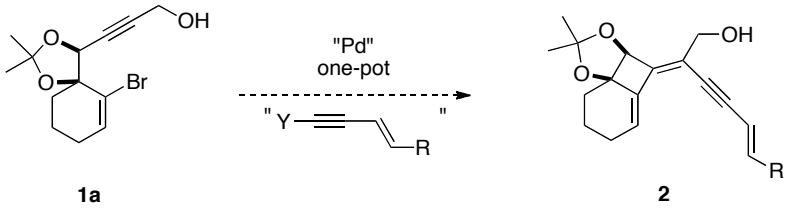


Schéma 56 : Synthèse « one-pot » des triènynes 2 au départ de l'alcool propargylique 1a

V.2. Développement de nouvelles conditions réactionnelles pour la synthèse de fenestradiènes

Un deuxième objectif de ces travaux de thèse est de mettre au point de nouvelles conditions réactionnelles permettant de mener à des composés de la famille des fenestranes. En effet, les conditions précédemment au laboratoire conduisant aux fenestradiènes de type **5** sont délicates à mettre en œuvre (Schéma 57) :

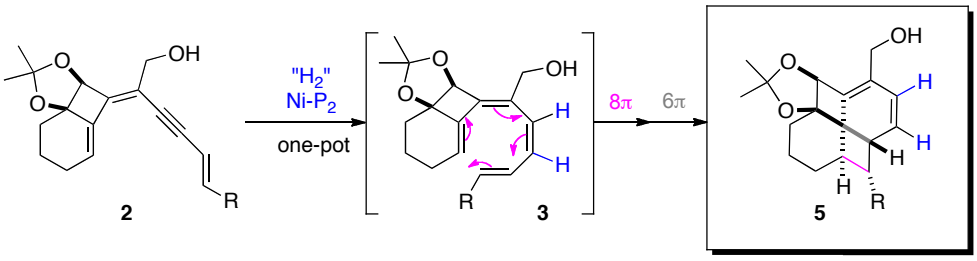


Schéma 57 : Précédente voie de synthèse des fenestradiènes de type 5

- Le dihydrogène est un gaz qui peut présenter des difficultés de manipulation
- Le catalyseur nickel P2 est relativement sensible et se désactive rapidement[122]

Une nouvelle méthode de réduction de la triple liaison du précurseur triènyne de type **2** sera donc à l'étude, permettant une nouvelle voie de synthèse de fenestradiènes de type **5'** et de cyclooctatriènes de type **7'**. Nous aimerions également inclure une restriction supplémentaire lors de l'élaboration de ces nouvelles conditions réactionnelles qui est la diminution d'étapes. L'objectif est donc de développer une voie de synthèse permettant d'accéder à des systèmes polycyliques complexes tels que des fenestradiènes de type **5'** ou des cyclooctatriènes de type **7'** en une seule étape à partir du même substrat de départ, l'alcool propargylique **1a** (Schéma 58).

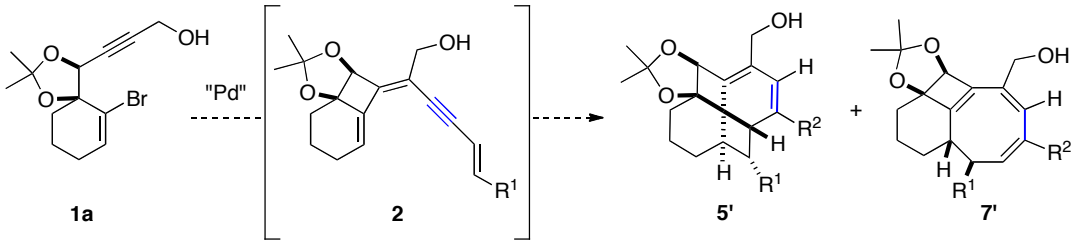


Schéma 58 : Etude d'une nouvelle voie de synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type 5' et des cyclooctatriènes de type 7'

[122] Brown, C. A.; Ahuja, V. K., *J. Org. Chem.* **1973,** *38*; Brown, C. A.; Ahuja, V. K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**; Jeffery, T.; Gueugnot, S.; Linstrumelle, G., *Tetrahedron Lett.* **1992,** *33*.

La stratégie est de développer une nouvelle voie de synthèse, basée sur les travaux précédents concernant la préparation des triènynes de type **2**. Ainsi, ils représenteraient des intermédiaires réactionnels dans la synthèse « one-pot » des fenestradiènes de type **5'** et des cyclooctatriènes de type **7'** au départ de l'alcool propargylique **1a**.

De plus, la possibilité de disposer de conditions réactionnelles de type ***A*** conduisant spécifiquement au fenestradiène de type **5'** d'une part, ainsi que de conditions réactionnelles différentes de type ***B*** conduisant spécifiquement au cyclooctatriènes de type **7'** d'autre part constitue un objectif supplémentaire de ces travaux (Schéma 59).

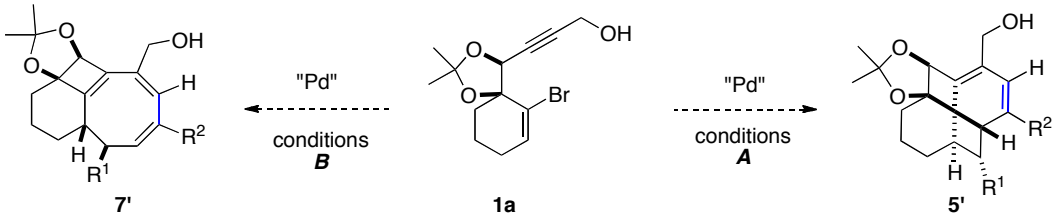


Schéma 59 : Mise au point de conditions spécifiques vers le fenestradiène 5' ou le cyclooctatriène 7'

V.3. Extension du champ d'application à d'autres substrats de départ

Il serait ensuite intéressant de pouvoir utiliser ces conditions réactionnelles développées sur l'alcool propargylique possédant un cyclohexène dans sa structure **1a** sur d'autres substrats de départ possédant différentes tailles de cycles (Schéma 60) :

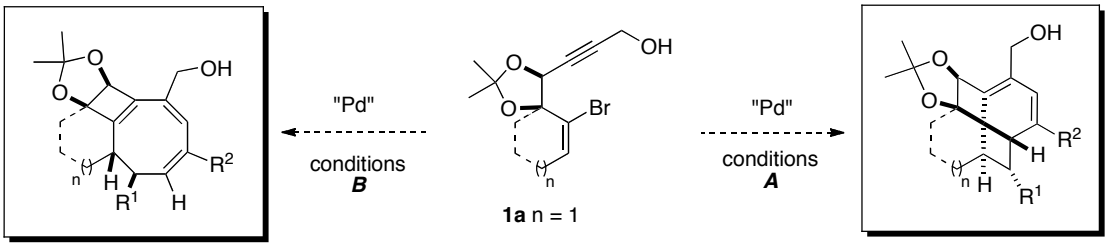
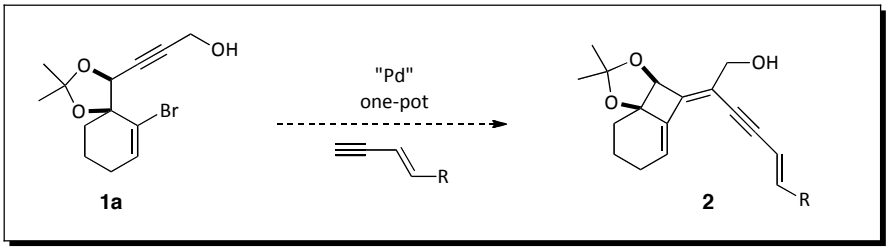


Schéma 60 : Synthèse « one-pot » de polycycles complexes à partir de différents substrats de départ de type 1a


OH
O
O
Br
1a
"Pd"
one-pot
R
O
O
OH
2
R

Ce chapitre est consacré à l'optimisation de la synthèse des triènynes de type **2**, les précurseurs des fenestradiènes de type **5** au départ de l'alcool propargylique **1a**. Les objectifs sont les suivants : raccourcir et ainsi faciliter la synthèse précédente (Schéma 61, *VOIE A*), éviter la manipulation des stannanes qui sont toxiques,[121] difficiles à éliminer du milieu réactionnel, polluant par conséquent les produits finis. De plus, l'inconvénient supplémentaire de la méthode précédente était la possible polymérisation de l'alcyne vrai **18a** issu de la désilylation du diényne **17a**,[123] qui serait évitée par cette nouvelle voie de synthèse « one-pot ».

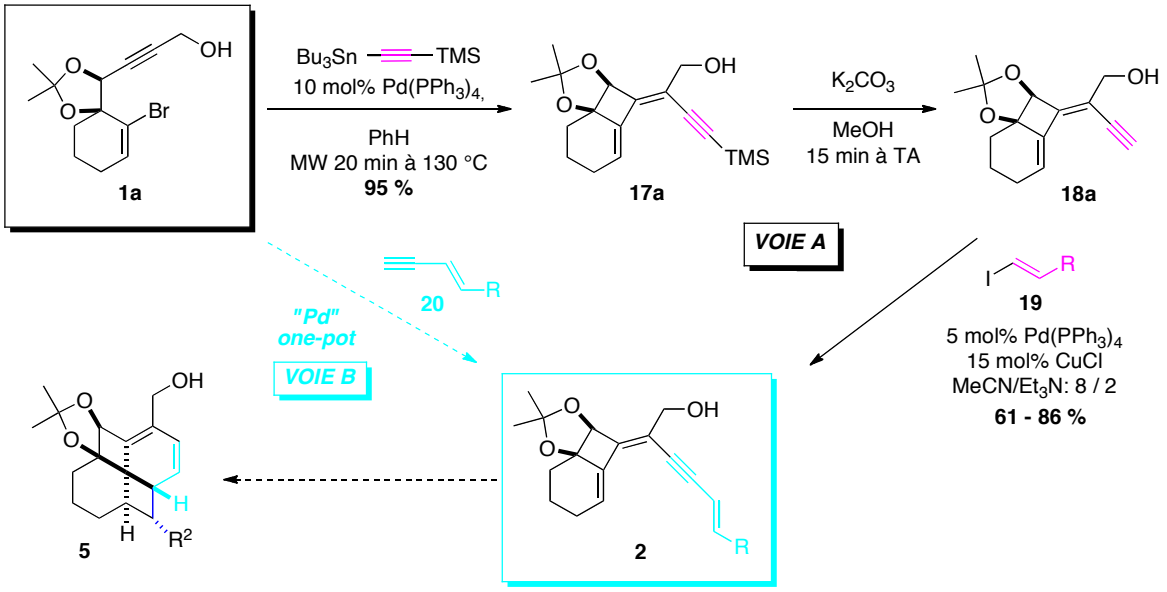


Schéma 61 : Synthèse « one-pot » du précurseur triènyne 2 du fenestradiène de type 5

La stratégie adoptée se compose d'une réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un couplage croisé palladocatalysé autre que celui de Stille, en engageant un partenaire comportant le motif ényne de type **20** (Schéma 61, *VOIE B*). Notre choix s'est rapidement tourné vers les couplages de Suzuki et Sonogashira, largement utilisés par les chimistes organiciens de nos jours et qui représentent des méthodes de formation de liaisons carbone-carbone puissantes et directes. Les réactifs nécessaires sont beaucoup moins toxiques que les stannanes. Il s'agit d'énynes boranes dans le cas du couplage de Suzuki et d'énynes vrais de type **20** dans le cas de la réaction de Sonogashira. De plus, certains énynes de type **20** sont commerciaux, ce qui représente des avantages non négligeables : simplicité de la mise en œuvre de la réaction et accès plus rapide aux composés d'intérêt. Dans une première partie seront exposés les résultats d'une première voie de synthèse composée de la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un couplage de Suzuki au départ de l'alcool propargylique **1a** et dans une deuxième partie seront rassemblés les résultats concernant la deuxième voie de synthèse utilisant le couplage de Sonogashira comme seconde réaction de la cascade.

L'alcool propargylique **1a** est le substrat de choix au départ de la plupart des cascades réactionnelles relatées dans ce manuscrit. Il est obtenu par une voie de synthèse développée au laboratoire[119124] indiquée sur le Schéma 62 et comportant huit étapes avec un rendement global de 33 %. Dans un premier temps, l'alcool propargylique commercial est doublement protégé en deux étapes : tout d'abord sous forme d'acétal **21**, puis sur la position acétylènique terminale, conduisant à l'alcool propargylique diprotégé **22**. La bromocyclohexénone **23** est facilement accessible par une séquence « one pot » de dibromation puis débromation à partir de la cyclohexénone commerciale, selon un

[121] Champ, M. A., *Sci. Total Environ.* **2000,** *258*; Gui-bin, J.; Qun-fang, Z.; Bin, H., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **2000,** *65*; Buck, B.; Mascioni, A.; Que, L.; Veglia, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2003,** *125*.
[123] Thèse du Dr. Catherine Hulot
[119] Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*.
[124] Suffert, J.; Salem, B.; Klotz, P., ibid.**2001,** *123*.

mode opératoire décrit dans la littérature.[125] L'addition de la solution de la bromocyclohexénone **23** à la solution du lithien formé *in situ* à partir de l'alcool propargylique diprotégé **22** dans le THF à -78 °C conduit à un mélange des deux alcools diastéréoisomères. Les acétals intermédiaires ne sont pas isolés mais directement déprotégés en présence de PPTS dans le méthanol à température ambiante, conduisant au mélange de diastéréoisomères *anti* **24a** et *syn* **24b** séparables par chromatographie sur gel de silice. Le diastéréoisomère *anti* est ensuite protégé sous forme d'acétonide en présence d'un large excès de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique. Puis, le composé **1c** est désilylé. La métallation de cet alcyne vrai **25** par du *n*-butyllithium, suivie de l'addition de paraformaldéhyde conduit au composé attendu **1a**.

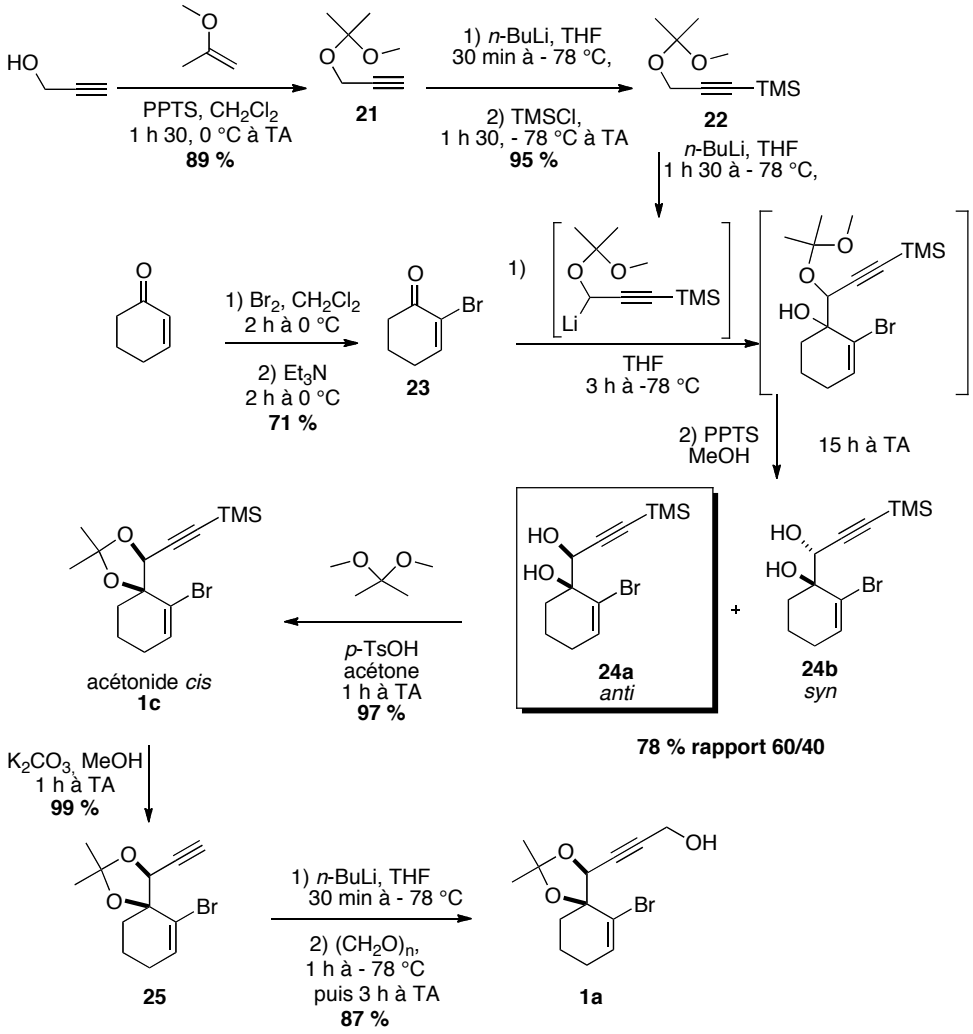


Schéma 62 : Synthèse de l'alcool propargylique 1a

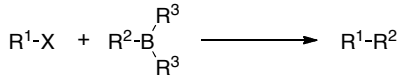
VI. Résultats de la cascade 4-*exo*-dig/Suzuki.

VI.1. Considérations bibliographiques sur le couplage de Suzuki

La réaction de Suzuki fait intervenir des dérivés de bore comme substrat organométallique. Les boronates ou acides boroniques sont aisément accessibles, stables et peu toxiques, contrairement

[125] Kowalski, C. J.; Weber, A. E.; Fields, K. W., *J. Org. Chem.* **1982,** *47*.

aux composés stannylés. C'est notamment pour cette raison qu'elle a connu un développement important ces dernières années grâce à un très large champ d'application (Schéma 63).[126]



R^1 = vinyl, aryl
R^2 = vinyl, aryl, alkyl
R^3 = OH, OR, alkyl
X = I, OTf, Br, Cl

Schéma 63 : Le couplage de Suzuki ets on champ d'application

Les étapes du mécanisme du couplage de Suzuki sont les suivantes : 1) formation de l'espèce catalytique, 2) addition oxydante, 3) transmétallation, 4) élimination réductrice (Schéma 64).

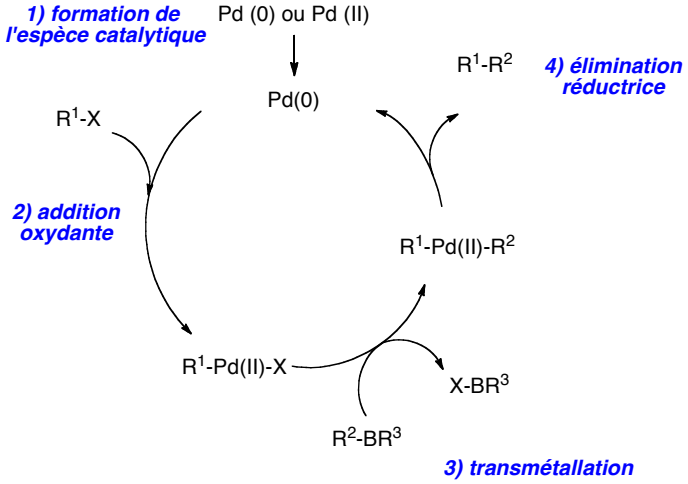


Schéma 64 : Mécanisme réactionnel du couplage de Suzuki

Plus précisément, il a été établi que l'étape limitante de la réaction dépend de la nature du groupement X.[127] Dans le cas où X = I, l'étape limitante est la transmétallation, alors que si X = Br, c'est l'addition oxydante qui est l'étape limitante.

La faible différence d'électronégativité entre le carbone et le bore rend le résidu R^2 de l'acide boronique (ou boronate) trop peu réactif pour subir l'étape de transmétallation. L'ajout d'une base permet de le convertir en complexe *ate* beaucoup plus réactif.

La réaction de Suzuki est généralisable aux halogénures Br[128] et I[129130] mais aussi aux triflates d'aryles.[131] De même, elle tolère différents susbstituants de l'acide boroniques tels que des cétones, amides, dérivés alkylés ou alkoxylés, amines et groupements nitro, cyano ou trifluorométhyles. Ce couplage permet de réaliser de nombreux couplages biaryliques,[132] des synthèse de diènes[133] et permet même de créer des liaisons Csp^3-Csp^3.[134]

Les dernières évolutions de ce couplage proposent de nouveaux dérivés borés présentant de multiples avantages par rapport aux acides et esters boroniques traditionnels : il s'agit de

[126] Suzuki, A., *Acc. Chem. Res.* **1982,** *15*; Suzuki, A., *Pure Appl. Chem.* **1991,** *63*; Miyaura, N.; Suzuki, A., *Chem. Rev.* **1995,** *95*; Suzuki, A., *J. Organomet. Chem.* **1999,** *576*.
[127] Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R., *J. Org. Chem.* **1994,** *59*.
[128] Okeefe, D. F.; Dannock, M. C.; Marcuccio, S. M., *Tetrahedron Lett.* **1992,** *33*; Sharp, M. J.; Snieckus, V., *Tetrahedron Lett.* **1985,** *26*.
[129] Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A., *Tetrahedron* **1997,** *53*.
[130] Genet, J. P.; Blart, E.; Savignac, M. *Synlett* **1992**, 715.
[131] Ohe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A., *Synlett* **1990**; Ohe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A., *J. Org. Chem.* **1993,** *58*.
[132] Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J. P., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**.
[133] Miyaura, N.; Suginome, H.; Suzuki, a., *Tetrahedron Lett.* **1981,** *22*.
[134] Charette, A. B.; DeFreitasGil, R. P., ibid.**1997,** *38*.

trifluoroborates de potassium (R^2BF_3K) principalement développés par les équipes de J.-P. Genêt[135] et de G. Molander.[136] Ils sont en effet plus stables et le résidu R^2 est plus réactif.[137] De plus, ils permettent d'effectuer certaines réactions sans ligand et sans base et d'étendre le champ d'application à des composés aromatiques vinyliques et acétyléniques.[135]

VI.2. Considérations bibliographiques sur la cascade 4-exo-dig/Suzuki

J. E. Wilson a publié en 2012 une cascade réactionnelle similaire: une cyclocarbopalladation 6-*exo*-trig suivie d'un couplage de Suzuki.[138] Cette voie de synthèse a permis de synthétiser de manière diastéréosélective des tétrahydroquinolines contenant à la fois un centre tertiaire et un centre quaternaire (Schéma 65).

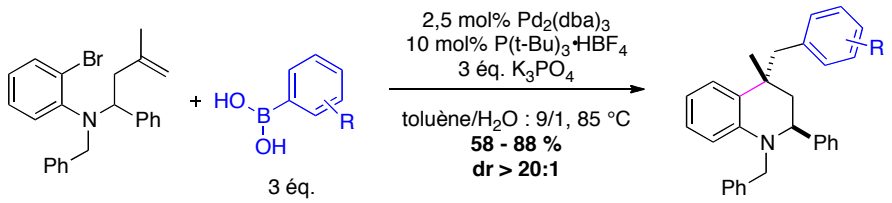


Schéma 65 : Un exemple de cascade 6-*exo*-trig/Suzuki par J. E. Wilson

VI.3. Optimisation sur un acide boronique aromatique modèle

Le premier objectif de ces travaux est donc de mettre au point des conditions favorables à une cascade réactionnelle de type cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/Suzuki sur un acide boronique modèle, de type aromatique par exemple, menant un composé de type diènyne **26**. Cette étude d'optimisation nous permettra ensuite d'exemplifier cette cascade réactionnelle à des énynes boranes, permettant d'accéder à des composés de type triènynes **2** (Schéma 66, Schéma 61, page 49).

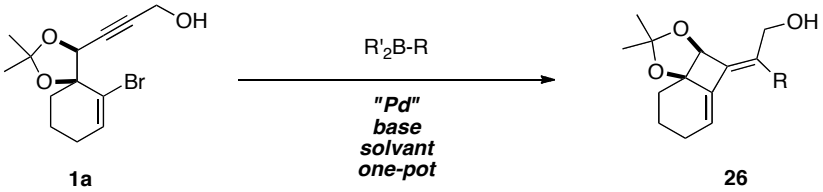


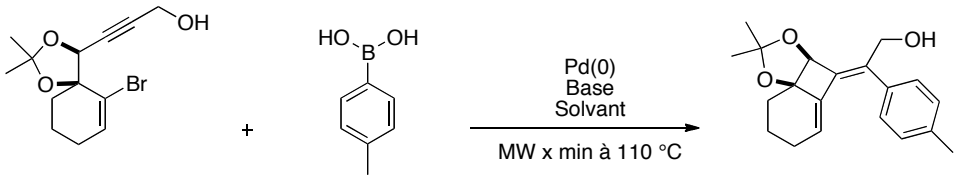
Schéma 66 : Développement de conditions réactionnelles de la cascade 4-*exo*-dig/Suzuki

Dans un premier temps, l'étude d'optimisation est réalisée sur un acide boronique aromatique modèle, l'acide *p*-tolylboronique, en employant le substrat **1a**, qui s'est révélé le plus efficace dans la synthèse des fenestradiènes de type **5** (Tableau 2).[119] Afin de s'assurer de la faisabilité de la réaction, un premier essai a été réalisé au laboratoire, dans les conditions les plus efficaces de la cascade 4-*exo*-dig/Stille : le $Pd(PPh_3)_4$, en présence d'une base et de solvants connus pour être efficaces dans le couplage de Suzuki, le carbonate de potassium dans le diméthylformamide, pendant 10 min sous irradiation micro-ondes à 110 °C (Entrée 1). Ces conditions ont conduit au diényne aromatique **26** avec un rendement de seulement 38 %. Lors de cette première étape d'optimisation, nous avons étudié les différents paramètres suivants, en conservant l'alcool propargylique de départ **1a** et l'acide *p*-tolylboronique : le système catalytique ainsi que la quantité stoechiométrique, la base et le solvant. Différentes durées d'irradiation sous micro-ondes ont également été étudiées.

[135] Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J. P., *Eur. J. Org. Chem.* **1999**; Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J. P., *Tetrahedron Lett.* **1998,** *39*.
[136] Molander, G. A.; Ito, T., *Org. Lett.* **2001,** *3*.
[137] Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J. P., *Tetrahedron Lett.* **1998,** *39*.
[138] Wilson, J. E., ibid.**2012,** *53*.
[119] Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*.

L'analyse de l'avancement de la réaction est effectuée comme suit : après la première irradiation sous micro-ondes, si la chromatographie sur couche mince indique que du substrat de départ **1a** est toujours présent, une deuxième séquence d'irradiation est alors effectuée. Dans la plupart des cas, aucune différence visuelle n'est remarquable entre la première chromatographie sur couche mince et la seconde, effectuée après la seconde irradiation. Le catalyseur semble se désactiver lorsque la température diminue jusqu'à l'ambiante. Cette observation n'est constatée qu'après un certain nombre d'expériences et souvent après plusieurs séquences d'irradiations. Toutefois, il semble que seule la première irradiation semble effective. Lorsque des séquences d'irradiation supplémentaires sont réalisées, une annotation est précisée et ceci est valable pour tout le manuscrit.

Tableau 2 : Optimisation de la cascade 4-*exo*-dig/Suzuki sur un borane aromatique modèle



1a 1,2 éq. **26**

Entrée	Base	Catalyseur	Solvant	x (min)	Rendement isolé 26 (%)
1	K_2CO_3	10 mol% $Pd(PPh_3)_4$	DMF	5 [a]	38 %
2	K_2CO_3		PhH	15 [b]	20 % [d]
3	K_2CO_3	5 mol% $Pd(PPh_3)_4$	DMF/H_2O	10	74 %
4	NaOH	10 mol% $Pd(PPh_3)_4$	DMF/H_2O	20	84 %
5	NaOH	5 mol% $Pd(OAc)_2$ + 10 mol% PPh_3	DMF/H_2O	20	77 %
6	NaOH	5 mol% $Pd(PPh_3)_4$	THF/H_2O	10 [c]	60 %
7	$Ba(OH)_2$		DMF/H_2O	10	83 %
8	NaOMe		DMF/H_2O	10 [c]	42 %
9	CsF		dioxane	10 [c]	54 % [e]
10	Na_2CO_3		DMF/H_2O	10	85 %
11	Na_2CO_3	5 mol% $PdCl_2(PPh_3)_2(dppf).CH_2Cl_2$	DMF/H_2O	10 [b]	81 %

[a] : MW 5 min à 80 °C + 10 min à 100 °C ; [b] : + 15 min à 130 °C ; [c] : + 10 min à 110 °C ; [d] : 30 % de substrat de départ **1a** est récupéré ; [e] : 34 % de substrat de départ **1a** est récupéré.

Dans les trois premiers essais, la base carbonate de potassium et le catalyseur $Pd(PPh_3)_4$ sont testés (Entrées 1 – 3). Lors de l'essai préliminaire qui a mené au produit désiré **26** avec un rendement de 38 %, le solvant utilisé a été le DMF (Entrée 1). Le benzène a été efficacement utilisé au laboratoire lors de la réaction de 4-*exo*-dig/Stille,[124] mais ce solvant apolaire n'est pas performant lors ce couplage (Entrée 2). Lorsque la base inorganique est utilisée en solution dans l'eau, le rendement en diène aromatique **26** augmente de 38 à 74 % (Entrée 3).

C'est ensuite une base différente qui est testée. Une solution aqueuse de soude permet, en mélange avec le DMF, d'isoler le diène aromatique **26** avec un rendement de 84 % avec le $Pd(PPh_3)_4$ (Entrée 4) et de 77 % avec un système $Pd(OAc)_2/PPh_3$ (Entrée 5).

Après comparaison de ces deux derniers exemples (Entrée 4, 5), le $Pd(PPh_3)_4$ est conservé dans la suite de l'étude.

[124] Suffert, J.; Salem, B.; Klotz, P., ibid.**2001,** *123.*

En conservant ce système catalytique et la soude, le DMF est remplacé par du THF et le rendement en diène aromatique **26** diminue à 60 % (Entrée 6).

Enfin, d'autres bases sont étudiées. Le dihydroxide de barium (Entrée 7) ou le carbonate de sodium (Entrée 10) s'avèrent plus performants que le méthanoate de sodium (Entrée 8). Le fluorure de césium dans le dioxane seul est également à l'étude. L'ajout d'eau n'est généralement pas nécessaire du fait de la polarité forte de ce solvant.[139] Cette base est efficace même si elle n'est pas solubilisée,[140] toutefois lors de notre essai, le milieu réactionnel est limpide avant irradiation. Ce système n'est pas retenu, le rendement en diène aromatique **26** s'élève à 54 % (Entrée 9).

Enfin, en conservant les meilleurs paramètres étudiés jusque-là, le carbonate de sodium dans un mélange DMF/H_2O, un dernier catalyseur est testé : le palladium avec un ligand ferrocène s'avère également efficace (Entrée 11). Le rendement en diène aromatique s'élève alors à 81 %.

Plusieurs conditions relativement classiques pour ce type de couplage permettent d'obtenir le composé souhaité **26** avec des rendements compris entre 60 et 85 % (Entrées 3 – 7, 10 – 11). Les conditions retenues sont celles ayant permis d'obtenir le diène aromatique avec le plus haut rendement :

5 mol% $Pd(PPh_3)_4$, 2 éq. Na_2CO_3 (1 M) dans un milieu monophasique DMF/H_2O

VI.4. Exemplification sur un acide boronique vinylique

L'objectif suivant est de tester ces conditions sur un autre borane. L'acide (*E*)-phenylvinylboronique est choisi afin d'introduire dans la molécule finale une troisième double liaison conjuguée qui pourrait induire une réaction supplémentaire, une électrocylisation à six électrons π, dans le but d'obtenir le composé tricyclique **28** (Schéma 67, Tableau 3).

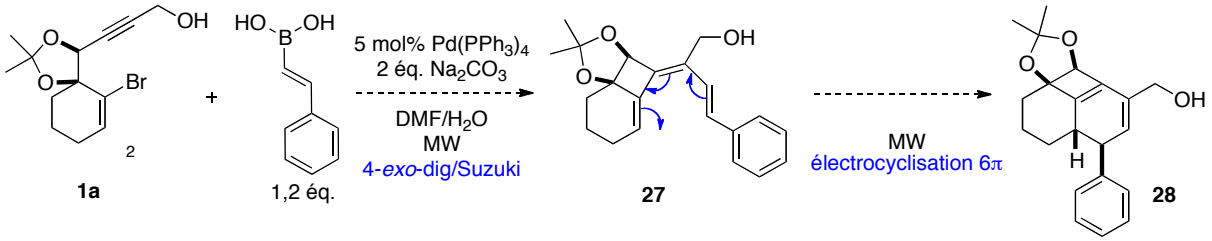


Schéma 67 : Cascade 4-*exo*-dig/Suzuki/électrocylisation 6π

Cet essai peut nous permettre de vérifier si la mise en place de la troisième réaction de la cascade réactionnelle, l'électrocylisation disrotatoire à six électrons π, peut être contrôlée en modifiant la température d'irradiation. Deux produits sont ainsi susceptibles d'être formés, le triène **27** et le composé tricyclique **28**, avec le groupement phényle du même côté que l'hydrogène par rapport au plan de la molécule.

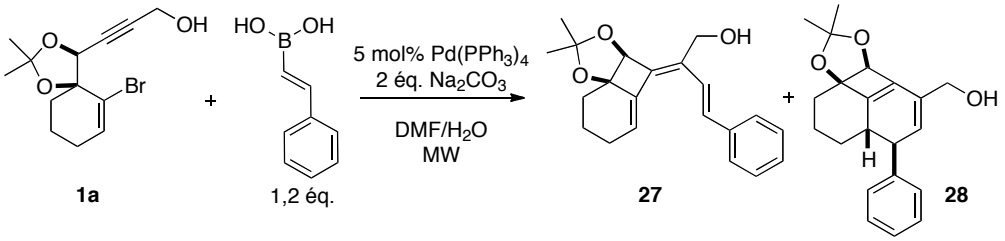
Dans les conditions optimisées précédemment, le substrat de départ **1a** est encore présent. Par conséquent, une nouvelle irradiation de 10 min à 110 °C est effectuée et permet d'obtenir un mélange équimolaire du trène **27** et du composé tricyclique **28** (Entrée 1).

Afin d'obtenir un seul produit, la température d'irradiation est diminuée à 90 °C dans l'essai suivant. Après deux séquences d'irradiation à 110 °C, le triène **27** est isolé avec un rendement de 32 %, accompagné de 12 % de substrat de départ **1a** (Entrée 2).

[139] Miyaura, N.; Suzuki, A., *Chem. Rev.* **1995,** *95*; Suzuki, A., *J. Organomet. Chem.* **1999,** *576*.
[140] Wright, S. W.; Hageman, D. L.; McClure, L. D., *J. Org. Chem.* **1994,** *59*.

L'essai suivant est une irradiation à 90 °C également, puisque nous avons observé que l'électrocyclisation 6π s'effectue à 100 °C. Le milieu réactionnel est donc irradié pendant 20 min à 90 °C et le triène **27** est obtenu seul avec un rendement de 72 % (Entrée 3).

Tableau 3 : Essais de cascade 4-*exo*-dig/Suzuki/6 π



Entrée	Conditions MW	Rendement 27 (% isolé)	Rendement 28 (% isolé)
1	10 min à 110 °C [a]	34	34
2	10 min à 90 °C [b]	32[c]	0
3	20 min à 90 °C	72	0

[a] : + 10 min à 110 °C; [b] : + 10 min à 90 °C ; [c] : 12 % de substrat de départ **1a** est également récupéré

VI.5. Exemplification sur un borane acétylénique

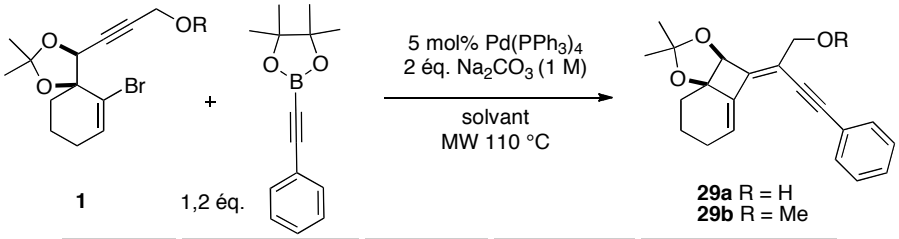
Afin d'améliorer la synthèse des triènynes **2**, la suite de notre travail consiste à utiliser des boranes acétylèniques dans la cascade réactionnelle, puis à terme, leurs analogues de type ényne. La suite du projet est donc de tester les conditions réactionnelles de la cascade 4-*exo*-dig/Suzuki sur un borane modèle, un pinacol borane substitué par un phénylacétylène (Tableau 4). En effet, lorsque le couplage de Suzuki est employé pour former des liaisons Csp-Csp^2 ou Csp-Csp^2(Ar), la triple liaison du borane est généralement stabilisée par un groupement aromatique.[141]

Dans les conditions précédentes, le diènyne aromatique souhaité **29a** a été obtenu avec un rendement de 28 %. Par conséquent, une étude a été effectuée où un substrat et un système de solvant différents ont été testés.

Un solvant apolaire est ensuite testé, en mélange avec l'eau nécessaire à la solubilisation de la base minérale (Entrée 2) puis seul (Entrée 3). Dans les deux cas, le substrat de départ **1a** est isolé seul. La polarité du substrat gênerait la réalisation de la réaction, c'est pourquoi un substrat de départ différent **1b** est engagé, avec l'alcool primaire protégé par un groupement méthoxyle (Entrées 4, 5).

[141] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, a., *J. Am. Chem. Soc.* **1985,** *107*; Furstner, A.; Seidel, G., *Tetrahedron* **1995,** *51*.

Tableau 4 : Essai des conditions de la 4-*exo*-dig/Suzuki sur un pinacol borane acétylénique



Entrée	Substrat (R)	MW	Solvant	Résultat
1	**1a** (H)	20 min [a]	DMF/H_2O	28 % **29a**
2		10 min [a]	PhH/H_2O	**1a**
3		10 min	PhH	**1a**
4	**1b** (Me)	15 min	DMF/H_2O	**29b**/**1b** : 1/1,8
5		25 min		**29b**/**1b** : 1/1,4

[a] : + 10 min à 110 °C.

Ce composé **1b** est obtenu facilement par méthylation de l'alcool propargylique **1a** dans les conditions décrites ci-dessous (Schéma 68).[142]

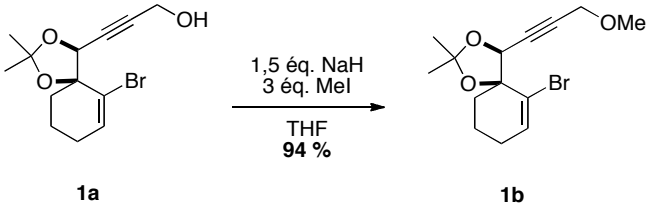


Schéma 68 : Méthylation de l'alcool du substrat de départ 1a

Malgré des séquences d'irradiation prolongées, le substrat de départ **1b** est encore isolé majoritairement (Entrées 4, 5). Le changement de substrat n'a pas conduit à un meilleur résultat, la stratégie est de nouveau étudiée afin d'accéder aux triènynes de type **2** par une approche différente.

VI.6. Optimisation de la nouvelle stratégie utilisant un complexe ate de bore :

Peu de couplages de Suzuki utilisant un borane acétylénique sont décrits dans la littérature.[143] La fonction alcyne renforce le caractère acide de Lewis du bore. La liaison bore-carbone est ainsi rendue partiellement hydrolysable en milieu basique, comme c'est le cas de ce couplage. Plusieurs équipes se sont intéressées à ce problème et ont développé différentes méthodes de couplage de Suzuki permettant d'accéder à des alcynes substitués. Le groupe de Soderquist décrit le succès de couplages de bromoarènes et de bromovinyles avec des alcynes aliphatiques, aromatiques et silylés par l'utilisation de MeO-9-BBN avec des rendements compris entre 55 et 94 % (Schéma 69).[144]

[142] Charpenay, M.; Boudhar, A.; Siby, A.; Schigand, S.; Blond, G.; Suffert, J., *Adv. Synth. & Catal.* **2011,** *353.*
[143] Zhu, J.; Jia, Y. X., 4-Nitrophenyltriflate. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, L., Ed. 2004.
[144] Soderquist, J. A.; Matos, K.; Rane, A.; Ramos, J., *Tetrahedron Lett.* **1995,** *36.*

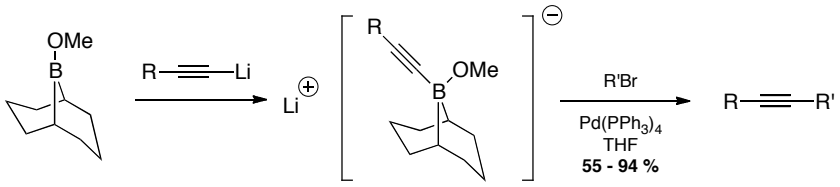


Schéma 69 : Couplage de Suzuki pour former des alcynes substitués, développé par l'équipe de Soderquist

Les rendements sont compris entre 55 et 94 %, pour des alcynes aliphatiques (R = *t*-Bu- et *n*-Bu-), silylés et aromatiques. L'alcyne est tout d'abord déprotoné par une base lithiée, puis cet acétylénure est ajouté au MeO-9-BBN, également préparé au préalable. Enfin, le bromure et le catalyseur au palladium sont additionnés.

Le groupe de Fürstner a également décrit des couplages utilisant des fonctions similaires, par ajout de sels de métaux acétyléniques à une solution de bromure d'aryle, de palladium et de MeO-9-BBN dans le THF en présence d'un catalyseur au palladium différent (Schéma 70).[145]

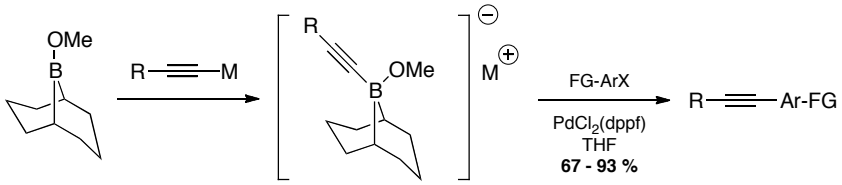


Schéma 70 : Couplage de Suzuki conduisant à des alcynes mis au point par l'équipe de Fürstner

Les rendements sont compris entre 67 et 93 % pour des alcynes aliphatiques (R = Me) et aromatiques (R = Ph) et différents bromures d'aryles.

Enfin, l'équipe de Colobert a développé une méthode légèrement différente, où c'est le triisopropoxyborane qui est additionné à l'alcyne lithié dans un mélange DME/THF dans un premier temps, suivi d'une addition d'une solution de palladium et de bromure d'aryle (Schéma 71).[146]

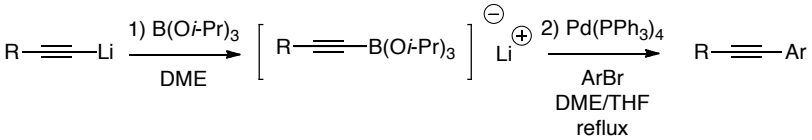


Schéma 71 : Stratégie développée par l'équipe de Colobert

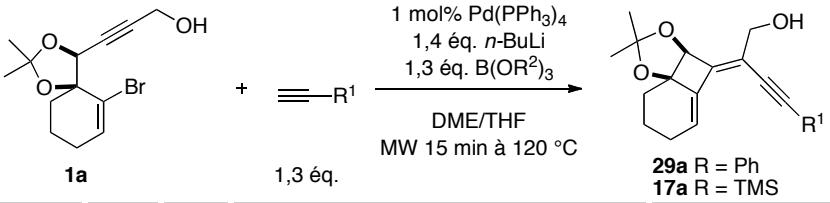
Les rendements sont compris entre 55 et 98 % pour des alcynes aliphatiques à longue chaîne, (R = Hex), silylés ou aromatiques (R = Ph). Les bromures utilisés sont aromatiques ou vinyliques.

VI.6.1. Etude du borane, de l'alcyne et du solvant

S'inspirant de ces travaux, nous avons utilisé les conditions les plus simples, décrites par Colobert *et al.* sur nos substrats de départ de type **1**. En effet, le 9-OMe-9BBN nécessite d'être préparé en premier lieu.[147] Les premiers essais les plus significatifs sont résumés dans le Tableau 5.

[145] Fürstner, A.; Seidel, G., *Tetrahedron* **1995,** *51*.
[146] Castanet, A. S.; Colobert, F.; Schlama, T., *Org. Lett.* **2000,** *2*.
[147] Brown, H. C.; Sinclair, J. A., *J. Organomet. Chem.* **1977,** *131*.

Tableau 5 : Adaptation des conditions de Colobert *et al.* à nos substrats de départ 1a



Entrée	R^2	R^2	Solvant	Résultat
1	TMS	Me	DME (séché sur TM)/THF : 10/1	**1a** seul
2	TMS	*i*-Pr	DME (distillé sur Na)/THF : 10/1	Dégradation
3	Ph	*i*-Pr	DME (distillé sur Na)/THF : 10/1	Dégradation
4	Ph	*i*-Pr	DME (distillé sur Na)/THF : 2,5/1	traces de **29a**

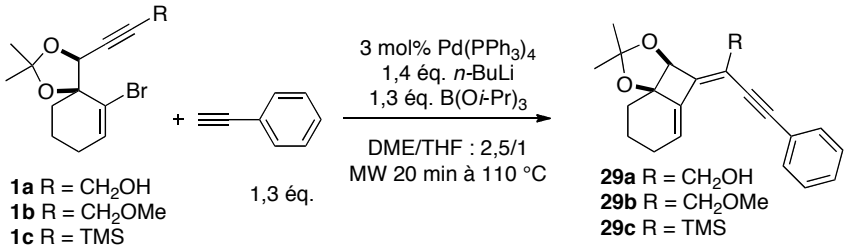
DME = diméthoxyéthane ; TM = tamis moléculaire

Les paramètres étudiés dans cette étude sont le borane, l'alcyne et le système de solvant . Le premier essai est tenté avec du triisométhoxyborane sur le TMS-éthyne et seul l'alcool propargylique **1a** est récupéré après irradiation (Entrée 1). Puis le triisopropoxyborane est utilisé avec le même alcyne, mais la réaction ne mène qu'à une dégradation des composés (Entrée 2). Un alcyne aromatique est ensuite engagé, avec le même résultat (Entrée 3). Enfin, lorsque le rapport DME/THF passe à 2,5/1, des traces du diènyne aromatique **29a** sont observées. Le paramètre d'étude suivant est le groupement substituant l'alcyne sur le substrat de départ **1**. Nous conservons pour le moment le mélange DME/THF : 2,5/1 et le phénylacétylène.

VI.6.2. Etude du substrat de type 1, du solvant et de la température d'irradiation

Nous avons ensuite changé le substituant sur l'alcyne de départ **1** pour la raison de polarité expliquée précédemment. Nous avons également testé un troisième substrat de départ **1c**, portant un triméthylsilyle sur l'alcyne, moins polaire également que **1a**. Les résultats des essais sur les différents substrats de départ **1** sont rassemblés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Criblage du substrat de départ 1



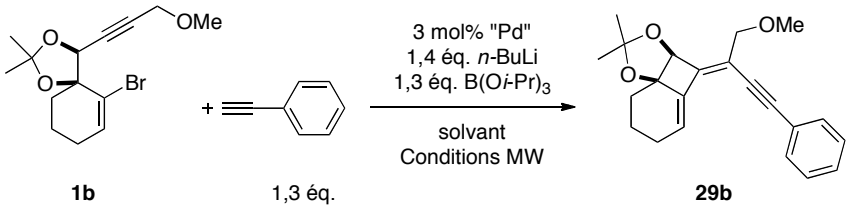
Entrée	Substrat (R)	Résultat
1 [a]	**1a** (CH_2OH)	traces de **29a**
2	**1b** (CH_2OMe)	≈ 17 % **29b** + PS
3	**1c** (TMS)	traces de **29c**

[a] : Rajout de TM dans le DME ; PS : produit secondaire

Le résultat de l'étude précédente est rappelé dans l'entrée 1. Le substrat **1b** portant l'alcool protégé en méthoxyle permet d'obtenir le diényne aromatique **29b** avec un rendement d'environ 17 %. Il est isolé en mélange avec un produit secondaire inséparable et non identifié (Entrée 2). Plusieurs autres produits secondaires sont également formés. Le substrat de départ comportant le triméthylsilyle **1c** permet d'observer le diènyne aromatique **29c** uniquement à l'état de traces (Entrée 3).

C'est par conséquent le substrat de départ **1b** qui est choisi pour la suite de l'étude. Les paramètres d'étude suivants sont le catalyseur, le solvant et la température d'irradiation. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Criblage du catalyseur au palladium et de la température de réaction



Entrée	¨Pd¨	Conditions MW	Solvant	Résultat
1	$Pd(PPh_3)_4$	20 min à 110 °C	DME/THF : 2,5/1	≈ 17 % **29b** + PS
2	$Pd(OAc)_2$ + 6 mol% PPh_3	15 min à 110 °C	DME/THF : 2,5/1	≈ 20 % **29b** + PS
3	$PdCl_2(PPh_3)_2$	15 min à 110 °C [a]	DME/THF : 2,5/1	**29b**/**1b**: 1/2
4	$Pd(OAc)_2$ + 6 mol% PPh_3	15 min à 90 °C + 15 min à 100 °C + 2x15 min à 110 °C	THF	35 % **29b** + PS
5	$Pd(OAc)_2$ + 6 mol% PPh_3	15 min à 110 °C [a]	THF	≈ 4 % **29b** (+ 13 % **1b** + PS)

[a] : + 15 min à 110 °C.

L'expérience de l'entrée 2 du Tableau 5 est rappelée dans l'entrée 1 du Tableau 6. Le $Pd(PPh_3)_4$ a permis d'obtenir un rendement d'environ 17 % en composé souhaité **29b** dans un mélange DME/THF : 2,5/1 après 20 min d'irradiation sous micro-ondes à 110 °C.

Le système $Pd(OAc)_2/PPh_3$ permet de former le diènyne aromatique **29b** avec un rendement d'environ 20 %. Il est également accompagné de nombreux produits secondaires non identifiés (Entrée 2). Toutefois le substrat de départ **1b** est entièrement consommé. Il est envisagé de diminuer la température d'irradiation afin de limiter la formation de ces produits secondaires et la décomposition possible du produit souhaité.

Ensuite le $PdCl_2(PPh_3)_2$ est utilisé comme catalyseur mais la conversion du substrat de départ **1b** n'est pas complète (Entrée 3)

C'est donc le système $Pd(OAc)_2/PPh_3$ qui est retenu dans la suite de l'étude. En ce qui concerne le solvant, le diméthoxyéthane se révèle beaucoup trop hygroscopique dans les essais précédents, malgré sa déshydratation préalable par distillation sur sodium/benzophénone. La réaction s'est révélée plus performante en abaissant le rapport DME/THF à 2,5/1, par conséquent, un essai dans le THF seul est entrepris (Entrée 4).

Par ailleurs, la température est également diminuée afin d'éviter la dégradation éventuelle déjà remarquée lors des essais précédents La température minimale nécessaire à la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig est de l'ordre de 85 à 90 °C.[124] Après 15 min d'irradiation à 90 °C, seul le substrat **1b** est présent dans le milieu réactionnel (CCM). Une séquence d'irradiation de 15 min supplémentaires à 100 °C permet de former un peu de diènyne **29b**. Ce sont deux séquences supplémentaires de 15 min

[124] Suffert, J.; Salem, B.; Klotz, P., *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123.*

à 110 °C qui permettent la complétion de la réaction. Une température de 100 °C minimum semble donc nécessaire pour réaliser cette réaction.

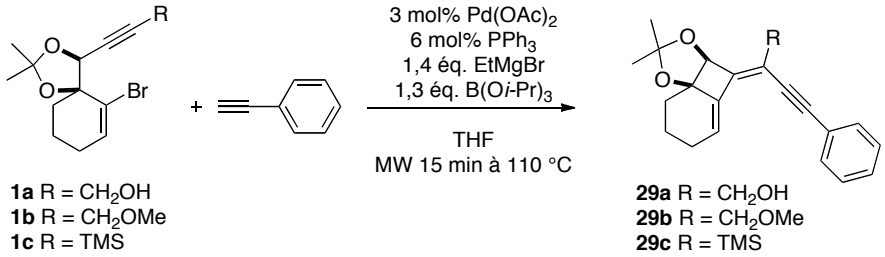
Cependant, lorsque la réaction est directement conduite pendant 15 min à 110 °C dans le THF seul, seulement 4 % du composé souhaité **29b** est obtenu (Entrée 5).

VI.6.3. Modification de la base et de la durée d'agitation du complexe *ate* de bore

Dans cette étude, nous avons ensuite fait varier le paramètre « base » (Tableau 8). Les conditions utilisées sont le système $Pd(OAc)_2/PPh_3$ dans le THF seul avec le substrat de départ **1b**. Le *n*-butyllithium utilisé jusqu'à présent est remplacé par un Grignard dans trois essais où les trois substrats de départ **1a**, **1b** et **1c**. L'alcyne est agité 15 min à température ambiante en présence de cette base avant l'ajout du borane.

Alors que l'alcool propargylique libre **1a** ne montre aucune réactivité (Entrée 1), l'alcool propargylique protégé en méthoxyle **1b** est converti avec un rendement isolé de 90 % en diènyne **29b** (Entrée 2). Enfin, le substrat **1c** qui a montré une réactivité bien moindre par rapport à celle du substrat **1b** précédemment (Tableau 6, page 58) se révèle ici tout à fait efficace, puisqu'un rendement de 77 % du diényne **29c** est isolé (Entrée 3). Bien que les deux bases testées soient généralement toutes les deux employées pour déprotoner des alcynes, le réactif de Grignard est plus efficace dans notre cascade réacitonnelle que le *n*-butyllithium.

Tableau 8 : Essai d'un Grignard sur les différents substrats de départ 1



Entrée	Substrat (R)	Résultat
1	**1a** (CH_2OH)	0 % **29a**
2	**1b** (CH_2OMe)	90 % **29b**
3	**1c** (TMS)	77 % **29c**

Par ailleurs, en ce qui concerne la durée de formation du complexe *ate* de bore, 2 h 30 sont nécessaires d'après la littérature.[146] Nous avons tenté d'évaluer ce temps de formation et de le réduire à seulement 30 min. Ainsi, l'expérience de l'entrée 2 est réalisée de nouveau en ajoutant la solution de catalyseurs et de substrat de départ 1b seulement 30 min après avoir additionné le borane.Les conversions ne sont pas complètes : le rapport RMN ^{1}H brut indique un rapport **29b/1b** : 75/25. Ces deux expériences nous apprennent que le complexe présente effectivement une cinétique de formation lente et la durée d'agitation de 2 h 30 semble nécessaire à la formation du complexe ate de bore et est appliqué par la suite dans chaque essai.

Au terme de cette étude d'optimisation, nous pouvons avancer les conditions réactionnelles les plus efficaces pour la cascade 4-*exo*-dig/Suzuki sur le substrat **1b** et le phénylacétylène :

[146] Castanet, A. S.; Colobert, F.; Schlama, T., *Org. Lett.* **2000,** *2*.

3 mol% $Pd(OAc)_2$, 6 mol% PPh_3 1,4 éq. EtMgBr, 1,3 éq. $B(O\text{-}iPr)_3$ dans le THF, sous irradiation MW de 15 min à 110 °C

VI.7. Exemplification

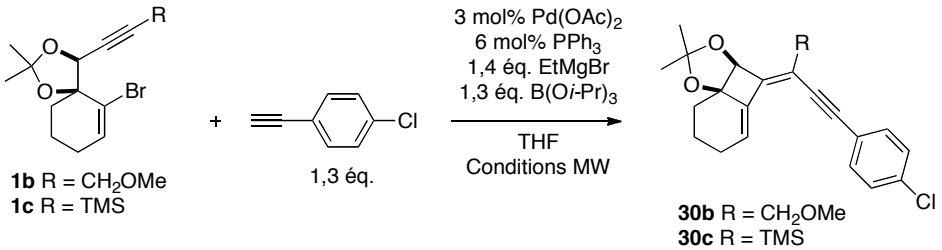
VI.7.1. Étude de la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki avec des alcynes aromatiques

Avant d'utiliser des alcynes substitués par différentes fonctions chimiques et notamment des énynes, des alcynes aromatiques substitués sont engagés dans la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki dans un premier temps.

II.3.2.1. Alcyne aromatique comportant halogène en position para

Il est alors décidé d'engager des alcynes aromatiques portant différents substituants en position *para*. Le premier exemple testé est le 1-chloro-4-éthynylbenzène, portant un substituant inductif attracteur (Tableau 9) :

Tableau 9 : Cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki avec le 1-chloro-4-éthynylbenzène



Entrée	Substrat (R)	Conditions MW	Résultat
1	**1b** (CH_2OMe)	15 min à 110 °C	44 % **30b**
2	**1c** (TMS)		**30c**/**1c** : 1/0,6
3 [a]			**30c**/**1c** : 1/0,4
4		15 min à 130 °C	52 % **30c**
5		30 min à 130 °C	33% **30c**
6		60 min à 130 °C	42% **30c**

[a] : Le réactif de Grignard est agité 15 min à 60 °C.

Dans les conditions optimisées précédemment de cette cascade 4-*exo*-dig/Suzuki, le diènyne aromatique **30b** est isolé avec un rendement de 44 % et 29 % de l'alcool propargylique de départ **1b** est récupéré (Entrée 1). Plusieurs solutions sont alors apportées.

Dans l'essai suivant, c'est le substrat de départ **1c** qui est utilisé et il permet à la réaction d'être plus propre, puisque aucun produit secondaire n'est formé. Toutefois la conversion du substrat de départ reste faible (Entrée 2).

Afin d'écarter l'hypothèse que la déprotonation de cet alcyne est plus difficile que dans le cas du phénylacétylène, le milieu réactionnel est chauffé à 60 °C avant d'ajouter le borane. Cette modification n'a pas de conséquence sur la conversion de la réaction (Entrée 3).

La troisième solution consiste à augmenter la température d'irradiation à 130 °C (Entrée 4). Le rendement en diènyne aromatique **30c** s'élève à 52 % mais il est encore accompagné du substrat de départ **1c** récupéré à hauteur de 39 %.

Effectuer l'irradiation à 130 °C pendant 30 min (Entrée 5) et 60 min (Entrée 6) ne permettent pas de convertir complètement le substrat de départ **1c**. Les rendements en diènyne aromatique **30c** s'élèvent respectivement à 33 et 42 % tandis que le substrat de départ **1c** est récupéré à 54 et 40 %. Ainsi, nous avons été surpris de constater qu'une irradiation prolongée ne conduit pas au composé d'intérêt **30c** avec un rendement supérieur (Entrées 4 – 6). La cinétique de la réaction semble très lente.

Lorsque 1-chloro-4-éthynylbenzène est utilisé, la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki est moins efficace que dans le cas du phénylacétylène conduisant au diènyne aromatique **29b**. En effet, le rendement en diènyne aromatique **30c** s'élève à 52 % contre 90 % pour **29b**. Les couplages de Suzuki permettant de former des liaisons Csp-Csp^2(Ar) décrits plus haut et ayant recours aux complexes *ate* de bore n'emploient pas de phényleacétylènes susbtitués. Colobert *et al.* utilisent l'oct-1-yne, Fürstner *et al*. emploient le phénylacétylène et le prop-2-yn-1-ol, tandis que l'équipe de Soderquist utilise différents alcynes vrais susbtitués par un groupement phényle, triméthylsilyle, *n*-Bu ou encore *t*-Bu.

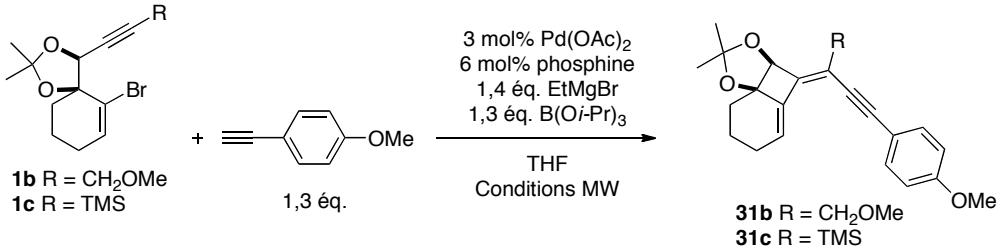
Afin de mesurer l'influence d'un substituant du phénylacétylène sur la cascade réactionnelle, le 1-éthynyl-4-méthoxybenzène est ensuite étudié dans la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki.

II.3.2.2. Alcyne aromatique comportant groupement méthoxyle en position para

Ensuite, un alcyne aromatique substitué par un groupement possédant cette fois un caractère mésomère donneur est étudié dans la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki (Tableau 10). Dans les conditions optimisées précédemment, le diènyne aromatique souhaité **31b** n'est isolé qu'avec un rendement de 24 %, accompagné de 26 % de substrat de départ **1b**.

Dans un premier temps, ce sont les conditions d'irradiation sous micro-ondes qui sont modifiées lors d'essais réalisés sur le substrat **1b**. Ensuite le substrat **1c** est à l'étude et enfin, d'autres phosphines sont envisagées.

Tableau 10 : Cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki avec le 1-éthynyl-4-méthoxybenzène



Entrée	Substrat (R)	phosphine	Conditions MW	Rendement
1	**1b** (CH_2OMe)	PPh_3	15 min à 110 °C	24 % **31b**
3			60 min à 110 °C	28 % **31b**
4			60 min à 130 °C	0 % **31b**
5	**1c** (TMS)		15 min à 110 °C	**31c**/**1c** : 1/0,9
6			60 min à 110 °C	37 % **31c**
7			60 min à 130 °C	69 % **31c**
8		Xantphos		**31c**/**1c** = 1/3,3
9		X-Phos		**31c**/**1c** = 1/3,3

10		Me-Phos		**31c**/**1c** = 1/5,4
11		Dave-Phos		0 % **31c**

Le second essai avec le substrat de départ **1b** consiste à effectuer l'irradiation pendant une heure à 110 °C. Le rendement en diènyne aromatique **31b** augmente légèrement à 28 % et 54 % du substrat de départ ne réagit pas (Entrée 2). La cascade réactionnelle est alors irradiée pendant une heure à 130 °C, mais aucune conversion n'est observée, le substrat de départ **1b** est récupéré à hauteur de 80 % (Entrée 3).

Dans la deuxième partie de l'étude, c'est le substrat de départ **1c** qui est mis à réagir dans les conditions précédemment optimisées de la cascade réactionnelle. Après 20 min d'irradiation à 110 °C, le rapport **31c**/**1c** est de 1/0,9 (Entrée 4). Les conditions d'irradiation sont alors modifiées. Comme dans la première partie de l'étude, le substrat est tout d'abord chauffé dans les conditions réactionnelles de la cascade pendant une heure à 110 °C (Entrée 5) puis pendant une heure à 130 °C (Entrée 6). Le rendement en composé **31c** s'élève respectivement à 37 % et à 69 %. 61 % puis 28 % de substrat de départ **1c** est alors récupéré.

Enfin, des phosphines très encombrées et à caractère électrodonneur plus fort sont utilisées (Figure 31) : le Xantphos, un ligand bidentate possédant un angle de Bite important[148] (Entrée 9) mais aussi le XPhos (Entrée 10), le Me-Phos (Entrée 11) et le Dave-Phos (Entrée 12), en vain puisque le substrat de départ **1c** est toujours majoritaire dans ces cas-là.

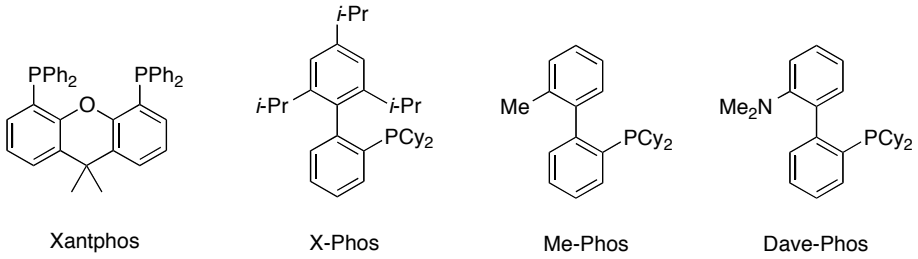


Figure 31 : Phosphines utilisées dans la cascade 4-*exo*-dig/Suzuki

VI.7.2. Etude de la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki avec un alcyne silylé

Afin d'étendre le champ d'application de cette cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki, un alcyne silylé est étudié dans la cascade réactionnelle. Le complexe *ate* de bore formé avec le triméthylsilyléthyne s'est révélé efficace dans les travaux de Soderquist.[144] Il est tout d'abord engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle avec le substrat de départ **1b** (Tableau 11, Entrée 1).

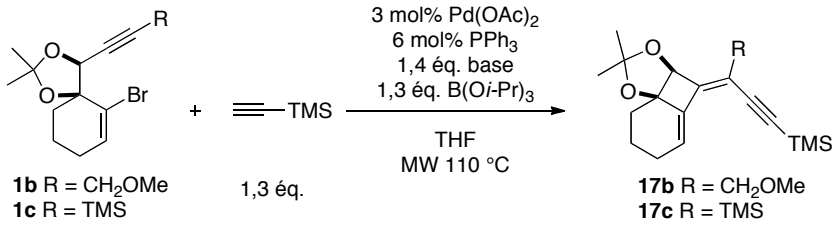
Dans les conditions optimales développées précédemment, le substrat de départ **1b** est majoritaire dans le brut réactionnel d'après l'analyse par RMN ^{1}H et accompagné d'au moins deux produits secondaires non identifiés (Entrée 1). Le même résultat est obtenu en réalisant la déprotonation à 60 °C (Entrée 2). Enfin en réalisant la déprotonation sous irradiation micro-ondes 10 min à 70 °C, aucune conversion n'est observée (Entrée 3). Après ces résultats peu probants, le *n*-butyllitium est de nouveau employé et le substrat de départ **1b** est totalement consommé (Entrées 4). Cependant, le diènyne silylé souhaité **17b** n'est observé qu'à l'état de traces et plusieurs produits secondaires non identifiés sont formés. Avec ce même substrat **1b**, un essai est également réalisé avec la dppf comme ligand du palladium avec le même résultat (Entrée 5). Enfin, un autre essai est réalisé avec un co-solvant. En essayant de renforcer l'action du lithien par l'ajout de HMPA, un produit secondaire PS est formé de manière majoritaire d'après l'analyse par RMN du proton effectuée sur le brut, mais ce

[148] van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P., *Chem. Rev.* **2000**, *100*.

composé n'est pas stable sur silice et ne peut pas être identifié (Entrée 6). Le HMPA très hygroscopique n'est plus utilisé par la suite.

Enfin, le substrat silylé **1c** est également engagé dans les conditions de la cascade réactionnelle mais le composé souhaité **17c** n'est observé qu'en trace, avec des produits secondaires et la conversion n'est pas complète (Entrée 7).

Tableau 11 : Cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki avec le TMS-éthyne



Entrée	Substrat (R)	base	Durée irradiation (min)	Résultat
1	**1b** (CH_2OMe)	EtMgBr [a]	15 min	**1b** + PS
2		EtMgBr [b]		**1b** + PS
3		EtMgBr [c]		**1b**
4		*n*-BuLi [d]		traces **17b** + PS
5 [e]				traces **17b** + PS
6 [f]				PS dégradé sur silice
7	**1c** (TMS)		20 min	**1c** + traces **17b** + PS

[a] : le magnésien est agité 1 h à température ambiante ; [b] : le magnésien est chauffé 1 h à 60 °C ; [c] : le magnésien est chauffé 10 min à 70 °C au MW ; [d] : le lithien est agité 15 min à -78 °C ; [e] : la phosphine employée est la dppf ; [f] : le solvant employé est un mélange THF/HMPA : 1/0,1 ; PS : produit secondaire

Bien que le TMS-éthyne soit décrit dans la littérature comme étant performant dans des couplages de Suzuki avec formation du borane *in situ*, les conditions réactionnelles de notre cascade ne sont pas efficaces avec cet alcyne silylé. Le champ d'application est ensuite étendu à des alcynes aliphatiques.

VI.7.3. Étude de la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki avec des alcynes aliphatiques

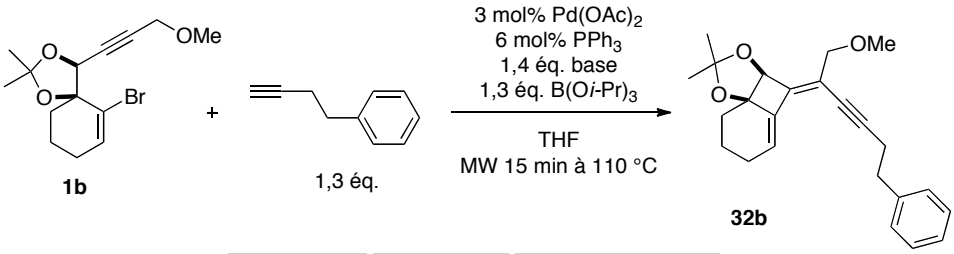
Des alcynes aliphatiques sont mis à l'étude dans la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki : le 4-phényl-1-butyne et le 3-cyclohexyl-1-propyne. Ils ne conduisent pas à de meilleurs résultats dans des conditions similaires à celles testées pour le triméthylsilyléthyne. Les entrées 1 du Tableau 12 et Tableau 13 reprennent les conditions qui se sont avérées efficaces dans le cas du phénylacétylène. Comme déjà observé sur les exemples des phénylacétylènes substitués, en engageant l'alcool propargylique protégé sous forme de méthoxyle **1b** et en déprotonant l'alcyne par le réactif de Grignard, les produits souhaités **32b** et **33b** ne sont pas observés.

Les déprotonations des alcynes aliphatiques sont réalisées par deux différentes procédures : à température ambiante comme dans les conditions optimisée (Entrée 1, Tableau 12 ; Entrée 1, Tableau 13) et à 50 °C (Entrée 2, Tableau 12 ; Entrée 2, Tableau 13). Avec le 4-phényl-1-butyne, la conversion est nulle et avec le 3-cyclohexyl-1-propyne, la conversion n'est pas complète, malgré la formation d'un produit secondaire mais le diènyne **33b** n'est pas observé.

En revanche, lorsque c'est le *n*-butyllitium qui est utilisé pour déprotoner l'alcyne, le substrat de départ **1b** est consommé totalement, mais au moins trois produits secondaires sont formés dans chaque cas (Tableau 12, Entrée 3 ;Tableau 13, Entrée 3). Les produits attendus **32b** et **33b**

sont formés de façon minoritaire, en mélange inséparable avec plusieurs produits secondaires non identifiés.

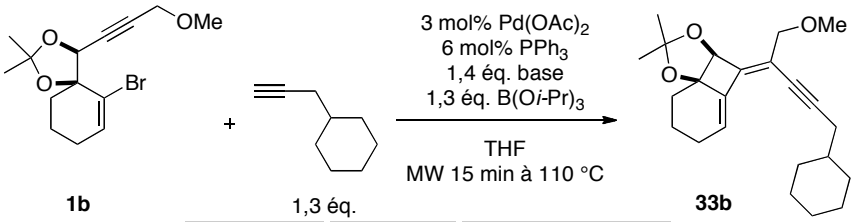
Tableau 12 : Cascade réactionnelle avec le 4-phenyl-1-butyne



Entrée	base	Résultat
1	EtMgBr [a]	**1b** seul
2	EtMgBr [b]	**1b** seul
3	*n*-BuLi [c]	traces **32b** + PS

[a] : le magnésien est agité 1 h à température ambiante ; [b] : le magnésien est chauffé 1 h à 50 °C ; [c] : le lithien est agité 15 min à -78 °C.

Tableau 13 : Cascade réactionnelle avec le 3-cyclohexyl-1-propyne



Entrée	base	Rendement
1	EtMgBr [a]	**1b** seul
2	EtMgBr [b]	**1b** + PS
3	*n*-BuLi [c]	traces **33b** + PS

[a] : le magnésien est agité 1 h à température ambiante ; [b] : le magnésien est chauffé 1 h à 50 °C ; [c] : le lithien est agité 15 min à -78 °C.

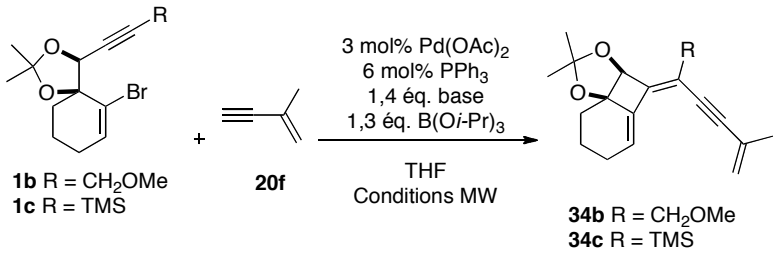
Le *n*-butyllithium déprotone de manière plus efficace l'alcyne aliphatique, moins acide que le proton d'un alcyne aromatique ou siylé et ceci du fait de son pKa qui est bien supérieur à celui du Grignard employé. Cette étude sur des alcynes aliphatiques très peu réactifs, ainsi que celle sur le TMS-éthyne permettent de définir des limites d'application de notre méthode.

VI.7.4. Etude de la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki avec des énynes de type 20

Après avoir étudié différentes classes d'alcynes, des composés de type ényne sont engagés dans les conditions de la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki.

Le premier est le 2-méthyl-1-butèn-3-yne **20f** commercial (Tableau 14). Les deux différentes bases sont étudiées, le réactif de Grignard EtMgBr et le *n*-butyllithium. De plus, plusieurs conditions d'irradiation sous micro-ondes sont également à l'essai.

Tableau 14 : Cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki avec le 2-méthyl-1-butèn-3-yne



Entrée	Substrat (R)	base	Conditions MW	Résultat
1	**1b** (CH_2OMe)	EtMgBr [a]	15 min à 110 °C	**34b**/**1b** : 1/5
2		*n*-BuLi		0 % **34b**
3		EtMgBr [a]	60 min à 110 °C	0 % **34c**
4	**1c** (TMS)	EtMgBr [b]		72 % **34c**
5		*n*-BuLi		41 % **34c**

[a] : le magnésien est chauffé 1 h à 60 °C ; [b] : le magnésien est agité 1 h à température ambiante

L'ényne est tout d'abord engagé avec le substrat de départ **1b** dans les conditions optimales qui ont permis d'obtenir un rendement de 90 % du diènyne aromatique **29b** avec le phénylacétylène (Entrée 1). Le composé majoritaire à l'issue de 15 min d'irradiation à 110 °C sous micro-ondes est le substrat de départ **1b**. Une faible conversion est tout de même observée.

Dans un deuxième essai, c'est le *n*-butyllitium qui est utilisé pour déprotoner l'alcyne (Entrée 2). Contrairement à tous les exemples testés jusque-là avec cette base, aucune conversion n'est observée.

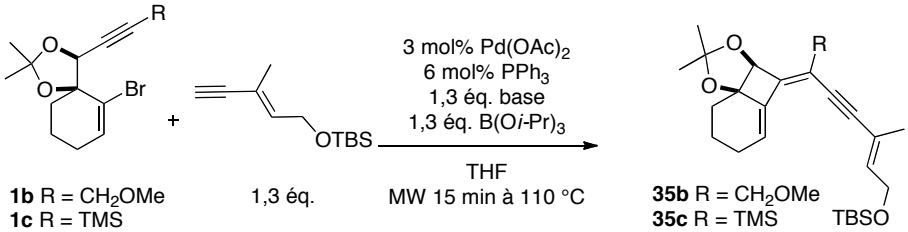
Ensuite ce sont les conditions d'irradiation qui sont modifiées. Le substrat de départ est chauffé pendant une heure à 110 °C dans les conditions de la cascade réactionnelle avec le réactif de Grignard, mais le résultat est le même (Entrée 3).

Le paramètre modifié suivant est le substrat de départ, l'alcyne silylé **1c** est de nouveau utilisé dans les conditions de la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki. Ce substrat de départ **1c** se révèle beaucoup plus réactif puisque la conversion est complète quelle que soit la base utilisée, le réactif de Grignard (Entrée 4) ou le lithien (Entrée 5). Le triènyne **34c** est isolé avec des rendements respectifs de 72 et 41 %.

Ces résultats sont surprenants. D'une part, l'ényne **20f** forme le complexe *ate* de bore de façon performante puisque le triènyne **34c** est obtenu avec un rendement de 72 % avec le substrat de départ **1c**. D'autre part, nous savons que le substrat de départ **1b** peut réaliser le couplage de Suzuki efficacement avec le complexe *ate* de bore du phénylacétylène. Mais le couplage ne fonctionne pas avec le boronate de l'ényne **20f**.

Un deuxième ényne **20l** substitué par un éther silylé est alors engagé dans la cascade réactionnelle, dans les conditions optimisées avec le phénylacétylène tout d'abord (Tableau 15). Le substrat de départ comportant un méthoxyle **1b** ne mène pas au triènyne souhaité **35b**, quelle que soit la base utilisée. La conversion est faible lorsque le réactif de Grignard est utilisé (Entrée 1). Elle est en revanche complète lorsque l'ényne **20l** est déprotoné par le lithien mais la réaction produit un mélange de complexe de différents composés, dont le produit souhaité **35c** (Entrée 2). Le même résultat est observé lorsque le substrat de départ **1c** est utilisé (Entrée 3).

Tableau 15 : Cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki avec un ényne substitué par un éther silylé 20l



Entrée	Substrat (R)	base	Rendement
1	**1b** (CH_2OMe)	EtMgBr [a]	**35b**/**1b** : 1/1
2		*n*-BuLi	**35b** en mélange avec d'autres PS
3	**1c** (TMS)		traces de **35c** dégradation

[a] : le magnésien est chauffé 1 h à 60 °C

Ainsi, l'ényne **20l** ne permet pas de mener au triènyne **35** par la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Suzuki dans les conditions que nous avons étudiées. Ce n'est pas un problème de stabilité du produit souhaité **35b** puisqu'il est bien observé dans les conditions optimales (Entrée 1), mais elle ne sont pas adaptées pour obtenir une conversion complète de la réaction. Le triènyne **35c** semble instable et la réaction n'est pas chimiosélective. (Entrée 2 – 3)

VI.7.5. Conclusion

Nous avons mis au point des conditions réactionnelles permettant en une étape de mener à des structures de type diènyne aromatique ou triènyne à partir du substrat comportant cyclohexène de type **1** (Schéma 72). Cette cascade réactionnelle permet de former une liaison Csp^2-Csp par un couplage de Suzuki, ce qui est moins décrit dans la littérature que des couplages de Suzuki classiques formant des biaryles. Elle est également efficace avec des alcynes aromatiques substitués. De plus elle s'effectue à la suite d'une réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig et avec des réactifs, catalyseurs et solvants relativement courants tels que le triisopropoxyborane, des alcynes aromatiques, le THF où le système $Pd(OAc)_2/PPh_3$.[142]

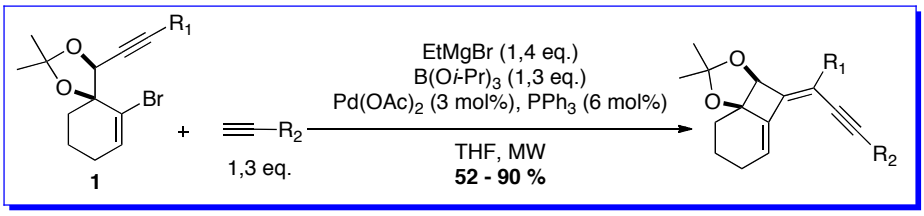


Schéma 72 : Cascade réactionnelle 4-exo-dig/Suzuki développée au laboratoire

Cette voie de synthèse cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/Suzuki permet de mener aux structures diénynes **29b**, **29c** – **31c** et au triènyne **34c** souhaités dans des rendements compris entre 52 et 90 % avec des alcynes aromatiques et un ényne (Figure 32).

[142] Charpenay, M.; Boudhar, A.; Siby, A.; Schigand, S.; Blond, G.; Suffert, J., *Adv. Synth. & Catal.* **2011,** *353.*

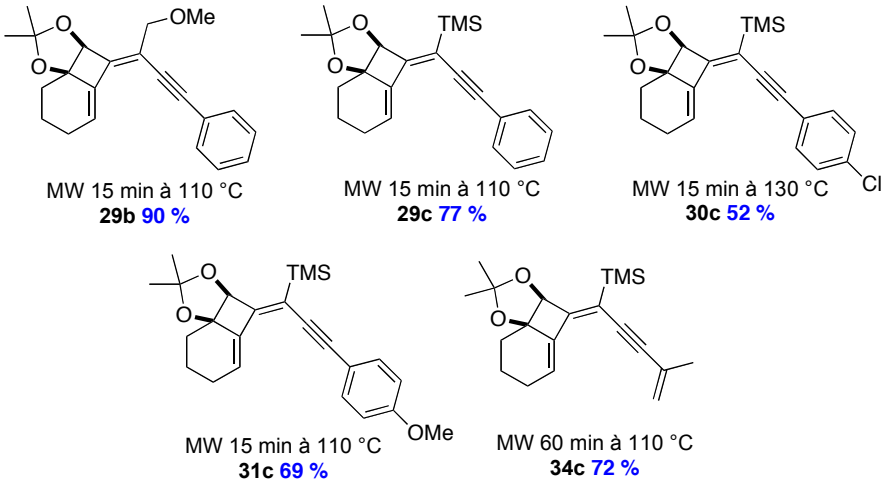


Figure 32 : Meilleures conditions pour la 4-*exo*-dig/Suzuki et exemplification

Afin d'étendre le champ d'application de cette cascade 4-*exo*-dig/couplage croisé, nous nous sommes intéressés à la réaction de Sonogashira en tant que deuxième étape du cycle catalytique.

VII. Résultats de la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira

VII.1. Considérations bibliographiques sur le couplage de Sonogashira

La réaction de Sonogashira est un couplage entre un alcyne vrai et un dérivé halogéné.[13] De nombreuses revues font relatent les avancées récentes de cette réaction.[149] D'un point de vue historique, Stephens et Castro ont décrit la préparation de diarylalcynes à partir d'un iodure aromatique et d'un cuprate d'alcyne en l'absence d'une source de palladium.[150]

Le mécanisme préconisé passe par les quatre étapes classiques d'un couplage palladocatalysé : 1) formation de l'espèce catalytique, 2) addition oxydante, 3) transmétallation, 4) élimination réductrice (Schéma 73).[151] L'étape de transmétallation reste tout à fait particulière à ce couplage car l'espèce organométallique cuivrée catalytique est formée *in situ* à partir de l'alcyne vrai, d'une quantité catalytique de cuivre et d'une base, généralement aminée.

[13] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975,** *16.*
[149] Chinchilla, R.; Najera, C., *Chem Soc Rev* **2011,** *40*; Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000,** *39.*
[150] Stephens, R. D.; Castro, C. E., *J. Org. Chem.* **1963,** *28.*
[151] Yang, Z. Y.; Burton, D. J., *Tetrahedron Lett.* **1990,** *31.*

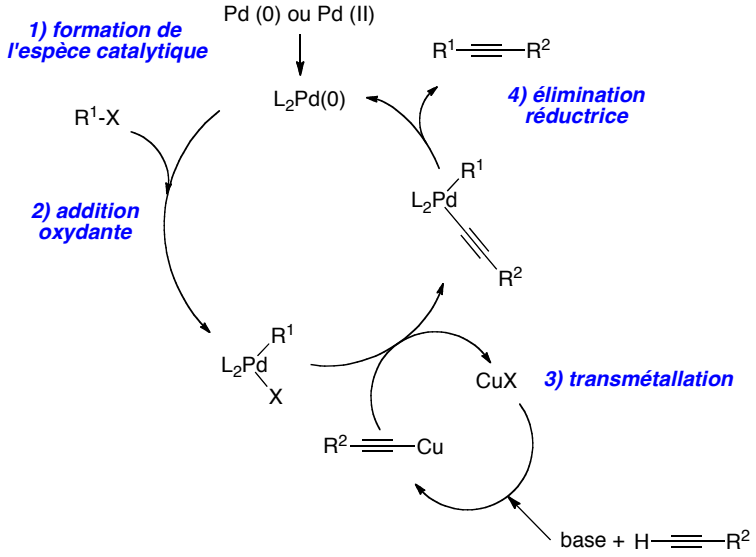


Schéma 73 : Cycle catalytique du couplage de Sonogashira

Le couplage de Sonogashira a été largement étudié et trouve des applications dans la synthèse d'arylalcynes,[130,152] hétéroarylalcynes,[13,130] d'énynes.[13,153] De plus, les substrats vinyliques sont généralement très réactifs, ce qui permet de réaliser cette réaction à température ambiante. Elle est ainsi appréciée en synthèse de produits naturels par sa facilité de mise en oeuvre car les intermédiaires hautement fonctionnalisés sont souvent fragiles. En effet les motifs de type ényne et ènediynes sont très présents dans les produits naturels, mais nous reviendrons sur ce point dans le chapitre III. À titre d'exemple, l'équipe de Linstrumelle a reporté une synthèse du galbanolène, un undécatriène utilisé dans la chimie des parfums, qui met en œuvre deux couplages successifs de Sonogashira (Schéma 74).[154]

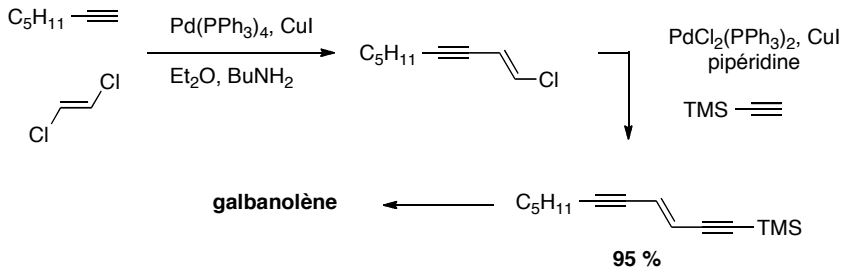


Schéma 74 : Double couplage de Sonogashira pour préparer des undécatriènes par Linstrumelle *et al.*

VII.2. Optimisation de la 4-exo-dig/Sonogashira sur un alcyne silylé modèle

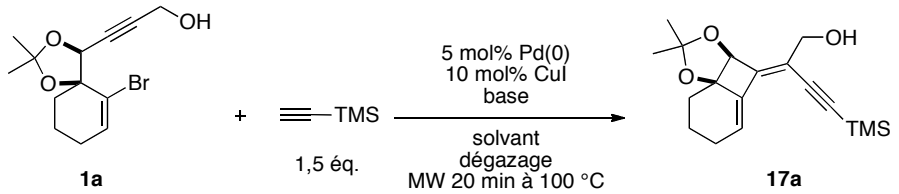
Nous nous intéressons au couplage de Sonogashira afin de l'utiliser dans la synthèse des triènynes de type **2**, précurseurs des fenestradiènes de type **5**, à la place du couplage de Stille utilisé jusque-là (Schéma 61). Après avoir étudié le champ d'application d'une première cascade 4-*exo*-dig/Suzuki qui s'est avéré trop restreint, l'objectif suivant de notre travail est de mettre au point des conditions

[130] Genet, J. P.; Blart, E.; Savignac, M., *Synlett* **1992**.
[152] Thorand, S.; Krause, N., *J. Org. Chem.* **1998,** *63*; Takahashi, S.; Kuroyama, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N., *Synthesis* **1980**.
[13] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975,** *16*.
[153] Graham, A. E.; McKerrecher, D.; Davies, D. H.; Taylor, R. J. K., ibid.**1996,** *37*.
[154] Alami, M. d.; Gueugnot, S.; Domingues, E.; Linstrumelle, G. r., *Tetrahedron* **1995,** *51*.

réactionnelles permettant d'accéder à différents triènynes de type **2** par une cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira.

Dans une première étape d'optimisation réalisée précédemment au laboratoire,[155] les paramètres suivants ont été criblés : le système catalytique, la base et le solvant (Tableau 16). L'alcyne modèle utilisé pour cette étude est le TMS-éthyne. En ce qui concerne les substrats de départ, l'alcool propargylique **1a** est utilisé puisqu'il est nécessaire à la semi-hydrogénation des triènynes de type **2**, précurseurs des fenestradiènes de type **5**. Étant donné que celui-ci est suffisamment réactif dans la voie de synthèse, il est conservé par la suite. Le substrat **1b** qui nécessite une étape de synthèse de plus n'a pas été testé, tandis que l'alcyne silylé **1c** s'était révélé inefficace dans l'étape de semi-hydrogénation.[123]

Tableau 16 : Optimisation de la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira sur le TMS-éthyne



Entrée	Pd(0)	Base/Solvant	Rendement (%) 17a (+ 1a %)
1	$Pd(PPh_3)_4$	*i*-Pr_2NH/PhH : 1/2	34 (56)
2	$Pd(PPh_3)_4$	Et_3N/PhH : 1/2	49 (27)
3	$Pd(PPh_3)_4$	Et_3N [a]	66 (13)
4	$Pd(PPh_3)_4$	*i*-Pr_2NEt [a]	13 (49)
5	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	*i*-Pr_2NH/PhH : 2/3	45 (36)
6	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Et_3N/PhH : 2/3	42 (35)
7 [b, c]	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	*i*-Pr_2NH/THF : 3/1	32 (28)
8	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	*i*-Pr_2NEt/PhH : 3/1	13 (68)
9 [c]	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Et_3N [a]	20 (56)
10 [c]	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	*i*-Pr_2NH [a]	71 (14)
11 [c]	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	pyrrolidine [a]	dégradation
12 [c]	$Pd(OAc)_2/PPh_3$: 1/2	Et_3N [a]	32 (58)
13 [c]	$Pd(OAc)_2/PPh_3$: 1/2	*i*-Pr_2NH	91

[a] : la base est utilisée en tant que solvant ; [b] : Cette réaction a été irradiée pendant 30 min à 100 °C ; [c] : Le dégazage est effectué à froid.

Les premières conditions utilisées sont proches de celles qui s'étaient révélées efficaces dans la cascade 4-*exo*-dig/Stille en présence d'une base, la diisopropylamine et d'iodure de cuivre (Entrée 1).

[155] Stage M2 effectué par Sophie Schigand
[123] Thèse du Dr. Catherine Hulot

Le produit majoritairement isolé est le substrat de départ **1a**. Le problème récurrent lors de cette étude d'optimisation vient de la conversion totale du substrat de départ **1a** en diényne **2a**. Dans les entrées 1 à 4, le paramètre variable est le système base/solvant, tout en conservant le palladium tétrakis triphenylphosphine comme catalyseur. Lorsqu'un mélange amine/benzène est utilisé, le rendement en composé souhaité **17a** est compris entre 24 et 49 %. Lorsque la réaction est effectuée dans la triéthylamine seule, la rendement en diènyne **17a** augmente à 66 %. En revanche, dans la base de Hünig, il chute à 13 %.

Ensuite, c'est le système catalytique qui est modifié, du palladium dichlorure diphosphine est utilisé (Entrées 5 - 11). D'autres systèmes benzène/base aminée sont testés, mais la conversion n'est jamais complète non plus (Entrées 5 – 8). Lorsque les bases aminées sont utilisées en tant que solvant, différents résultats sont constatés : une conversion de 20 % dans la triéthylamine seule, alors qu'elle s'élève à 66 % avec le $Pd(PPh_3)_4$ (Entrées 3 et 9). La diisopropylamine seule est utilisée et le rendement en diènyne **17a** s'élève à 71 % (Entrée 10). En revanche, les produits se décomposent lorsqu'ils sont irradiés dans la pyrrolidine (Entrée 11).

Par ailleurs, pour les exemples des entrées 1 – 8, le milieu réactionnel n'est pas du tout dégazé. Quelques tentatives de dégazage à l'argon sont effectuées, mais ne se sont pas révélées plus efficaces. Par la suite, une méthode différente est utilisée (Entrées 9 - 13) : le milieu réactionnel est congelé dans l'azote liquide et le dégazage s'effectue à froid. Lors de la remontée en température, un équilibre des gaz présents dans le milieu s'effectue. L'opération est réalisée trois fois de suite. Toutefois, le système catalytique est une fois de plus modifié, le système $Pd(OAc)_2/PPh_3$ mène à un rendement de 32 % de diènyne **17a** (Entrées 12) tandis qu'un rendement de 91 % du produit attendu **17a** est isolé (Entrées 13).

Les conditions optimisées sont ainsi établies pour la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Sonogashira à partir du substrat alcool propargylique **1a** et de TMS-éthyne :

5 mol% $Pd(OAc)_2$, 10 mol% PPh_3, 10 mol% CuI dans la diisopropylamine avec un dégazage à froid

Il s'agit de conditions relativement classiques pour ce type de couplage et sont maintenant testées sur une variété d'alcynes.

VII.3. Exemplification

Le champ d'application de ces conditions optimisées est étendu à d'autres classes d'alcynes **35** (Schéma 75), tels que des alcools et des amines propargyliques protégés ou non (Figure 33), des alcynes aliphatiques (Figure 34) et aromatiques (Figure 35).[142]

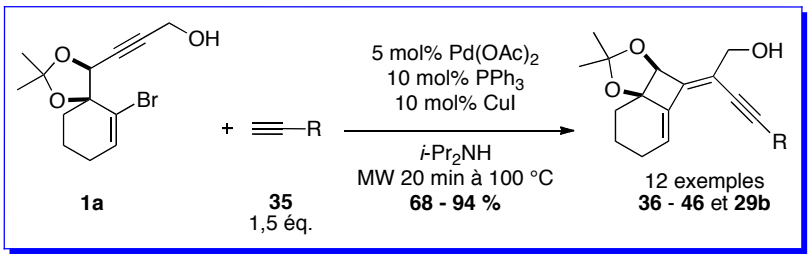


Schéma 75 : Exemplification de la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira

[142] Charpenay, M.; Boudhar, A.; Siby, A.; Schigand, S.; Blond, G.; Suffert, J., *Adv. Synth. & Catal.* **2011,** *353.*

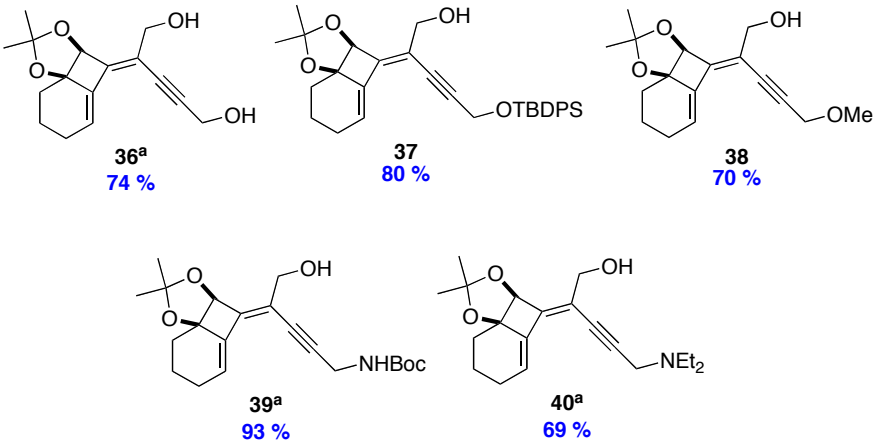


Figure 33 : Cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira sur des alcools ou amines propargyliques

[a] : Le milieu réactionnel est irradié 60 min à 100 °C pour convertir tout le substrat de départ **1a**.

Dans le cas du prop-2-yn-1-ol et des amines propargyliques, une heure d'irradiation est nécessaire pour convertir tout le substrat de départ **1a** en diènynes **36** et **39**-**40**. Pour tous les autres exemples, les conditions optimisées sont efficaces.

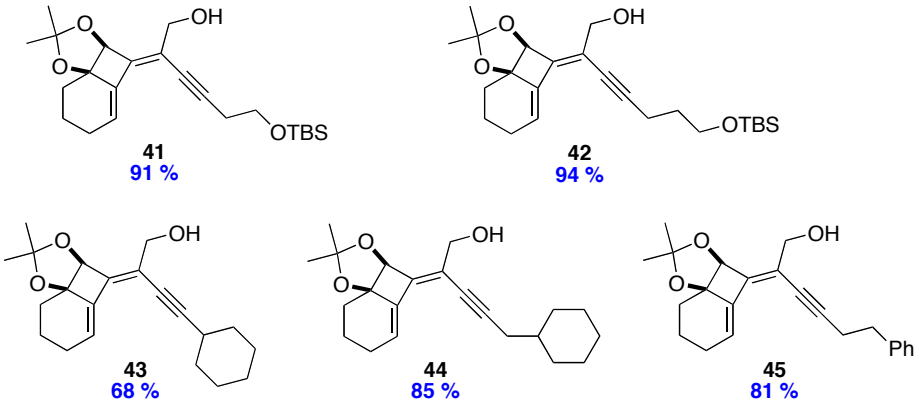


Figure 34 : Cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira sur des alcynes aliphatiques

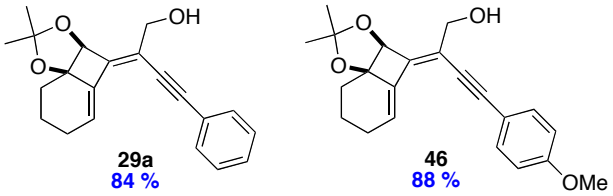


Figure 35 : Cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira sur des alcynes aromatiques

Enfin la réaction est également testée sur des énynes avec succès (Schéma 76, Figure 36) : Les rendements sont compris entre 79 et 83 %.[142] La synthèse des énynes sera explicitée dans le chapitre suivant.

[142] Ibid.

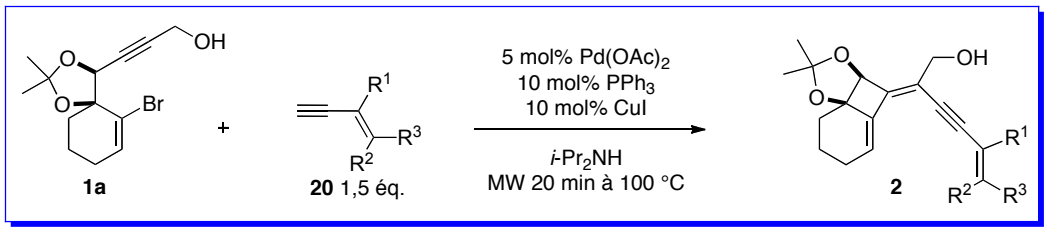


Schéma 76 : Formation de triènynes de type 2 « one-pot » par la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira

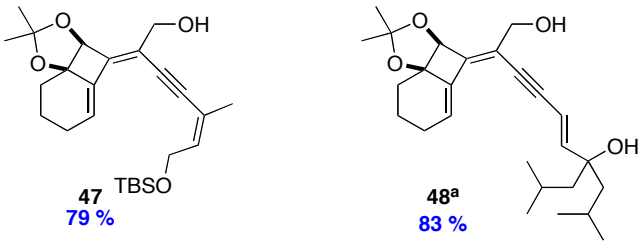


Figure 36 : Triènynes synthétisés 47 et 48 par la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira

[a] : Le milieu réactionnel est irradié 60 min à 100 °C pour convertir tout le substrat de départ **1a**.

Dans le cas de l'ényne comportant un groupement *gem-iso*butyle, une heure d'irradiation est également nécessaire pour convertir tout le substrat de départ **1a** en triènyne **48**.

VII.4. Conclusion

Cette cascade réactionnelle présente une versatilité importante puisqu'elle est compatible avec des alcynes comportant des groupement fonctionnels différents et notamment des énynes, qui permettent d'établir une voie d'accès efficace vers les triènynes de type **2** désirés initialement. Cette méthode permet d'éviter de manipuler les complexes d'étain et de réaliser une économie de deux étapes par rapport à la précédente voie de synthèse. Enfin, la possible polymérisation de l'alcyne vrai du composé **17a** est ainsi écartée (Schéma 77).

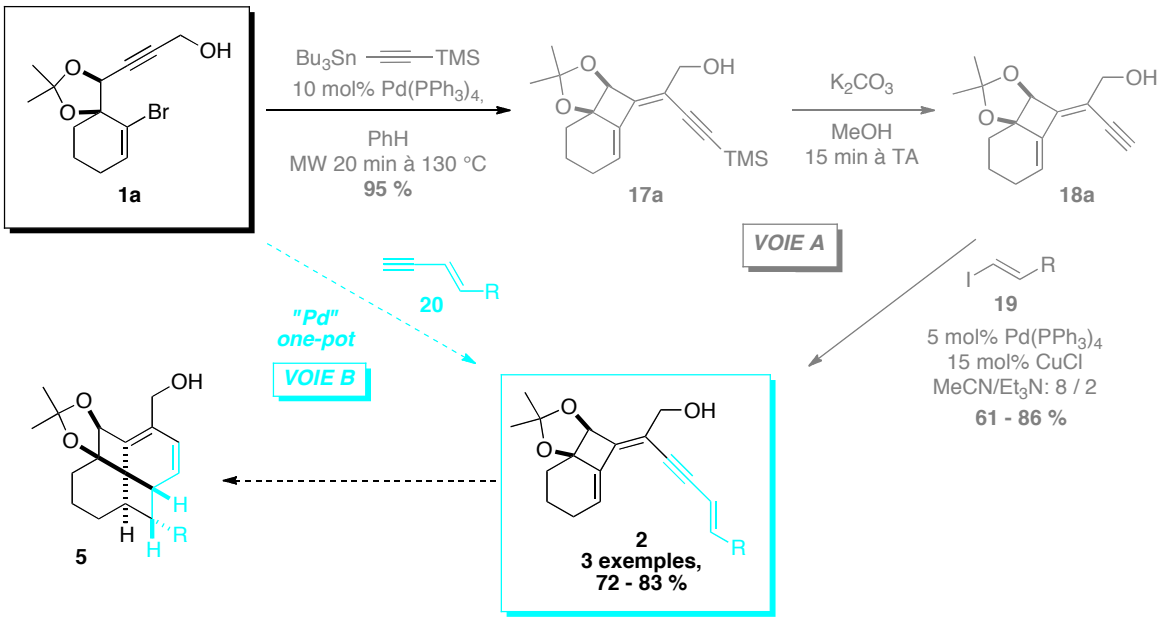
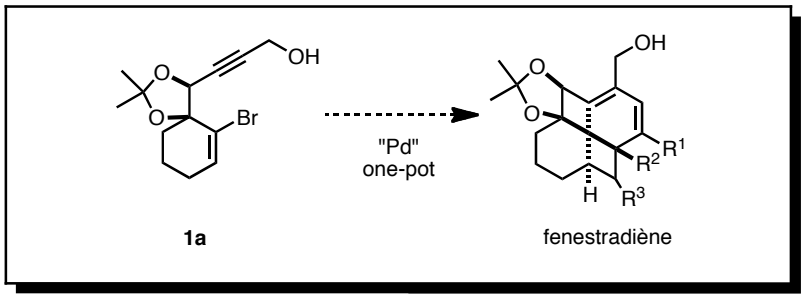


Schéma 77 : Nouvelle voie de synthèse de triènynes de type 2

Néanmoins, la voie de synthèse précédente des fenestradiènes **5** met en oeuvre un réactif potentiellement dangereux, le dihydrogène ainsi que le nickel P2, un catalyseur relativement

sensible. L'objectif des travaux reportés dans le chapitre III est de proposer une nouvelle voie de synthèse des fenestradiènes **5'** plus efficace, en faisant abstraction des facteurs cités plus haut.


OH
O
O
Br
"Pd"
one-pot
OH
O
O
R1
R2
H
R3
1a
fenestradiène

Ce chapitre est consacré à une nouvelle voie de synthèse de fenestradiènes de type **5'**. Nos objectifs sont les suivants :

- Éviter d'utiliser les conditions sensibles utilisées précédemment au laboratoire (Schéma 57) : le dihydrogène et du catalyseur nickel P2 relativement sensible qui se désactive rapidement.[122]

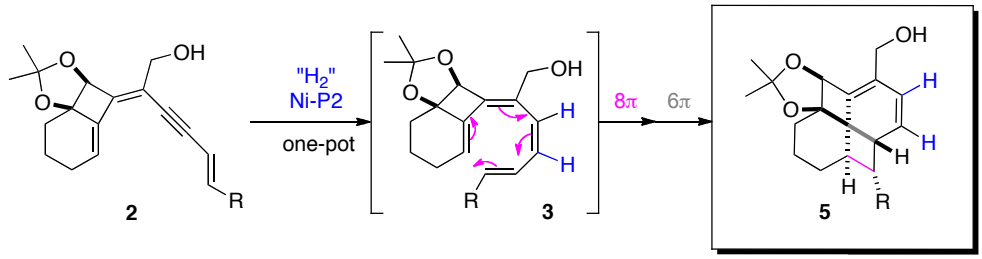


Schéma 78 : Précédente voie de synthèse des fenestradiènes de type 5

- Mettre au point des conditions réactionnelles qui permettent de synthétiser des polycycles de la famille des fenestranes de type **5'** en une étape au départ de l'alcool propargylique **1a** (Schéma 79).

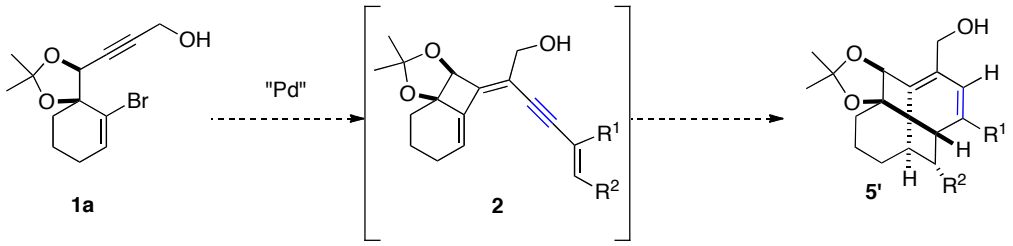


Schéma 79 : Objectif de synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type 5'

Nous nous sommes ainsi inspirés des travaux réalisés sur les réactions d'additions d'alcynes **III-1**, qui permettent de préparer des énynes **III-2** de façon contrôlée (Schéma 80). Quelques rappels bibliographiques sur cette réaction seront tout d'abord évoqués.

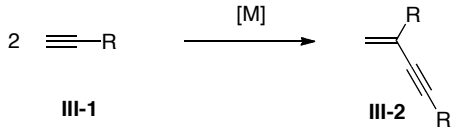


Schéma 80 : Addition d'alcynes permetant de réduire une liaison triple en liaison double

I. Considérations bibliographiques

Les réactions d'addition d'alcynes métallo-catalysées ont été largement utilisées depuis le début du XXe siècle, puisqu'elles permettent de construire facilement et rapidement des composés fonctionnels.[1,2,156] En effet, les alcynes présentent une excellente facilité de coordination avec les métaux de transition, de part leur doubles insaturations σ et π. De plus, les liaisons C-M ou C-H possèdent la propriété d'effectuer facilement une *syn*-addition sur des insaturations π relativement apolaires, telles que les doubles ou triples liaisons désactivées.[157,158] Lorsque l'on met en présence un

[122] Brown, C. A.; Ahuja, V. K., *J. Org. Chem.* **1973,** *38*; Brown, C. A.; Ahuja, V. K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**; Jeffery, T.; Gueugnot, S.; Linstrumelle, G., *Tetrahedron Lett.* **1992,** *33*.
[1] Trost, B. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995,** *34*.
[2] Trost, B. M., *Science* **1991,** *254*.
[156] Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000,** *39*; Acetylene Chemistry. In *Acetylene Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2005; pp i-xx.
[157] Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Ruhter, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1997,** *119*.

alcyne et un métal de transition, deux réactions peuvent se produire : une réaction impliquant le système π et/ou une réaction d'insertion du métal dans la liaison carbone-hydrogène. En règle générale, c'est cette dernière qui a lieu en premier. En présence d'un deuxième équivalent d'alcyne, le métal se coordine avec cette nouvelle triple liaison par le biais de ses électrons π (Schéma 81).

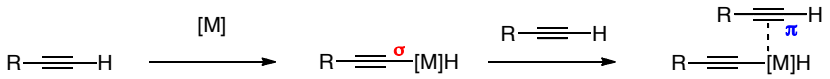


Schéma 81 : Insertion du métal dans la liaison C-H puis coordination à la liaison triple π

Le premier chercheur à observer cette réaction a été le strasbourgeois Straus en 1905 (Schéma 82). Il a remarqué que le phénylacétylénure de cuivre dimérise lorsqu'il est chauffé dans l'acide acétique pour former les énynes *E* et *Z* correspondants.[159]

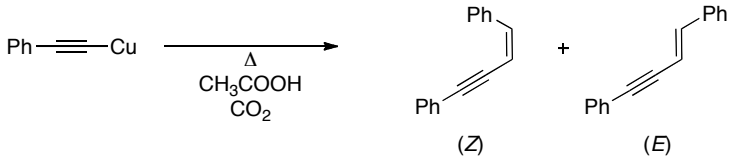


Schéma 82 : Première addition d'alcynes par Straus en 1905

Par la suite, Meriwether *et al.* ont publié en 1961 des polymérisations d'acétylènes par catalyse au nickel.[160]

Pour une raison de commodité de lecture du manuscrit, la réaction d'addition d'un alcyne A sur une triple liaison d'un alcyne B conduisant à un ényne, avec A = B ou A ≠ B, sera désignée par le terme « réaction de Straus » ou encore « alcynylation ».

Cette mise au point mérite d'être soulignée car ce terme « alcynylation » est souvent employé dans la littérature avec diverses significations : il désigne le plus souvent la formation d'une liaison C(sp)-C(sp^2)[161] mais aussi C(sp)-N(sp^2),[162] ou encore C(sp^2)-C(sp^2) avec réduction d'une triple liaison.[163]

Dans notre cas, nous utiliserons toujours ce terme pour faire référence à la réaction décrite ci-dessus. De même, nous utiliserons le terme « dimérisation » pour désigner l'addition d'un alcyne vrai sur lui-même, bien que ce terme puisse faire référence au couplage de Glaser. Il réfère à une réaction d'homocouplage ou d'hétérocouplage si les alcynes employés sont différents conduisant à des diynes. C'est une réaction en compétition avec le couplage de Straus, puisque les réactifs sont les mêmes. Elle est plus précisément appelée couplage de Glaser si le métal utilisé est le palladium, ou couplage de Cadiot-Chodkiewicz si le métal utilisé est le Cu (Schéma 83).[164]

---

[158] Schwede, J. G.; Cardellina, J. H.; Grode, S. H.; James, T. R.; Blackman, A. J., *Phytochemistry* **1987,** *26*; Trost, B. M.; Chan, C.; Ruhter, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1987,** *109*.
[159] Straus, F., *Just. Lieb. Ann. Chem.* **1905**, 190.
[160] Meriwether, L. S.; Colthup, E. C.; Kennerly, G. W.; Reusch, R. N., *J. Org. Chem.* **1961,** *26*.
[161] Ackermann, L.; Kornhaass, C.; Zhu, Y. J., *Org. Lett.* **2012,** *14*.
[162] Laouiti, A.; Rammah, M. M.; Rammah, M. B.; Marrott, J.; Couty, F.; Evano, G., ibid; Li, M.; Kong, W.; Wen, L.-R.; Liu, F.-H., *Tetrahedron* **2012,** *68*.
[163] Umeda, N.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008,** *47*; ibid; Mochida, S.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M., *Chem. Lett.* **2010,** *39*.
[164] Fomina, L.; Vazquez, B.; Tkatchouk, E.; Fomine, S., *Tetrahedron* **2002,** *58*; Glaser, C., *Chem. Ber.* **1869,** *2*; Gunter, H. V., *Chemistry of Acetylenes*. New York, 1969.

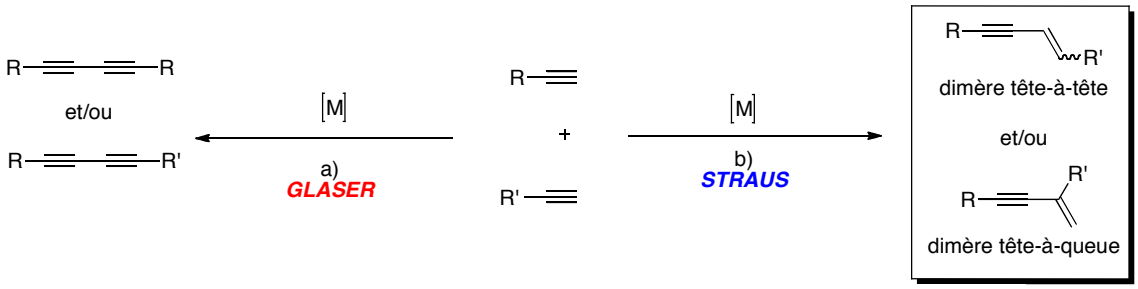


Schéma 83 : Deux possibilités de réaction pour la dimérisation d'un alcyne

Lorsque le couplage de Glaser est évité, différents produits peuvent être formés par le couplage de Straus, ceci est résumé sur le Schéma 84.

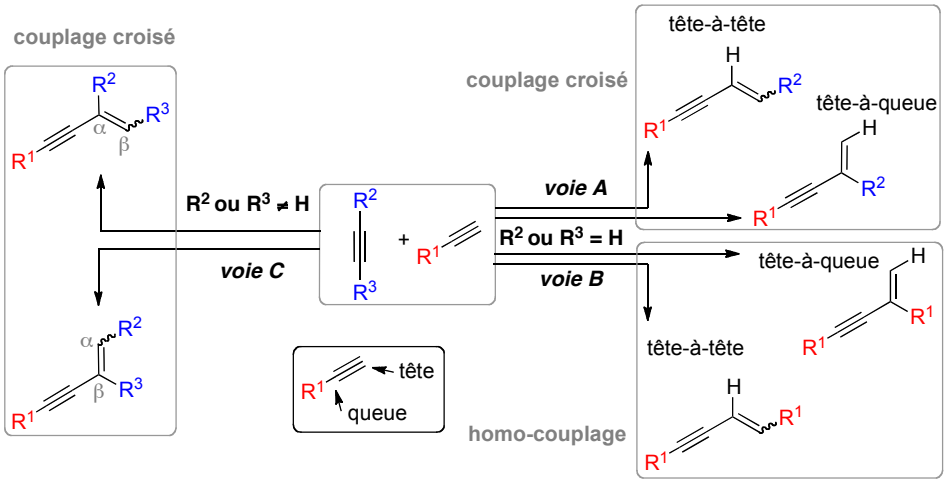


Schéma 84 : Couplage de Straus

Si l'un des alcynes vrai s'additionne sur l'autre (Schéma 84, R^3 = H, *voie A*), il s'agit d'un couplage croisé et deux types d'énynes mixtes peuvent être formés : appelés tête-à-tête et tête-à-queue. Si un des alcyne réagit préférentiellement avec lui-même, il s'agit d'un homocouplage et là encore deux types de dimères peuvent être formés (Schéma 84, R^3 = H, voie B). Par ailleurs, si un alcyne vrai réagit avec un alcyne interne, la nouvelle liaison formée peut se situer soit en α du groupement fonctionnel R_2, soit en β (Schéma 84, $R^3 \neq$ H, voie C).

Par ailleurs, Il est à noter que deux types de réactions peuvent avoir lieu, une carbométallation ou une hydrométallation (Schéma 85).[165,166] C'est cette dernière qui est normalement la plus rapide.[165]

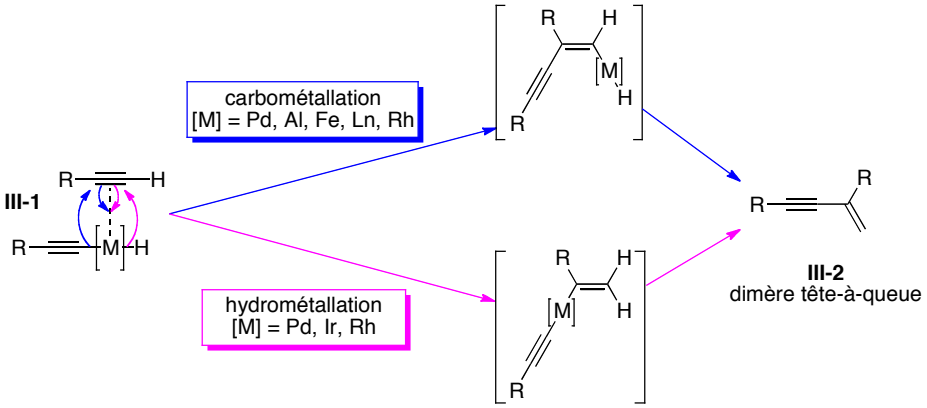


Schéma 85 : Carbométallation vs. hydrométallation pour former l'ényne tête-à-tête

[165] Gevorgyan, V.; Rubina, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123.*
[166] Jahier, C.; Zatolochnaya, O. V.; Zvyagintsev, N. V.; Ananikov, V. P.; Gevorgyan, V., *Org. Lett.* **2012,** *14.*

L'attractivité croissante de ces entités structurales a ainsi poussé de nombreux chimistes à s'intéresser à la régiosélectivité du couplage de Straus. Nous parlerons seulement de ce type de réaction, en omettant volontairement les réactions parasites telles que l'homocouplage de type Glaser. Ainsi, les différents énynes qui peuvent être formés sont représentés sur le Schéma 84.

Les réactions reportées ici peuvent généralement se classer selon deux catégories : l'une rassemblant les dimérisations d'alcynes vrais et la seconde regroupe les additions d'un alcyne donneur sur un alcyne accepteur généralement activé (Schéma 86).

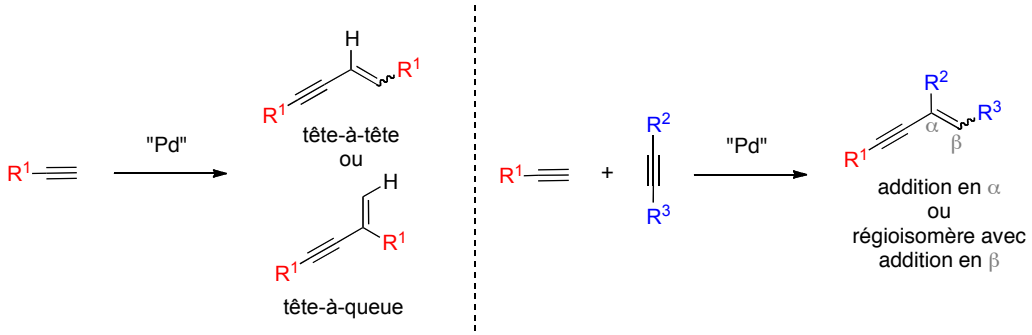


Schéma 86 : Deux catégories de réaction de Straus

Toutefois nous avons préféré les classer par métaux utilisés, en privilégiant les réactions palladocatalysées puis par type de régioisomère obtenu, tête-à-queue puis tête-à-tête. Ainsi, nous nous intéresserons dans une première partie aux réactions catalysées uniquement par du palladium, puis en co-catalyse avec du cuivre. Enfin, une courte étude sera consacrée à d'autres métaux avant de décrire quelques applications en synthèse.

I.1. Catalyse au palladium

I.1.1. Régioisomères tête-à-queue

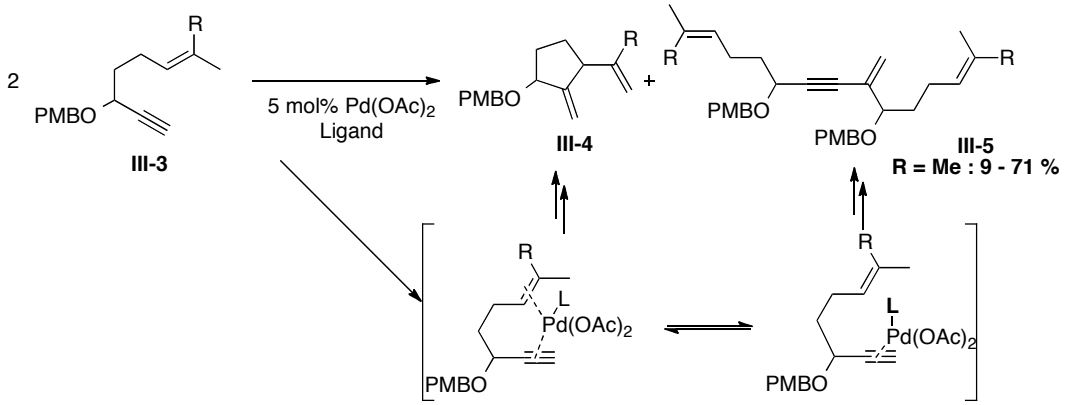
Dans cette partie seront traitées les réactions de dimérisation d'un alcyne **III-1** conduisant aux régioisomères tête-à-queue **III-2** (Schéma 80), mais aussi aux additions d'un alcyne vrai **III-1** sur un acétylène interne, car souvent les auteurs ont publié des travaux concernant les deux types de réactions, dans le but d'étendre le champ d'application des dimérisations d'alcynes vrais.

II.3.2.3. Réaction de Straus lors de cycloisomérisation d'énynes par Trost et al.

Les premiers travaux sur la réaction de Straus formant des énynes tête-à-queue ont été réalisés par l'équipe de Trost, qui est l'une des plus grandes actrices dans ce domaine. En 1987, ils avancent que le couplage direct de deux acétylènes est une méthode de préparation des énynes préférable à la stratégie employée jusque-là, qui consistait à coupler un alcyne avec un halogénure de vinyle.[167] En effet, cette nouvelle voie de synthèse respecte le concept d'économie d'atomes, dans le sens où la somme des atomes des réactifs est égale à celle des atomes des produits. C'est en voulant réaliser une addition intramoléculaire de la fonction alcyne sur la fonction alcène du dérivé ényne **III-3** pour conduire au cyclopentane **III-4** qu'ils ont observé une réaction intermoléculaire menant au dimère tête-à-queue **III-5** (Tableau 17). Lorsque la triphénylphosphine est utilisée, l'ényne tête-à-queue **III-5** est le produit minoritaire de la réaction (Entrée 1). La réaction intermoléculaire qui mène à la formation de l'ényne **III-5** est favorisée lorsque la (*p*-Tol)$_3$P est utilisée (Entrée 2). Enfin, c'est grâce à une phosphine encore plus encombrée, la tris(2,6-diméthoxyphényl)phosphine ou TDMPP (Schéma 87), que son équipe est parvenue à obtenir un rendement supérieur de 71 % (Entrée 3).

[167] Trost, B. M.; Chan, C.; Ruhter, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1987,** *109.*

Tableau 17 : Mise au point de conditions favorisant la réaction de Straus par Trost *et al.*



Entrée	Ligand	R	Rendement isolé 3 (%)
1	PPh_3	Me	9 – 22
2	$(p\text{-Tol})_3P$	Me	67
3	TDMPP	H	71

D'autres énynes ont été engagés dans ces conditions. C'est ici la compétition entre l'addition intermoléculaire de l'ényne et la cyclisation intramoléculaire qui a été étudiée. Même lorsque l'ényne porte une fonction ester en α de la double liaison, ce qui devrait favoriser la cyclisation intramoléculaire, c'est le dimère qui a été majoritairement isolé avec des rendements compris entre 83 et 89 %. La raison évoquée est l'encombrement stérique apporté par la phosphine.

La dimérisation de l'octyne dans le benzène à température ambiante, avec 2 – 5 mol% de $Pd(OAc)_2$ et 2 – 5 mol% de TDMPP a conduit à l'ényne désiré avec un rendement de 63 %. La dimérisation d'un alcyne activé en position propargylique dans les mêmes conditions a mené à l'ényne désiré avec un rendement de 81 %.

Par la suite, les auteurs ont tenté d'orienter la régiosélectivité de l'addition d'un alcyne donneur sur l'alcyne interne en y ajoutant un groupement électroattracteur tel qu'un ester ou une sulfone. Les alcynes donneurs sont substitués par des groupements aliphatiques, aromatiques ou avec un alcool en position propargylique et les rendements sont compris entre 50 et 92 %. Tous les énynes synthétisés sont de configuration *E*, avec addition de l'alcyne donneur en β du groupement électroattracteur, comme dans une addition de Michaël. L'explication mécanistique proposée est l'insertion du Pd^{II} dans la liaison C-H de l'alcyne vrai **III-1**, ce qui implique un passage par un Pd^{IV} (**III-7** et **III-8**) puis l'élimination réductrice permet de libérer l'ényne **III-2** et de régénérer le Pd^{II} (Schéma 87).

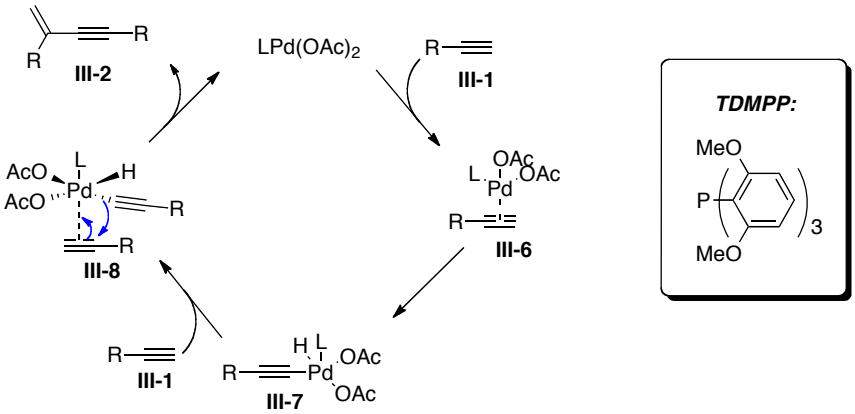


Schéma 87 : Cycle catalytique proposé par Trost *et al.* en 1987

II.3.2.4. Additions d'alcynes vrais sur un acétylène interne activé décrites par Trost et al.

L'année suivante, ils ont compilé leurs résultats obtenus jusque-là et par le biais de nouveaux exemples, ont tenté de comprendre la régiosélectivité de cette addition.[157] Ils ont étendu le champ d'application de l'addition d'un alcyne vrai **III-1** sur un alcyne interne portant un groupement électroattracteur **III-9**, dans les conditions développées précédemment (Schéma 88). Il est désormais possible d'effectuer cette réaction sur des alcynes portant différents groupements fonctionnels : R^1 = TMS, Ph, CH_2OH, $(CH_3O_2C)_2CHCH_2$, *n*-Bu, CH_2OTBS ; EWG = CO_2Me, SO_2Ph, COMe ; R^2 = Me, Ph, *n*-Hex. La régiosélectivité de l'attaque s'effectue toujours en β du groupement activant. Les rendements sont compris entre 67 et 95 %. Seul dans le cas où l'alcyne vrai comporte une sulfone en position propargylique et où le groupement activant sur l'acétylène interne est aussi une sulfone, le rendement chute à 11 %.

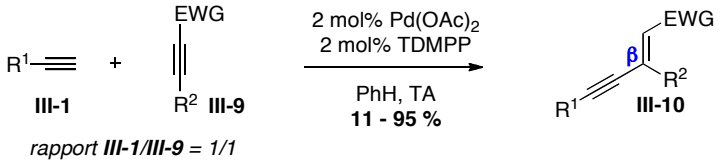


Schéma 88 : Réaction d'addition d'un alcyne vrai sur un acétylène interne activé par l'équipe de Trost

Aucune tentative d'alcynylation sur un alcyne accepteur vrai **III-9** (R^2 = H) n'a été effectuée, à cause de la forte réactivité de ce proton acétylénique. C'est pourquoi des essais ont été réalisés sur un accepteur silylé R^2 = $SiMe_2Ph$ **III-11a**, en tant que substitut du proton (Schéma 89).

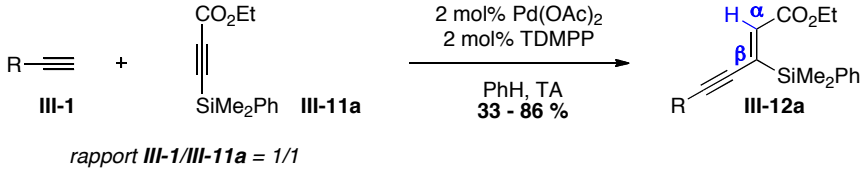


Schéma 89 : Substitut du proton par un groupement silylé pour la réaction de Straus

La réaction a exigé une étude d'optimisation préalable, sur les charges de catalyseur, le rapport stoechiométrique donneur **III-1**/accepteur **III-11a**, la température de la réaction ou encore la concentration des substrats. Les auteurs ont finalement décrit qu'elle mène à l'ényne **III-12a** avec une attaque du donneur **III-1** en β de l'ester et les substituants esters et alcyne en *anti* de la double liaison. Les rendements sont compris entre 33 et 86 % pour des groupements R = Ph, $(CH_3O_2C)_2CHCH_2$, $OHCCH_2CH_2CH_2$ ou encore $AcOCH_2CH_2$. Trost *et al.* ont par la suite publié une

[157] Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Ruhter, G., ibid.**1997,** *119*.

correction de cette étude sur les alcynes internes silylés **III-11a** : l'alcyne donneur **III-1** a attaqué en fait en α de l'ester. Nous reviendrons sur ce point par la suite.[168]

Plusieurs mécanismes sont ensuite discutés, les auteurs sont revenus sur l'implication éventuelle d'un Pd^{IV}. Ils n'ont pas vraiment pu trancher entre ce premier mécanisme et un second passant par un Pd^{0}/Pd^{II}, puisque des preuves des deux possibilités ont été amenées. Parmi les réactions tests réalisées, ils ont étudié la dimérisation de diéthylpropargylmalonate **III-1** en présence de palladium (0) (Schéma 90) :

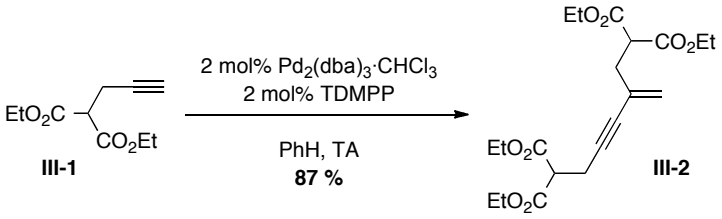


Schéma 90 : Dimérisation du diéthylpropargylmalonate III-1

Après 19 heures de réaction à température ambiante, la conversion ne s'élevait qu'à 50 %. Après 27,5 h, elle s'élevait à 65 % et de l'allyl acétate a été ajouté afin de générer le Pd^{II}. Après 17 heures supplémentaires de réaction à TA, la conversion s'élevait à 87 % et à 94 % au bout de 23,5 heures supplémentaires. Par ailleurs, l'hypothèse du rôle d'un Pd^{IV} serait justifiée par la stabilisation du métal par la phosphine TDMPP très riche en électrons. Toutefois, la conclusion irrévocable qui permet de justifier la régiosélectivité de l'addition est l'implication simultanée des effets stériques et électroniques. Au cours de la dimérisation, lorsqu'un alcyne **III-1** réagit avec lui-même, l'espèce palladée va plutôt se fixer sur le carbone le moins substitué : c'est dans cette configuration que la liaison C-Pd est la plus stable et permet moins de gênes stériques (Figure 37, **III-13a** > **III-13b**). Pour les mêmes raisons, lors de l'addition d'un alcyne terminal riche en électrons sur un alcyne interne portant un groupement électroattracteur, le palladium va se placer préférentiellement en α de celui-ci (Figure 37, **III-14a** > **III-14b**).

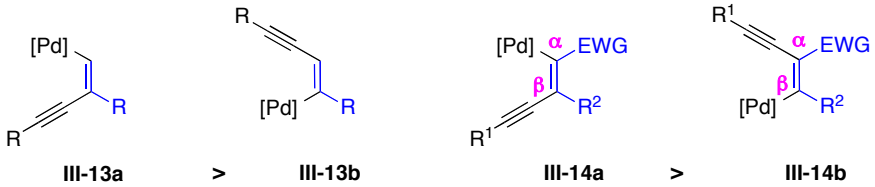


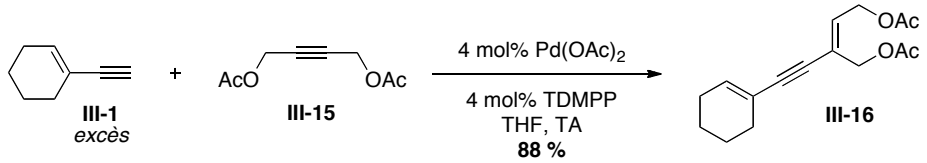
Figure 37 : Régiosélectivité de l'addition d'alcyne sur un acétylène activé

II.3.2.5. Addition d'alcynes vrais sur des alcools ou ethers en position propargylique, par Trost et al.

Quelques mois plus tard, le même groupe a étudié l'influence du groupement électroattracteur sur l'alcyne interne.[169] Le but était de voir si en l'absence d'un tel groupement activant, l'addition s'effectue sur un nouveau pseudo-accepteur, ou si l'ényne donneur dimérise seul. Des alcynes terminaux non activé **III-1** ont donc été additionnés sur des accepteurs **III-15** où le groupement pseudo-activant est un éther ou alcool. Ainsi, l'objectif était de conclure si l'éther ou l'alcool est un groupement suffisamment activant pour diriger l'attaque du donneur sur l'accepteur et éviter la dimérisation du donneur **III-1** (Tableau 18).

[168] Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Yasukata, T., *Tetrahedron Lett.* **2001,** *42.*
[169] Trost, B. M.; McIntosh, M. C., ibid.**1997,** *38.*

Tableau 18 : Réaction de Straus sur un acétylène symétrique



L'addition de l'éthynylcyclohexène sur l'accepteur **III-15** avec R = Ac a mené à un seul stéréoisomère avec un rendement de 88 %. Les auteurs ont ensuite voulu vérifier que les alcools propargyliques **III-18** (Schéma 91) constituent de bons accepteurs, en réaction avec des énynes **III-17** qui semblent de bons partenaires donneurs. L'addition de l'éthynylcyclohexène sur l'accepteur **III-18** avec R^4 = *i*-C_3H_7 a mené à un mélange des diénynes correspondants dans un rapport **III-19a**/**III-19b** = 6,7/1 avec un rendement de 81 %. Lorsque R^1 = H, R^2 = R^3 = Me, **III-17** est additionné sur le même accepteur **III-18** avec R^4 = *i*-C_3H_7 un rendement de 60 % du diényne attendu **III-19a** est obtenu, le composé **III-19b** n'est pas détecté.

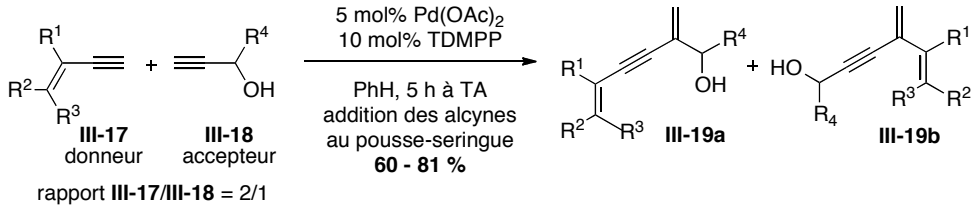


Schéma 91 : Réaction d'addition d'un alcyne interne sur un alcool propargylique substitué

Enfin, lorsque ce même donneur **III-17** (R^1 = H, R^2 = R^3 = Me) est additionné sur un accepteur **III-18** avec R^4 = C≡C$(CH_2)_8CH_3$, l'addition s'effectue de manière tout à fait régiosélective, malgré la présence de deux fonctions alcynes sur l'accepteur **III-18**. Le diényne **III-19a** est isolé avec un rendement de 75 %. Dans ces deux derniers cas, il faut utiliser un rapport Pd/ligand est dans ce cas de 1/1.

En conclusion, un alcool en position propargylique peut représenter un groupement suffisamment activant pour diriger l'attaque de l'éthynylcyclohexène sur l'alcyne interne symétrique **III-15**. De plus, 3 exemples d'addition d'énynes donneurs sur des alcynes vrais comportant un alcool en position propargylique ont également été reportés.

II.3.2.6. Formation d'ènediynes par Saigo et al.

De manière pratiquement simultanée, l'équipe de Saigo a isolé un ènediyne en tant que produit secondaire d'une réaction impliquant un excès de TMS-éthyne, au cours de leurs travaux sur la chimie des cyclopropanes (Schéma 92).[170]

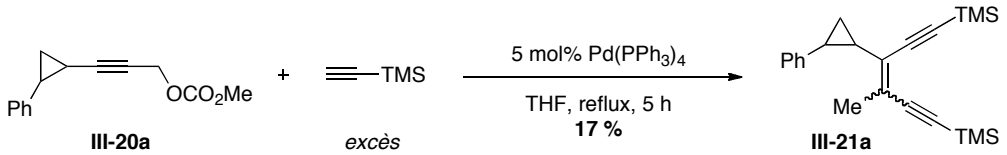
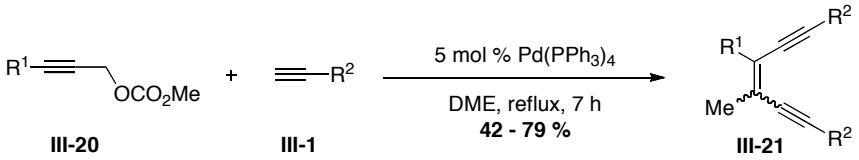


Schéma 92 : Réaction de Straus par l'équipe de Saigo, formation d'un ènediyne

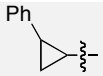
Après optimisation des conditions réactionnelles, le champ d'étude a été étendu à d'autres substrats (Tableau 19) :

[170] Hayashi, M.; Saigo, K., ibid.

Tableau 19 : Formation de différents ènediynes par réaction de Straus



*rapport **III-20/III-1** = 1/3*

Entrée	R^1	R^2	Rendement isolé (%)	Rapport *E*/*Z*
1		TMS	54	82/18
2	Me	Ph	57	54/48
3	Et	Ph	79	56/44
4		Bu	74	53/47
5		TMS	48	58/42
6		CH_2OTHP	42	40/60

Les rendements ne s'élèvent pas à plus de 79 % (Entrée 3) avec des régiosélectivités médiocres, comprises entre 53/47 (Entrée 4) et 82/18 (Entrée 1).

Un ènediyne mixte **III-27** a également été synthétisé, faisant intervenir trois groupements acétyléniques différents, R^1, R^2 et R^3. Un deuxième alcyne vrai **III-1b** est simplement ajouté au bout d'1,5 heure dans le milieu réactionnel contenant déjà le premier alcyne vrai **III-1a** et le carbonate **III-20**. Le mécanisme réactionnel postulé est le suivant (Schéma 93) :

Dans le cycle catalytique **I**, le carbonate **III-20** réagit avec le palladium pour former l'allènepalladium **III-22**, par élimination du groupement carbonate. L'insertion du palladium dans la liaison C-H de l'alcyne **III-1a** conduit au complexe allenylpalladium acétylénique **III-23**. En hydrolysant la réaction au bout d'1,5 heure seulement, l'intermédiaire allényne **III-24** a été isolé. Dans le cycle **II**, le palladium réalise une insertion oxydante dans la liaison C-H de l'alcyne **III-1b**. Puis s'effectue une carbopalladation avec l'allènyne **III-24** qui conduit au complexe π–allylique **III-26**. C'est d'ici que proviendrait la faible régiosélectivité constatée dans le Tableau 19. Si l'encombrement stérique entre le palladium et le groupement R^1 est faible, les deux oléfines possibles peuvent être formées. L'ènediyne mixte **III-27** est ensuite libéré.

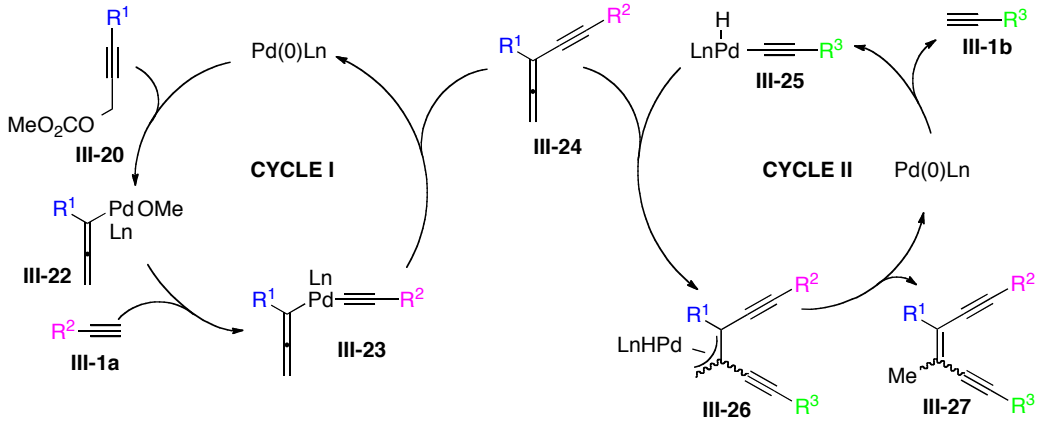


Schéma 93 : Cycle catalytique de la formation des ènediynes

II.3.2.7. Synthèse de cis-énynes par Trost et al.

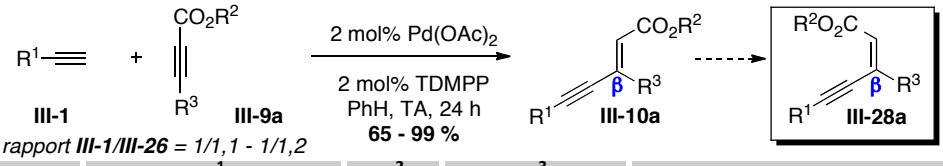
En 1998, Trost et son équipe s'intéressèrent à la préparation d'énynes **III-28a** avec l'ester et l'alcyne en position *cis* de la double liaison (Tableau 20).[171] Dans cette configuration, les *cis*-énynes **III-28a** souhaités représentent des précurseurs d'ènediynes, dont les propriétés anticancéreuses sont

[171] Trost, B. M.; Hachiya, I.; McIntosh, M. C., ibid.**1998,** *39*.

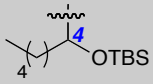
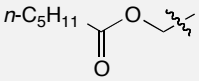
largement connues.[199,172] La stratégie adoptée était d'utiliser les méthodologies développées jusqu'alors pour préparer des énynes **III-10a** et d'effectuer une isomérisation ultérieure de l'oléfine pour former **III-28a**. Les alcynes accepteurs utilisés étaient des ynoates substitués **III-9a**, la présence de l'ester permettant d'éviter complètement l'homocouplage de l'alcyne vrai **III-1**. L'addition sur un alcyne interne activé **III-9a** a fourni des rendements compris entre 65 et 99 % pour différents R^1 et R^3 (Entrée 1-7). Un rendement de 85 % en ényne **III-10a** a été isolé lorsque le donneur **III-9a** porte un ester en bout de chaîne (Entrée 9). Là encore, un seul régioisomère **III-10a** a été isolé, correspondant à l'addition de l'alcyne donneur **III-1** en β de l'ester.

Toutefois, pour l'exemple indiqué dans l'entrée 8, un mélange des énynes α et β a été isolé. L'ényne α peut être obtenu de façon majoritaire en jouant sur l'encombrement stérique de la position acétylénique ***4*** de l'accepteur **III-9a** (Entrée 8).

Tableau 20 : Synthèse d'énynes III-10a avec attaque en β avant isomérisation en III-28a



*rapport **III-1/III-26** = 1/1,1 - 1/1,2*

Entrée	R^1	R^2	R^3	Rendement isolé III-28a (%)
1		Me	$SiMe_2Ph$	89
2		Et		99
3		*t*-Bu		65
4		Et	CH_2OTHP	85
5			CH_2OTBS	88
6	TMS		$SiMe_2Ph$	70
7	$MeO_2C(CH_2)_8$	Me	CH_2OTBS	88
8				Mélange de régioisomères
9		Et	CH_2OTHP	85

L'isomérisation **III-10a/III-28a** est ensuite obtenue en faisant réagir le composé souhaité avec 1 mol% de radical diphényl disélénide, dans le benzène à température ambiante (Schéma 94). Toutefois, un mélange des deux isomères est isolé, avec comme meilleure conversion **III-10a/III-28a** = 1/20,7.

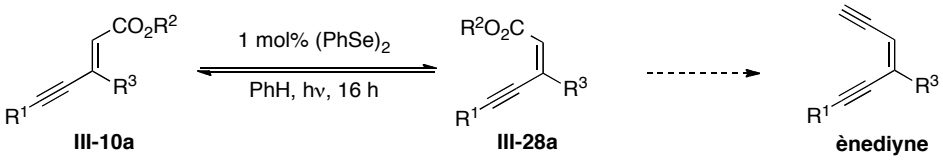


Schéma 94 : Isomérisation de l'ényne par action de $(PhSe)_2$

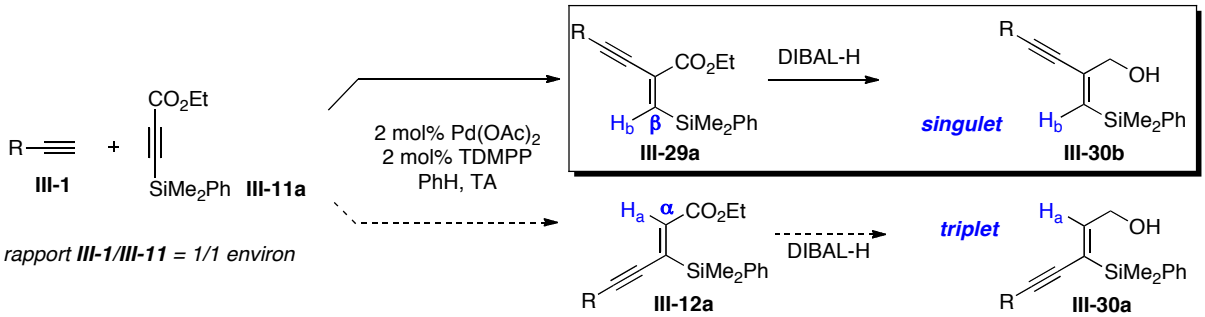
II.3.2.8. Contrôle de la régiosélectivité de la réaction de Straus sur des alcynes silylés par Trost et al.

La possibilité d'orienter la régiosélectivité de l'addition représentait un certain challenge que le groupe de Trost s'est proposé de relever.[168] Ils ont ainsi réexaminé les différents facteurs influençant cette sélectivité et ont reconsidéré les structures attribuées dans leurs précédents travaux.[157] Une nouvelle série d'additions de différents alcynes donneurs **III-1** sur des alcynes internes activés

[172] Maier, M. E., *Synlett* **1995**; Grissom, J. W.; Gunawardena, G. U.; Klingberg, D.; Huang, D. H., *Tetrahedron* **1996,** *52*; Wang, K. K., *Chem. Rev.* **1996,** *96*.
[168] Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Yasukata, T., *Tetrahedron Lett.* **2001,** *42*.
[157] Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Ruhter, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1997,** *119*.

portant un groupement silylé **III-11a** a été effectuée. Afin de s'assurer de la configuration de l'ényne, l'ester a été réduit à chaque fois en alcool **III-30a** (ou **III-30b**), ce qui a permis de lever les derniers doutes. Le proton vinylique H_b est alors apparu en tant que singulet sur le spectre RMN du proton à 6,25 ppm (Tableau 21). Dans le cas d'une addition en β, le signal du proton H_a aurait été un triplet. De plus, le déplacement chimique de H_b dans **III-29a** correspond bien à celui d'un proton en β d'un ester (6,81 – 7,08 ppm), contrairement à un proton en α dont le déplacement serait plutôt autour de 6.2 ppm.

Tableau 21 : Vérification de la régiosélectivité de l'attaque sur des acétylènes silylés



Entrées	R	Rendement isolé III-29a (%)	*d* H_a (ppm)
1	Ph	86	7,09
2	$(CH_3O_2C)_2CHCH_2$	66	6,88
3	$CHO(CH_2)_3$	73	6,88
4	$AcOCHCH_2$	48	6,90
5		99	6,88
6		93	6,81

En ce qui concerne le mécanisme, les deux intermédiaires réactionnels possibles sont représentés sur la Figure 38. Deux explications sont avancées : l'une stérique et l'autre électronique. D'une part, la nouvelle liaison C-C se forme du côté le moins encombré stériquement, or le silicium triplement substitué possède une structure géométrique très encombrante. Dans ce cas, le passage par l'état de transition **III-32** sera préféré avec la nouvelle liaison C-C en α de l'ester. D'autre part, le silicium stabilise la liaison C-Pd, qui favorise la position du palladium en α du silicium et ainsi l'attaque de l'alcyne en α de l'ester, d'où un passage préférentiel par **III-32** également.

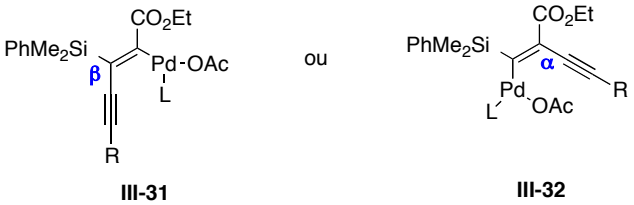


Figure 38 : Deux intermédiaires possibles du mécanisme réactionnel

Ainsi, les conclusions et le contenu de l'article publié en 1997 sont corrigés. Les déplacements chimiques des protons vinyliques décrits alors étaient en effet compris entre 6,88 et 7,09 ppm. Toutefois, les auteurs n'ont pas mentionné l'article de 1998 concernant l'isomérisation de la double liaison de **III-12a** par action de $(PhSe)_2$, dans lequel l'on peut vraisemblablement penser que l'addition de l'alcyne s'effectue également en α de la fonction ester.

Ils ont également vérifié leur hypothèse sur des alcynes internes portant des groupements plus ou moins encombrés en position ***4*** **III-9d** (Tableau 22). Les conditions habituelles ont été employées en présence d'un alcyne **III-1d** qui s'était révélé auparavant comme un donneur performant.

Tableau 22 : Orientation de la régiosélectivité de l'attaque en fonction du résidu R et de n

*rapport **III-1d/III-9d** = 1/1 environ*

Entrée	R	n	Résultat
1	Ac	1	71 % de β
2	THP	2	α majoritaire, β minoritaire
3	H	2	β majoritaire

En l'absence de tout effet particulier, le métal se place en α du groupement électroattracteur (Figure 38, intermédiaire **III-31**, Tableau 22, entrée 1 et 3). Si l'ynoate **III-9d** est substitué par un groupement très encombrant, alors c'est plutôt le métal qui va se placer en β de l'ester et la liaison C-C se formera en α de celui-ci. (Entrée 2, Tableau 22; intermédiaire **III-32**, Figure 38). Ici, l'explication est donc simplement stérique. Les rendements en énynenoate **III-33d** (ou **III-10d**) ne sont pas disponibles car d'autres réactions ont été effectuées à la suite de la réaction de Straus : soit la réduction de l'ester en alcool primaire, soit la cyclisation spontanée menant à la lactone correspondante **III-34** (Schéma 95) :

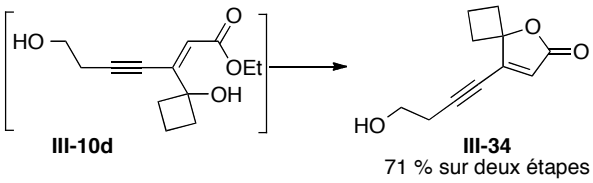


Schéma 95 : Lactonisation spontanée en III-34 sur l'ényne formé III-10d

Enfin, les auteurs ont avancé une explication supplémentaire de l'addition en α. Si l'alcynylation s'effectue par une réaction d'hydropalladation plutôt qu'une carbopalladation, le palladium se place effectivement en α de l'ester et après élimination réductrice, c'est l'ényne **III-36** qui est obtenu (Schéma 96). Cette hypothèse pourrait se substituer aux autres, mais les auteurs la jugent moins vraisemblable.

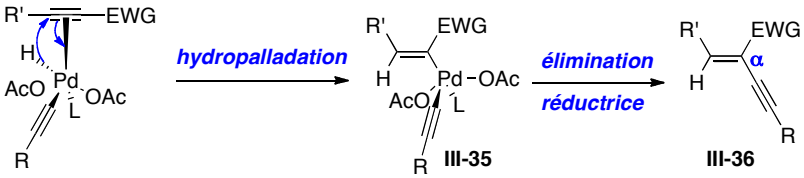
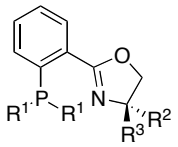


Schéma 96 : Passage par une hydropalladation

II.3.2.9. Réaction de Straus étudiée par le groupe de Pfaltz

En 2000, le groupe de Pfaltz a également publié des travaux sur l'addition d'alcynes catalysée par du palladium acétate, mais en présence de phosphines différentes, les phosphinooxazolines **III-37** (Figure 39).[173]

[173] Lucking, U.; Pfaltz, A., *Synlett* **2000**.

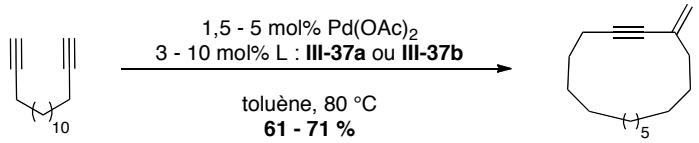


III-37a R^1 = Ph, R^2 = *t*-Bu, R^3 = H
III-37b R^1 = Ph, R^2 = Me, R^3 = Me
III-37c R^1 = Ph, R^2 = Ph, R^3 = Me

Figure 39 : Les phosphinooxazolines III-37 utilisées par Pfaltz *et al.*

Ces ligands ont largement montré leur efficacité en catalyse asymétrique jusque-là. Ils permettent ici d'effectuer la dimérisation de l'octyne avec dans des conditions attrayantes : des charges de catalyseur faibles (jusqu'à 0,04 % molaire) avec un rapport Pd/L = 1/2, en une dizaine d'heures à reflux de divers solvant tels que le THF, le benzène, le toluène et même sans solvant. La même charge de phosphine utilisée par l'équipe de Trost, la TDMPP, ne permet pas à la réaction de se produire dans ces conditions.

Cette phosphine **III-37** permet également d'effectuer des macrocyclisations, toujours par addition intramoléculaire d'alcynes **III-**37 (Schéma 97). Les rendements sont compris entre 61 et 71 %, suivant les charges de catalyseurs utilisées (Figure 39, **III-37a** et **III-37b**).

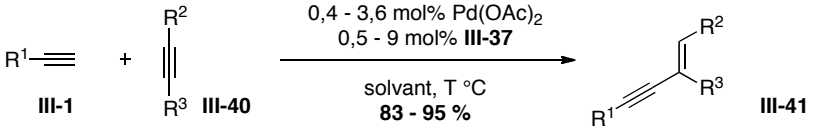


III-38 **III-39**

Schéma 97 : Macrocyclisation utilisant la réaction de Straus

Ces conditions ont ensuite été utilisées pour réaliser des additions d'alcynes vrais **III-1** sur des alcynes internes activés **III-40** (Tableau 23). Elles sont également efficaces sur des diynes (Entrées 6, 7).

Tableau 23 : Réaction de Straus par l'équipe de Pfaltz

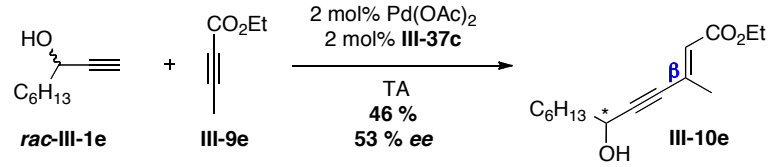


*rapport **III-1/III-40** = 1/1*

Entrée	R^1	R^2	R^3	III-37	Rapport L/[Pd]	Solvant	T °C	Rendement Isolé (%)
1	*n*-Hex	CO_2Me	Me	III-37a	2,1 : 1	PhMe	60	83
2					2,2 : 1	-	60	84
3	TMS	CO_2Et			1,2 : 1	-	40	88
4	Ph				1,3 : 1	-	10	85
5	$CH_2N(Et)_2$				1,4 : 1	-	20	95
6	*n*-Hex	Ph	Ph	III-37b	2,4 : 1	PhMe	80	84
7		$C(Me)_2OH$	OH		2,4 : 1	PhMe	80	86

Les charges de catalyseurs pour les réactions sans solvant sont de 0,4 à 0,9 % molaire, tandis que dans le toluène, elles sont situées entre 2,3 et 3,6 % molaire.

D'autre part, en utilisant le ligand chiral **III-37c**, le groupe de Pfaltz est parvenu à réaliser la première addition énantiosélective d'un alcyne vrai en mélange racémique **III-1e** sur un alcyne interne **III-9a**. L'un des énantiomères réagit plus vite que l'autre et l'excès énantiomérique s'élève à 53 % (Schéma 98). Le régioisomère **III-10e** est le seul obtenu.



*rapport **rac-III-1e/III-9e** = 2,2/1*

Schéma 98 : Synthèse d'énynes chirales par utilisation de la phosphinooxazoline III-37c

D'autres réactions ont été effectuées au départ de substrats différents en présence de la phosphine chirale **III-37a** et ont mené à des excès énantiomériques jusqu'à 85 % mais dans ce cas la régiosélectivité est perdue et un mélange des isomères α/β = 1/1 est obtenu.

II.3.2.10. Synthèses d'ényne tête-à-queue par le groupe de Nolan

Nolan *et al.* ont également réalisé des dimérisations d'alcyne vrais **III-1** et ont obtenu préférentiellement des énynes tête-à-queue **III-2** par catalyse au palladium (Schéma 99).[174] Les ligands utilisés sont des carbènes *N*-hétérocycliques (*NHC*). Les régiosélectivités sont médiocres : les énynes **III-2/III-42/III-43** sont obtenus dans des rapports compris entre 52/44/4 et 89/11/0 pour différents groupements R aromatiques et aliphatiques, plus ou moins encombrés.

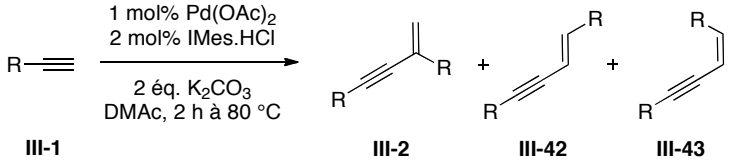
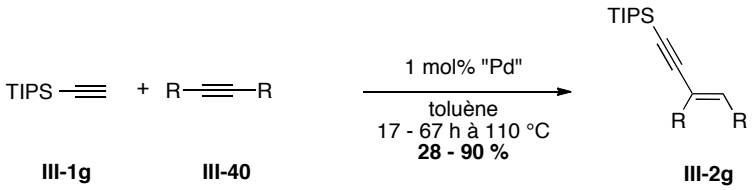


Schéma 99 : Régiosélectivité en faveur des énynes tête-à-queue III-2

II.3.2.11. Réaction de Straus sur des alcynes non activés par l'équipe de Tsukada et Inoue

L'équipe de Tsukada et Inoue a étudié exclusivement l'addition d'un alcyne donneur silylé, le triisopropylsilylacétylène (TIPSA) **III-1g** sur des alcynes internes symétriques non activés **III-40**.[175] Ils utilisent pour cela des complexes de palladium binucléaires avec des N,N'-bis[2-(diphenylphosphino)phenyl]amidinate (DPFAM) en tant que ligand, qui leur permettent même d'additionner le TIPSA sur des alcynes vrais (Schéma 100) :



*rapport **III-1g/III-40** = 1/1*

Schéma 100 : Addition d'un alcyne vrai sur un acétylène non activé par Tsukada et Inoue *et al.*

Pour les additions sur les alcynes internes symétriques, les rendements sont compris entre 86 et 90 % pour R = Et, *n*-Pr. Ils sont moins élevés lorsque les alcynes accepteurs sont vrais, ils sont compris entre 28 et 65 % pour les alcynes aliphatiques suivants : R^1 = *n*-Hex, *n*-Pent, *t*-Bu et une fonction alcool, $R^1 = (CH_2)_4OH$.

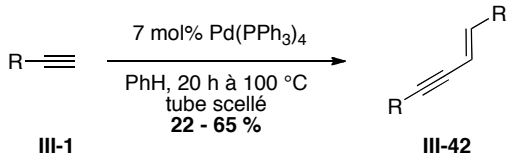
[174] Nolan, S. P.; Yang, C. L., *J. Org. Chem.* **2002,** *67*.
[175] Tsukada, N.; Ninomiya, S.; Aoyama, Y.; Inoue, Y., *Org. Lett.* **2007,** *9*.

I.1.2. Régioisomères tête-à-tête

II.3.2.12. Dimérisation d'alcynes par le groupe d'Ishikawa

Le premier groupe ayant mis au point la préparation d'énynes tête-à-tête **III-42** par catalyse au palladium est celui d'Ishikawa (Tableau 24).[176] Les produits sont tous obtenus sous forme d'uniques régioisomères de configuration *E* par dimérisation d'alcyne vrai silylés **III-1**.

Tableau 24 : Dimérisation d'alcynes par l'équipe d'Ishikawa



Entrée	R	Rendement isolé (%)
1	$Me_3SiSi(Ph)Me$	65
2	Me_2PhSi	50
3	$MePh_2Si$	62
4	Me_3Si	3

La volatilité des produits formés explique les rendements modestes. Les auteurs ont invoqué un état de transition similaire à **III-31** de la Figure 38 où le Pd se place en α du silicium. Ces résultats sont par conséquent en accord avec ceux rapportés dans la partie I.1.1.

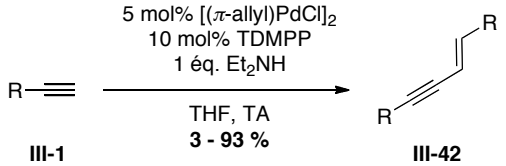
Les auteurs ont remarqué que si le résidu R ne comporte pas de groupement phényle, les rendements sont beaucoup moins élevés (Entrée 4). Donc, d'une part l'attaque de l'alcyne en α est justifiée par la stabilisation de la liaison C-Pd par le Si ; d'autre part, l'encombrement stérique ralentit la réactivité du processus.

II.3.2.13. Réaction de Straus étudiée par le groupe de Gevorgyan

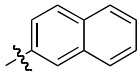
C'est plus de 10 ans plus tard que l'équipe de Gevorgyan a mis au point une nouvelle voie de synthèse d'énynes tête-à-tête **III-42** par catalyse au palladium en présence de TDMPP.[165] Ils ont tout d'abord remarqué que la dimérisation du phénylacétylène en présence de $Pd_2dba_3{\cdot}CHCl_3$/TDMPP (1/5) produit un mélange des énynes tête-à-queue **III-2** et tête-à-tête **III-42**. La meilleure proportion en ényne tête-à-tête **III-42** a été obtenue en engageant le catalyseur et sa phosphine dans un rapport Pd/P : 1/5. Toutefois, ces conditions n'ont pas permis d'étendre le champ d'application de cette réaction. C'est le système $[(\pi\text{-allyl})PdCl]_2$/TDMPP (1/5) qui a permis d'isoler les énynes tête-à-tête avec les meilleurs régiosélectivités et des rendement pouvant atteindre 93 % (Tableau 25). Ces excès de phosphine semblent nécessaires à maintenir le milieu basique et peuvent être diminué en ajoutant 1 équivalent d'amine. Ceci a permis d'utiliser les catalyseurs dans un rapport Pd/P : 1/2.

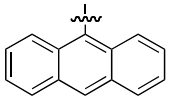
[176] Ishikawa, M.; Ohshita, J.; Ito, Y.; Minato, A., *J. Organomet. Chem.* **1988,** *346.*

Tableau 25 : Dimérisation d'alcynes par l'équipe de Gevorgyan



Entrée	R	Temps (h)	Rendement isolé (%)
1	Ph	2	70
2	4-MeC_6H_4	4	86
3	4-$MeOC_6H_4$	3	57
4	4-NCC_6H_4	1,5	91
5	4-$F_3CC_6H_4$	2	93
6	1-naphthyl	16	80
7	2-naphthyl	1,5	79
8	9-anthryl	24[a]	13[b]
9	*n*-nonyl (C_9H_{19})	20	3[c]

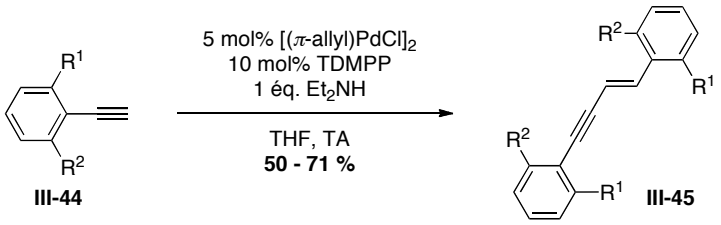

2-naphtyl


9-anthryl

[a] : La réaction a été chauffée à 60 °C ; [b] : 13 % du produit tête-à-queue a aussi été formé ; [c] : Rendement déterminé par analyse RMN. Il restait 30 % de substrat et 20 % du produit tête-à-queue se forme également.

Par ailleurs, si le groupement aryle ne possède pas de proton en position *ortho* ou si le substituant de l'alcyne est aliphatique, les rendements sont moins élevés (Entrées 8, 9). Ils émettent alors l'hypothèse que ce proton en *ortho* est nécessaire à la réaction. Afin de valider cette hypothèse, une série d'alcynes aromatiques **III-44** avec différents substituants en *ortho* a donc été soumise aux mêmes conditions de dimérisation (Tableau 26). Par rapport à la dimérisation du phényacétylène, où un rendement de 70 % de l'ényne **III-45a** est obtenu (Entrée 1), le rendement diminue à 50 % lorsqu'un substituant méthyle se situe en position *ortho* (Entrée 2). Par ailleurs, lorsque les deux positions en *ortho* sont substituées par des méthyles, la réaction ne conduit pas au produit de couplage (Entrée 3). Les mêmes conclusions sont reportées lorsqu'il s'agit d'un substituant fluor (Entrées 4 et 5). D'une manière identique, aucun produit ne se forme lorsque ce sont des méthoxyles qui substituent la position *ortho* (Entrée 6).

Tableau 26 : Essai de dimérisation d'alcyne aromatiques substitués en *ortho*



Entrée	R^1	R^2	Temps (h)	Rendement isolé (%)
1	H	H	2	70[a]
2	Me	H	48	50[b]
3	Me	Me	36	nd[c]
4	F	H	2	71
5	F	F	24	nd[c]
6	OMe	OMe	24	nd[c]

[a] : résultat obtenu précédemment ; [b] : Rendement déterminé par RMN, 17 % de produit tête-à-queue a aussi été isolé ; [c] : des analyses par GC/MS ont permis de déterminer que des traces de produits isomères de dimérisation étaient présentes.

Cette étude a clairement montré que la présence d'interactions agostiques entre le palladium et la liaison *o*-C-H favorise la formation de l'ényne tête-à-tête **III-45**. Ce type d'interaction liante faible est généralement établie entre un métal de transition et une liaison C-H, si bien qu'il y a formation d'un centre à trois atomes partageant deux électrons (Figure 40).

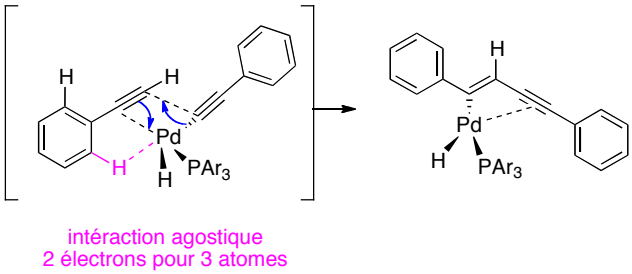


Figure 40 : Interactions agostiques

La liaison C-H joue le rôle d'un ligand supplémentaire, ainsi la structure moléculaire et électronique est affectée et la réactivité de la molécule est renforcée.[177] L'intermédiaire réactionnel représenté sur la Figure 40 permet d'expliquer cette régiosélectivité.

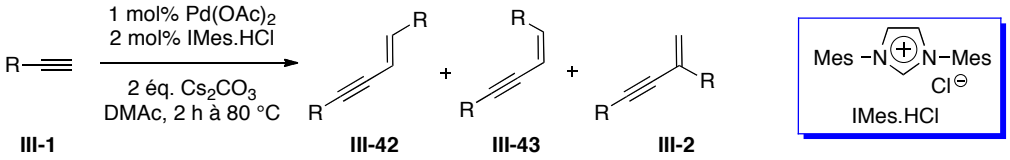
II.3.2.14. Réaction de Straus étudiée par le groupe de Nolan

En 2002, Nolan *et al.* ont mis au point des conditions réactionnelles différentes, menant également à des énynes tête-à-tête **III-42**, substitués par des fonctions aryles, mais aussi vinyliques, aliphatiques etc.[174] Des carbènes *N*-hétérocycliques (*NHC*) ont été utilisés comme ligands du palladium. Les conditions optimisées ont montré une bonne régio- et diastéréosélectivité parmi les trois types

[177] Brookhart, M.; Green, M. L. H., ibid.**1983,** *250.*
[174] Nolan, S. P.; Yang, C. L., *J. Org. Chem.* **2002,** *67.*

d'ényne **III-42**, **III-43** et **III-2** (Tableau 27). En effet, pour divers groupements fonctionnels sur l'alcyne, les rendements sont compris entre 82 et 98 % et le plus bas rapport de régiosélectivité est de 89/3/8 pour les énynes **III-42/III-43/III-2** respectivement (Entrée 8). Cette étude a ainsi montré une bonne sélectivité pour l'ényne tête-à-tête **III-42** de configuration (*E*). La dimérisation est complète en seulement 30 min pour les alcynes aromatiques (Entrée 1, 2). La longueur de la chaîne des alcynes aliphatiques n'influence pas l'efficacité de la réaction (Entrées 4, 6, 8, 9). Les auteurs ont également constaté une bonne régiosélectivité lorsque l'alcyne est stériquement congestionné (Entrées 1, 2, 5, 7).

Tableau 27 : Synthèse d'ényne tête-à-tête III-42 par Nolan *et al.*



Entrée	R	Rapport des énynes III-42/ III-43/III-2[a]	Rendement isolé (%)
1	Ph	97/3/0	98[b,c]
2	Tol	94/6/0	97[c]
3	Me_2NHCH_2	92/1/7	90
4	*n*-Bu	91/3/6	95
5	*t*-Bu	99/1/0	90
6	*n*-C_5H_{11}	90/3/7	84
7	cyclohexène	100/0/0	97
8	*n*-C_8H_{17}	89/3/8	82
9	*n*-$C_{10}H_{21}$	91/3/6	90

[a] Déterminé par GC ; [b] 0,5 mol% $Pd(OAc)_2$, 1 mol% IMes.HCl ; [c] temps de réaction 30 min.

II.3.2.15. Réaction de Straus étudiée par le groupe de Katayama

Enfin, le groupe de Katayama s'est intéressé à la réaction de Straus pour fabriquer des polymères stables thermiquement présentant des propriétés d'émission de la lumière.[203] En s'inspirant des conditions développées par Nolan *et al.*,[174] ils ont pu polymériser un motif di-alcynaryle **III-1g** en motif ényne tête-à-tête de configuration (*E*) **III-42g** avec d'excellents rendements et stéréosélectivités (Schéma 101).

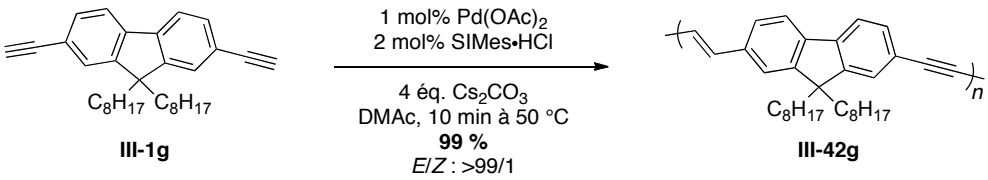


Schéma 101 : Polymérisation d'un motif di-alcynearyle par réaction de Straus

II.3.2.16. Utilisation de complexes mixtes au palladium par Herrmann et al.

L'équipe de Herrmann a mis au point en 2001 un système catalytique utilisant le complexe **III-48** au Pd^{II} substitué par des carbènes *N*-hétérocycliques ainsi que par des triaryl- et trialkylphosphines.[178] Ils ont ainsi utilisé les avantages de chacun des deux types de ligands : la stabilité de la liaison Pd-*NHC* et la labilité des phosphines (Figure 41).

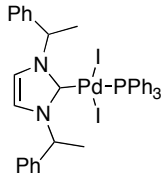


Figure 41 : Le complexe III-48

Cette publication relate de l'efficacité de ces complexes mixtes phosphine-*NHC* de Pd^{II} **III-48** dans une panoplie de réactions telles que des couplages croisés de biaryls dans les conditions de Suzuki-Miyaura et Stille, d'oléfinations de Mizoroki- Heck ou encore dans des dimérisations d'alcynes. C'est lors d'un couplage de Sonogashira entre la 4-bromoanisole et le phénylacétylène que les auteurs ont remarqué une réaction secondaire de dimérisation de l'alcyne vrai qui a formé le diphényldiyne **III-46** en présence d'iodure de cuivre. La même réaction sans cuivre a fourni un mélange des énynes tête-à-tête correspondant **III-42i** et **III-43i**. Lorsque le phénylacétylène **III-1i** est dimérisé en l'absence du bromure d'aryle, la stéréosélectivité est différente. Le diyne **III-46i** est formé en présence de cuivre et c'est l'ényne qui est majoritaire sans ajout d'iodure de cuivre (Schéma 102). Dans ce cas, une régiosélectivité en faveur de l'ényne tête-à-tête de configuration (*E*) **III-42i** est observée : **III-2i/III-42i/III-43i** = 8/76/16.

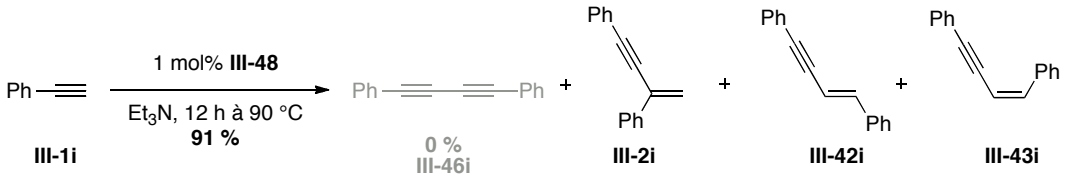
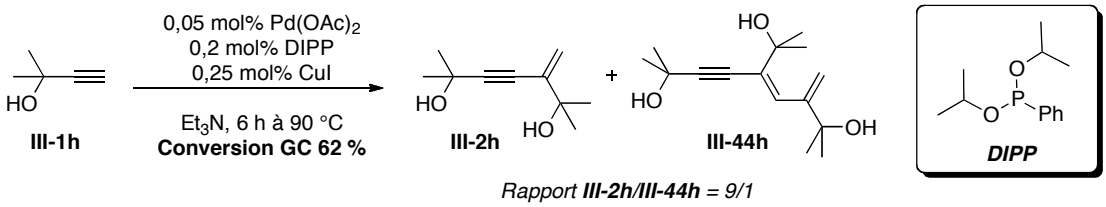


Schéma 102 : Réaction de Straus par Hermann *et al.*

I.2. Co-catalyse au cuivre

I.2.1. Première étude par E. Sabourin

Le premier à s'intéresser à la réaction de Straus en co-catalyse Pd-Cu est E. Sabourin en 1984, avant même les travaux effectués par l'équipe de Trost.[179] Il a démontré que la dimérisation d'un alcool propargylique **III-1h** ne forme pas l'ényne tête-à-queue **III-2h** sans l'un ou l'autre des catalyseurs (Schéma 103). Sans le cuivre, le rapport dimère/trimère tend vers une majorité de trimère **III-44h**.



*Rapport **III-2h/III-44h** = 9/1*

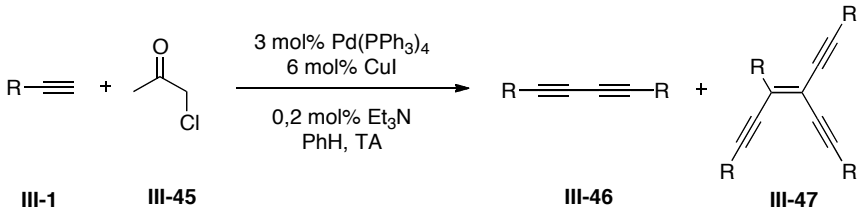
Schéma 103 : Dimérisation en co-catalyse Pd/Cu réalisée par Sabourin en 1984

[178] Herrmann, W. A.; Bohm, V. P. W.; Gstottmayr, C. W. K.; Grosche, M.; Reisinger, C. P.; Weskamp, T., *J. Organomet. Chem.* **2001,** *617*.
[179] Sabourin, E. T., *J. Mol. Catal.* **1984,** *26*.

Le champ d'application est restreint aux alcools propargyliques secondaires ou tertiaires où la conversion GC est comprise entre 53 et 100 % et le rapport dimère **III-2h**/trimère **III-44h** entre 52/48 et 92/8. Le *n*-hexyne et le prop-2-yn-1-ol ne réagissent pas et le phénylacétylène semble polymériser dans ces conditions. Enfin, une réaction de Straus au départ de deux alcynes différents est testée, mais aucune régiosélectivité n'est remarquée, un mélange complexe des quatre différents régioisomères possibles est obtenu.

I.2.2. Co-catalyse au cuivre de la réaction de Straus par Rossi *et al.*

Après les nombreux travaux sur le couplage de Sonogashira, l'équipe de Rossi a cherché à favoriser le couplage de Glaser dans le but de préparer des oligomères d'hétéroarènes mixtes, aux activités biologiques potentielles.[180] La dimérisation s'effectue dans des conditions classiques de couplage entre un alcyne vrai **III-1** et la chloroacétone **III-45**. Le diyne **III-46** est obtenu avec un rendement de 94 % si l'alcyne vrai **III-1** est aromatique tandis qu'un mélange entre le diyne **III-46** et l'ènetriyne **III-47** est obtenu si l'alcyne engagé est aliphatique. Le meilleur rendement en ènetriyne **III-47** s'élève à 51 % pour R = *n*-Hex.

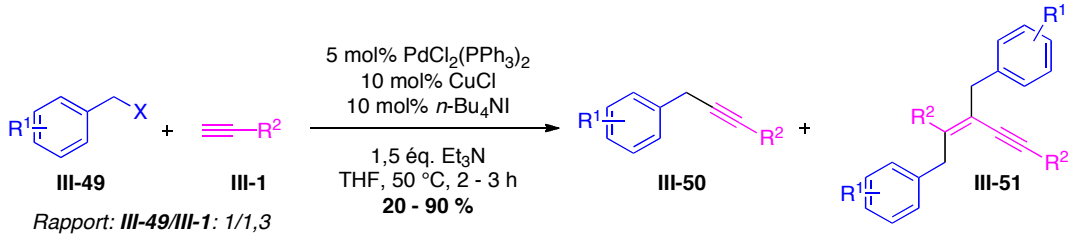


*Rapport **III-1/III-45** : 1/1*

Schéma 104 : Formation de III-46 et de III-47 dans les conditions de Sonogashira

I.2.3. Co-catalyse au cuivre de la réaction de Straus par Alami *et al.*

C'est également en s'intéressant au couplage de Sonogashira que le groupe d'Alami a remarqué une réaction secondaire de dimérisation, mais avec une modification majeure par rapport aux autres réactions définies jusque là : il ne s'agit pas seulement d'une addition d'un alcyne sur un autre, mais le second réactif, l'halogénure de benzyle **III-49** est également impliqué.[181] Cette réaction secondaire implique deux équivalents de chacun des deux réactifs, l'ényne **III-51** est donc construit à partir de quatre unités structurales de départ (Schéma 105).



*Rapport: **III-49/III-1**: 1/1,3*

Schéma 105 : Réaction de Straus entre deux éq. d'alcynes et deux éq. d'halogénure de benzyle

Les rendements de cette réaction sont compris entre 20 et 90 % pour différents groupements sur l'aryle R^1 = H, 4-OMe, 3,4,5-$(MeO)_3$, 4-Cl, 4-NC, 4-F et sur l'alcyne vrai R^2 = Ph, CH_2OH, $(CH_2)_2OH$, C_5H_{11}. Par ailleurs, des chlorures ou des bromures de benzyle **III-49** peuvent être engagés avec succès dans cette réaction. La régiosélectivité de la réaction a également été étudiée : un bromure de benzyle substitué par un groupement acétylénique **III-49j** a été mis en présence de l'alcool

[180] Rossi, R.; Carpita, A.; Bigelli, C., *Tetrahedron Lett.* **1985,** *26.*
[181] Pottier, L. R.; Peyrat, J. F.; Alami, M.; Brion, J. D., *Synlett* **2004**.

propargylique **III-1j** et l'addition a préférentiellement lieu sur l'alcyne vrai plutôt que sur la triple liaison interne (Schéma 106).

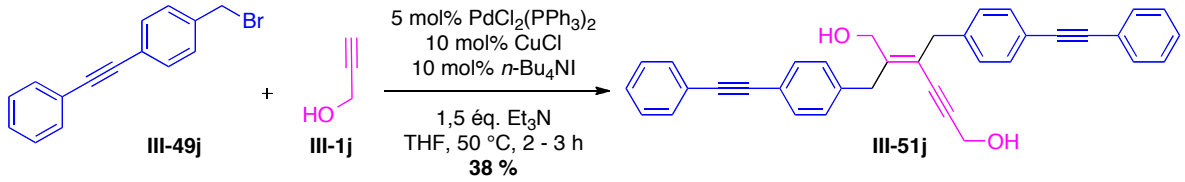


Schéma 106 : Réaction entre l'alcool propargylique III-1j et le bromure de benzyle III-49j

Les auteurs justifient le mécanisme par une cascade Sonogashira/carbopalladation/Sonogashira (Schéma 107) : le premier couplage de Sonogashira permet de former l'alcyne désiré initialement **III-50**. Celui-ci est libéré dans le milieu par le cycle catalytique **B** d'un couplage de Sonogashira classique. Puis la carbopalladation s'effectue pour introduire la deuxième unité benzylique et former l'intermédiaire **III-52**. Enfin, le deuxième couplage de Sonogashira permet de conduire à l'ényne **III-51**.

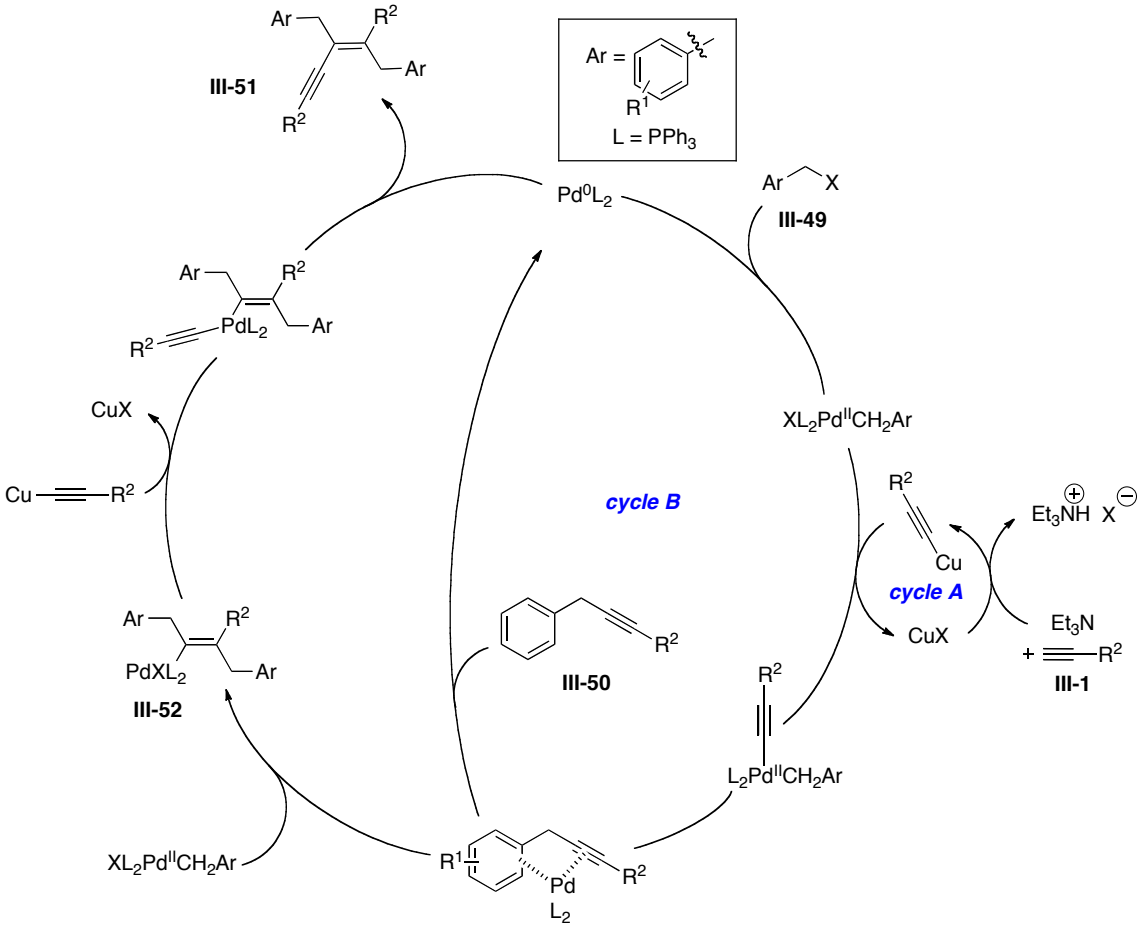


Schéma 107 : Mécanisme postulé par Alami *et al.*

I.2.4. Co-catalyse au cuivre de la réaction de Straus par Wu *et al.*

Récemment, le groupe de Wu a publié une méthodologie de trimérisation d'alcynes vrais.[182] L'étape d'optimisation a permis de déterminer les conditions les plus favorables à la formation du trimère **III-44i** (Schéma 108). Le mélange de solvants CH_3CN/Et_3N semble nécessaire pour former le trimère **III-44i** aux dépens de l'ényne tête-à-tête **III-42i** et de l'ényne tête-à-queue **III-2i**.

[182] Wu, Y. T.; Lin, W. C.; Liu, C. J.; Wu, C. Y., *Adv. Synth. & Catal.* **2008,** *350.*

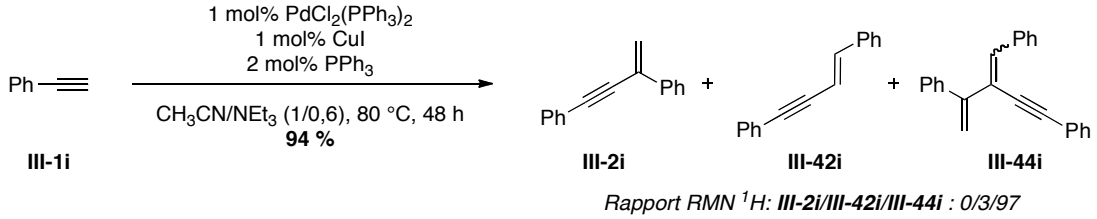


Schéma 108 : Dimérisation et trimérisation d'alcynes vrais par l'équipe de Wu

Le champ d'étude de la réaction a ensuite été étendu à d'autres alcynes aromatiques **III-1** portant des substituants de différente nature (OMe, F, NMe_2, CO_2Me) en différentes positions -*ortho*, -*meta*, -*para*. Les rendements sont compris entre 23 et 87 %. La réaction a lieu également avec des groupements inductifs donneurs (Me, *t*-Bu) avec des rendements entre 60 et 80 %. Enfin, des alcynes portant des groupements aromatiques plus encombrés tels que des biaryls, des naphtalènes ou des anthracènes ont été engagés dans la synthèse. Les rendements en trimères correspondants **III-44** s'élèvent jusqu'à 83 %. En ce qui concerne la stéréochimie des oléfines obtenues, la plupart du temps c'est l'alcène de configuration *Z* qui est obtenu. Lorsque les deux alcènes sont obtenus, le rapport est au minimum 55/45 (*E*/*Z*) dans le cas où le phényle est imposant géométriquement (R = 2-MePh). Sinon il est compris entre 12/88 et 5/95 (*E*/*Z*).

D'autres observations ont permis aux auteurs de formuler des hypothèses sur le mécanisme. D'une part, certains alcynes **III-1** n'ont pas fourni le trimère attendu : le triméthylsilyléthyne, le 1-hexyne, le 3,3-diméthyl-1-butyne et le 1-éthynylcyclohexène. D'autre part, dans cette réaction et contrairement à toutes les dimérisations étudiées jusqu'ici, l'ényne formé **III-2i** réagit de nouveau avec un nouvel équivalent d'alcyne **III-1i**. Ainsi, le mécanisme composé de deux cycles catalytiques **I** et **II** est décrit dans les Schéma 109 et Schéma 110 :

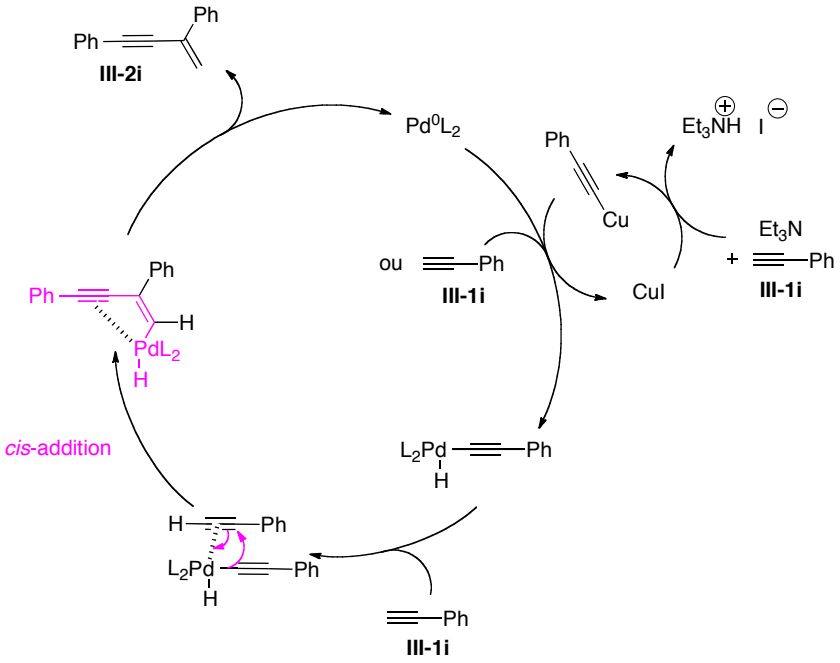


Schéma 109 : Cycle I du mécanisme postulé par Wu *et al.*

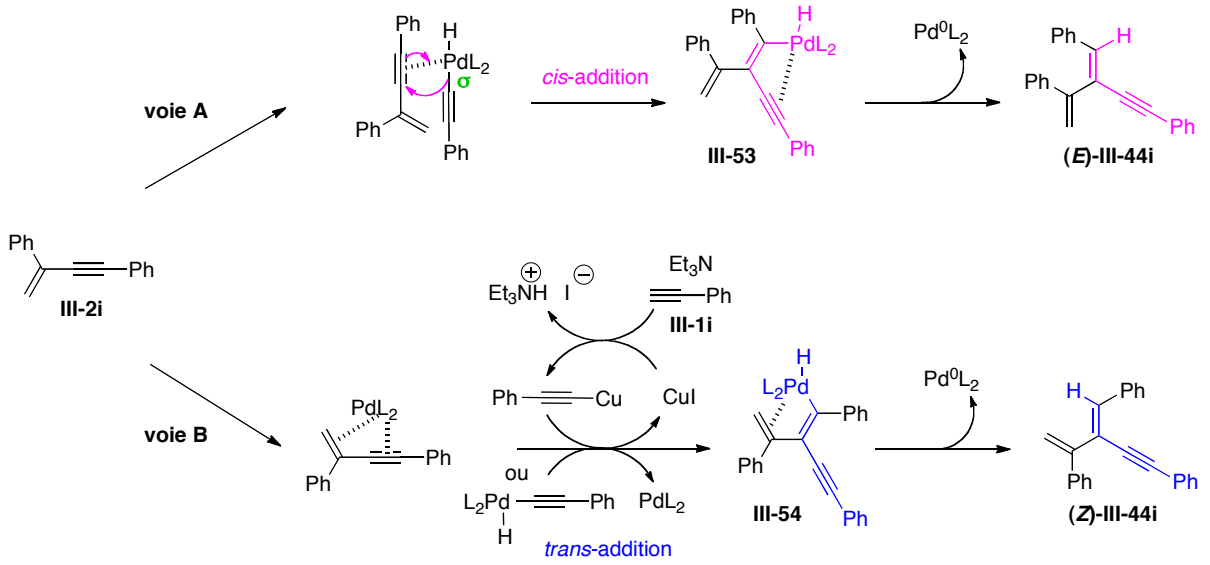


Schéma 110 : Cycle II du mécanisme postulé par Wu *et al.*

Le cycle **I** permet de former l'ényne **III-2i**, en régénérant le catalyseur PdL_2. Dans le cycle **II**, ce même intermédiaire **III-2i** peut suivre deux voies de synthèses, la voie **A** ou la voie **B**. Par la voie **A**, l'ényne **III-2i** réagit avec le complexe σ que forme l'alcyne avec le palladium. Après une *cis*-addition et une élimination réductrice classique, c'est l'isomère **III-44i** de configuration *E* qui sera isolé. Par la voie **B**, la formation de l'isomère **(*Z*)-III-44i** s'explique par une addition du troisième équivalent d'alcyne en *trans* par rapport au palladium (Schéma 110). La prédominance de l'isomère **(*Z*)-III-44i** par rapport à l'isomère **(*E*)-III-44i** peut s'expliquer par le fait que l'interaction métal-triple liaison dans **III-45** est plus forte à celle métal-double liaison dans **III-46**.

La raison fournie pour laquelle l'ényne **III-2i** est engagé dans un second cycle catalytique **II** et non isolé directement est la suivante : son affinité avec la forme active Pd^0 ou avec le complexe σ est supérieure à l'affinité du substrat alcyne avec ces mêmes complexes. Toutefois, les équipes de Trost (section I.1.1), Gevorgyan et Nolan (section I.1.2) ont également réalisé des dimérisations d'alcynes aromatiques et n'ont vraisemblablement pas isolé ce trimère. La présence de cuivre est donc nécessaire pour préactiver l'alcyne. Herrmann *et al.* ont également observé que l'ényne ne se forme pas en présence de sels de cuivre. Par contre, dans des conditions similaires à celles de Wu *et al.*, avec une amine tertiaire dans le milieu, ils isolent en majorité le diaryldiyne. Cette différence provient sans doute de l'encombrement stérique et de l'activation du Pd par les ligands phosphine et carbène *N*-hétérocyclique.

Enfin, certaines réactions ont été réalisées dans le but de valider des hypothèses du mécanisme : l'ényne intermédiaire **III-2** est engagé en tant que réactif avec un alcyne portant un résidu distinct des autres (Schéma 111).

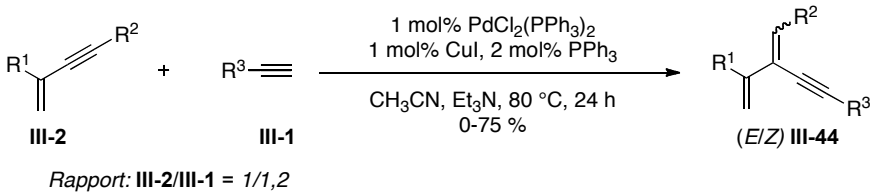


Schéma 111 : Validation du mécanisme

La présence de groupements aryles (R^1 et R^2 = Ar) sur l'ényne **III-2** est nécessaire. En effet, des essais ont été tentés en vain sur un ényne **III-2** aliphatique (R^1 et R^2 = alkyles), ainsi que sur un ényne **III-2** stériquement congestionné, portant deux groupements 9-anthracényl. Les auteurs ont également remarqué que les rendements obtenus en triaryldiénynes **III-44** par réaction de l'ényne **III-2** avec

l'alcyne **III-1** sont moins bons que ceux obtenus par trimérisation directe de **III-1**. Les auteurs constatent que le rendement de la réaction est fortement dépendant de la stabilité de l'ényne intermédiaire **III-2**. La conversion n'est jamais complète et le rendement n'est satisfaisant (75 %) que dans le cas de l'addition du 1-hexyne sur l'ényne avec R^1= Me et R^2 = Ph. Dans les autres cas, il ne dépasse pas 46 %.

De la même façon, ils avancent que la stéréochimie de l'oléfine finale est dépendante des trois substituants R^1, R^2 et R^3. La réaction n'est stéréosélective que lorsque les trois résidus R sont des phényles ou lorsque la 3-anisole **III-1** (R = 3-MeOPh) s'additionne sur le diphényldiényne **III-2i**. En effet, elle ne l'est plus pour la 4-anisole.

I.2.5. Co-catalyse au cuivre de la réaction de Straus par Li *et al.*

En 2004, l'équipe de Li a mis au point une méthodologie d'addition d'alcynes terminaux **III-1** sur des acétylènes activés **III-9** dans l'eau en présence de Pd et de Cu.[183] L'étude d'optimisation a porté sur d'autres métaux du groupe 11 du Tableau périodique qui permettent une déprotonation rapide de l'alcyne, tels que des sels d'or et d'argent. Le couple de catalyseurs le plus efficace est $CuBr/PdCl_2(PPh_3)_2$. L'un et l'autre ont été essayés seuls et le produit souhaité **III-10** n'a été observé qu'à l'état de traces. L'explication donnée est que le rôle du CuBr est d'activer l'alcyne, mais il ne permet pas de catalyser l'addition sur la triple liaison interne et inversement pour le palladium. Les meilleures conditions sont résumées sur le Schéma 112.

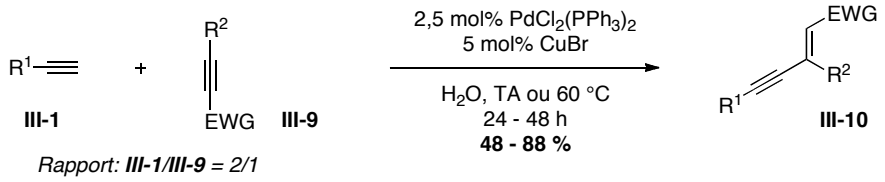


Schéma 112 : Addition d'un alcyne sur un acétylène activé par co-catalyse au cuivre

Ces conditions ont permis d'obtenir des énynes différemment fonctionnalisés **III-10** avec des rendements de 48 à 88 %. L'alcyne terminal **III-1** peut être aromatique, vinylique, aliphatique ou silylé. Le groupement électroattracteur sur l'alcyne interne **III-9** peut être une cétone ou un ester. Enfin, la réaction est compatible avec différents substituants R^2 sur la triple liaison interne de **III-9** : aliphatique (Me) ou aromatique (Ph).

I.3. Autres systèmes catalytiques

Cette réaction d'addition d'un alcyne vrai sur un acétylène interne a été étudiée par de nombreux groupes de recherche qui ont utilisé une large variété de catalyseurs. Le but de cette partie n'est pas de fournir une liste exhaustive de tous les travaux réalisés. Seuls les métaux les plus abondamment utilisés sont reportés, le ruthénium et nickel.

[183] Chen, L.; Li, C. J., *Tetrahedron Lett.* **2004,** *45.*

a. Ruthénium

Un des métaux les plus utilisés après le palladium pour catalyser la réaction de Straus est le ruthénium. En 1999, Bruneau *et al.* ont publié une revue sur les complexes vinylidènes-métaux et illustrent leur propos par la réaction de Straus catalysée par le Ru.[184] Deux ans plus tard, Trost *et al.* ont également publié une revue sur l'utilisation du Ru en dehors de la métathèse cyclisante. [185] Dans ces revues sont notamment évoquées les travaux de Yi *et al.* qui ont proposé en 1996 une étude de dimérisation d'alcyne aromatiques, aliphatiques et silylés (Schéma 113).[186]

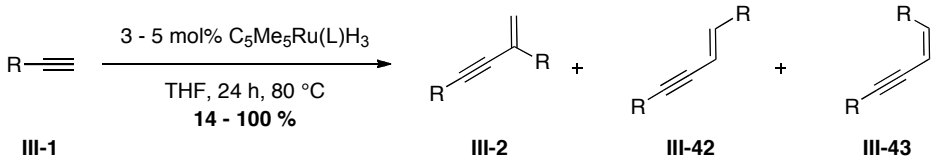


Schéma 113 : Dimérisation au ruthénium par Yi *et al.*

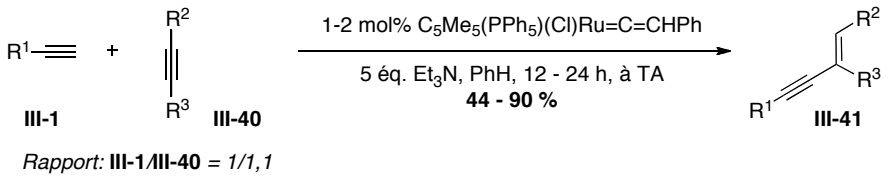
Lorsque R = Ph, c'est l'ényne tête-à-tête **III-42** ou **III-43** qui est isolé avec des rendements GC compris entre 82 et 86 % suivant le ligand L utilisé. La formation de l'alcène de configuration (*E*) **III-42** est favorisée lorsque le ligand L est moins encombré (L = PMe_3). En revanche, la stéréosélectivité est inversée lorsque L = PCy_3 et c'est l'enyne tête-à-tête de configuration (*Z*) **III-43** qui est isolé majoritairement.

Lorsqu'un alcyne aliphatique ou silylé est engagé, c'est l'ényne tête-à-queue **III-2** qui est isolé avec des rendements GC compris entre 88 et 100 %, en présence du ligand triphénylphosphine.

D'un point de vue mécanistique, l'espèce catalytique active est C_5Me_5(L)RuC≡CPh, formée *in situ* par libération de dihydrogène et d'une oléfine par métathèse.

En comparaison avec la catalyse au palladium, certains travaux cités précédemment ont également décrit la dimérisation du phénylacétylène, avec une phosphine plutôt encombrée dans chacun des cas. Gevorgyan a utilisé le système $Pd(OAc)_2$/TDMPP,[165] Nolan[174] et Hermann[179] des carbènes *N*-hétérocycliques. Ce sont les également les énynes tête-à-tête **III-42** de configuration (*E*) qui sont majoritairement obtenus dans chaque cas.

En 1998, la même équipe a publié la suite de ces travaux, l'addition d'un alcyne terminal **III-1** sur un alcyne interne **III-40** (Schéma 114).[187] Une nouvelle étude d'optimisation des conditions réactionnelels est nécessaires. La base aminée est requise pour générer l'espèce catalytique active C_5Me_5(L)RuC≡CPh. La réaction est performante avec des acétylènes symétriques et les rendements en enyne **III-20** sont compris entre 44 et 90 % pour R^1 = *t*-Bu, *s*-Bu et $SiMe_3$; R^2 = R^3 = Ph, Me, *n*-C_3H_7, CO_2Me.



Rapport: **III-1/III-40** *= 1/1,1*

Schéma 114: Addition d'un alcyne terminal sur un acétylène interne par Yi *et al.*

[184] Bruneau, C.; Dixneuf, P. H., *Acc. Chem. Res.* **1999,** *32.*
[185] Trost, B. M.; Toste, F. D.; Pinkerton, A. B., *Chem. Rev.* **2001,** *101.*
[186] Yi, C. S.; Liu, N., *Organometallics* **1996,** *15.*
[165] Gevorgyan, V.; Rubina, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2001,** *123.*
[174] Nolan, S. P.; Yang, C. L., *J. Org. Chem.* **2002,** *67.*
[179] Herrmann, W. A.; Bohm, V. P. W.; Gstottmayr, C. W. K.; Grosche, M.; Reisinger, C. P.; Weskamp, T., *J. Organomet. Chem.* **2001,** *617.*
[187] Yi, C. S.; Liu, N. H., *Organometallics* **1998,** *17.*

Les conditions sont également performantes pour l'addition d'un alcyne silylé sur un alcyne non symétrique activé (R^2 = Me et R^3 = CO_2Et). Dans ce cas, l'addition s'effectue en β du groupement électroattracteur.

C'est un des rares exemple avec les travaux de Pfaltz[173] en 2000 et de Inoue et Tsukada[175] en 2007 proposant une addition d'alcyne sur un acétylène non activé.

I.3.1. Nickel

En 1979, l'équipe de Giacomelli a décrit l'utilisation de $Ni(mesal)_2$ (mesal : *N*-méthylsalycilaldimine), en présence de diisobutylzinc, pour dimériser des alcynes terminaux **III-1** et obtenir l'ényne tête-à-queue **III-2** (Schéma 115).[188]

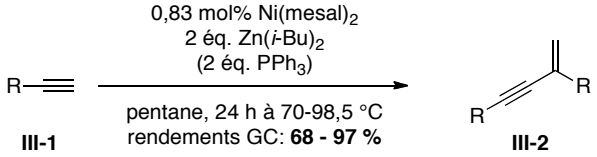


Schéma 115 : Dimérisation au nickel par Giacomelli *et al.*

Les rendements GC sont compris entre 68 et 97 % pour les groupements aliphatiques suivants : R = *n*-Bu, *n*-Hex, *n*-$C_{18}H_{17}$, $EtCH(Me)CH_2CH_2$- et $EtCH(Me)CH_2$-. Pour le groupement *sec*-butyl la réaction n'a conduit au produit désiré qu'en présence de 2 éq. de PPh_3, avec un rendement isolé de 47 %. L'équipe d'Ishikawa s'est aussi intéressée à la catalyse au Ni pour former des énynes, la même année que leurs travaux sur la catalyse au Pd.[189]

I.3.2. Autres catalyseurs

Des travaux sur la réaction de Straus ont également été réalisés par catalyse à l'irridium,[190] au rhodium,[191] à l'or,[192] au fer,[193] à l'yttrium,[194] au Cu seul,[195] mais aussi aux lanthanides,[196] actinides[197] ou d'autres métaux des groupes principaux.[198]

---

[173] Lucking, U.; Pfaltz, A., *Synlett* **2000**.
[175] Tsukada, N.; Ninomiya, S.; Aoyama, Y.; Inoue, Y., *Org. Lett.* **2007,** *9*.
[188] Giacomelli, G.; Marcacci, F.; Caporusso, A. M.; Lardicci, L., *Tetrahedron Lett.* **1979**.
[189] Ishikawa, M.; Ohshita, J.; Ito, Y.; Minato, A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**.
[190] Ohmura, T.; Yorozuya, S.-i.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N., *Organometallics* **2000,** *19*; Hirabayashi, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y., *Adv. Synth. & Catal.* **2005,** *347*; Ogata, K.; Oka, O.; Toyota, A.; Suzuki, N.; Fukuzawa, S., *Synlett* **2008**.
[191] Singer, H.; Wilkinson, G., *J. Chem. Soc. A.* **1968**; Yoshikawa, S.; Kiji, J.; Furukawa, J., *Macromol. Chem. Phys.* **1977,** *178*; Carlton, L.; Read, G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**; Kovalev, I. P.; Yevdakov, K. V.; Strelenko, Y. A.; Vinogradov, M. G.; Nikishin, G. I., *J. Organomet. Chem.* **1990,** *386*; Ohshita, J.; Furumori, K.; Matsuguchi, A.; Ishikawa, M., *J. Org. Chem.* **1990,** *55*; Schafer, M.; Mahr, N.; Wolf, J.; Werner, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993,** *32*; Katayama, H.; Yari, H.; Tanaka, M.; Ozawa, F., *Chem. Commun.* **2005**; Katagiri, T.; Tsurugi, H.; Funayama, A.; Satoh, T.; Miura, M., *Chem. Lett.* **2007,** *36*; Katagiri, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M., *Chem. Commun.* **2008**.
[192] pour un exemple, voir Sun, S.; Kroll, J.; Luo, Y.; Zhang, L., *Synlett* **2012,** *2012*, 54.
[193] pour d'autres exemples, voir Midya, G. C.; Paladhi, S.; Dhara, K.; Dash, J., *Chem. Commun.* **2011,** *47*.
[194] pour d'autres exemples, voir Duchateau, R.; van Wee, C. T.; Teuben, J. H., *Organometallics* **1996,** *15*; Komeyama, K.; Kawabata, T.; Takehira, K.; Takaki, K., *J. Org. Chem.* **2005,** *70*; Ge, S.; Norambuena, V. F. Q.; Hessen, B., *Organometallics* **2007,** *26*.
[195] Yoshimatsu, M.; Sasaki, H.; Sugimoto, Y.; Nagase, Y.; Tanabe, G.; Muraoka, O., *Org. Lett.* **2012,** *14*.
[196] pour d'autres exemples, voir Heeres, H. J.; Teuben, J. H., *Organometallics* **1991,** *10*; Yoshida, M.; Jordan, R. F., *Organometallics* **1997,** *16*.
[197] pour d'autres exemples, voir Dash, A. K.; Wang, J. X.; Berthet, J. C.; Ephritikhine, M.; Eisen, M. S., *J. Organomet. Chem.* **2000,** *604*; Dash, A. K.; Gourevich, I.; Wang, J. Q.; Wang, J.; Kapon, M.; Eisen, M. S., *Organometallics* **2001,** *20*.
[198] Dash, A. K.; Eisen, M. S., *Org. Lett.* **2000,** *2*.

I.4. Application de la réaction de Straus

I.4.1. Introduction

Les énynes et ènediynes représentent de petites unités structurales que l'on retrouve dans de nombreuses synthèses de produits naturels[1,199,200] comme dans la vitamine A (Schéma 116, Figure 42).[201] L'ényne **III-10k** est ici synthétisé par catalyse au ruthénium.[1]

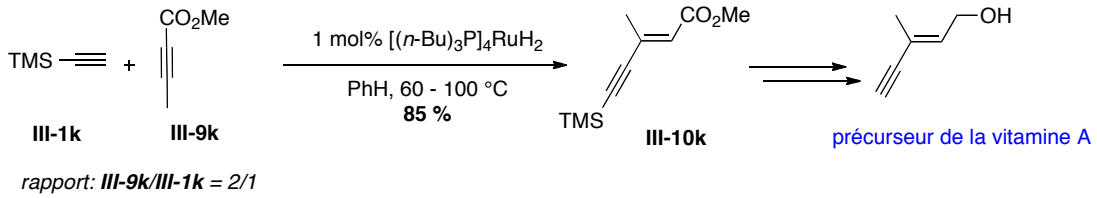


Schéma 116 : Application à la préparation du précurseur de la vitamine A

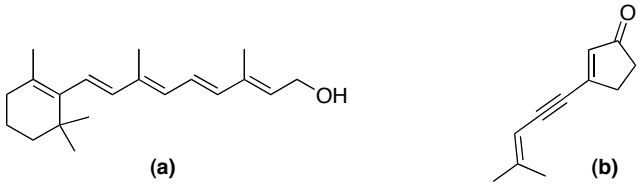


Figure 42. (a) la vitamine A ; (b) un cléviolide

Les motifs énynes et ènediynes ont également été évalués en tant que bioisostères de catéchols non-aromatiques des ligands de récepteurs de la dopamine.[202] D'autre part, certains polymères comportant ces motifs peuvent présenter des propriétés électrooptiques, telles que de la photo- et de l'électroluminescence.[203] Ils peuvent ainsi être utilisés comme matériaux pour des DEL ; des travaux de recherche d'applications commerciales ont d'ailleurs été entrepris.[204]

Enfin, la réaction de Straus elle-même a été abondamment utilisée dans des synthèses de produits naturels tels que des furanes et buténolides,[205] que l'on retrouve dans des produits naturels tels que le cléviolide (Figure 42) et le scoveniolide,[206] des diènynes de structure relativement simples. Trost *et al.* ont également utilisé leur méthodologie pour préparer des hétérocycles azotés[207] et des esters β-acetyléniques.[208] Enfin, cette réaction a été utilisée comme étape de macrocyclicsations[2,209] comme dans le cas de la préparation des bryostatines.

I.4.2. Les bryostatines

Les bryostatines représentent une famille de produits naturels issus du milieu marin et possédent des activités antitumorales potentielles, par leur capacité à moduler les fonctions de l'isoenzyme protéine kinase C. En 2007, Trost *et al.* se sont intéressés à la synthèse d'un analogue de la bryostatine 1,[210] en utilisant une méthodologie publiée précédemment sur la préparation de

---

[1] Trost, B. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995,** *34*.
[199] Nicolaou, K. C.; Dai, W. M.; Tsay, S. C.; Estevez, V. A.; Wrasidlo, W., *Science* **1992,** *256*.
[200] Roush, W. R.; Brown, B. B., *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115*.
[201] Schwieter, U.; Saucy, G.; Montavon, M.; Planta, C. v.; Ruegg, R.; Isler, O., *Helv. Chim. Acta* **1962,** *45*.
[202] Hubner, H.; Haubmann, C.; Utz, W.; Gmeiner, P., *J. Med. Chem.* **2000,** *43*.
[203] Katayama, H.; Nakayama, M.; Nakano, T.; Wada, C.; Akamatsu, K.; Ozawa, F., *Macromolecules* **2004,** *37*.
[204] Bernius, M. T.; Inbasekaran, M.; O'Brien, J.; Wu, W., *Adv. Mater.* **2000,** *12*.
[205] Trost, B. M.; Mcintosh, M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1995,** *117*.
[206] Hollingworth, G. J.; Sweeney, J. B., *Synlett* **1993,** *1993*, 463.
[207] Trost, B. M.; Lumb, J. P.; Azzarelli, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2011,** *133*.
[208] Trost, B. M.; Taft, B. R.; Masters, J. T.; Lumb, J.-P., ibid.
[2] Trost, B. M., *Science* **1991,** *254*.
[209] Trost, B. M.; Matsubara, S.; Caringi, J. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1989,** *111*.
[210] Trost, B. M.; Yang, H. B.; Thiel, O. R.; Frontier, A. J.; Brindle, C. S., ibid.**2007,** *129*.

dihydropyranes **III-55l**. Celle-ci inclut les procédés développés quelques années auparavant d'addition d'alcynes vrais **III-1l** sur des acétylènes internes activés **III-9l** (Schéma 117).[211]

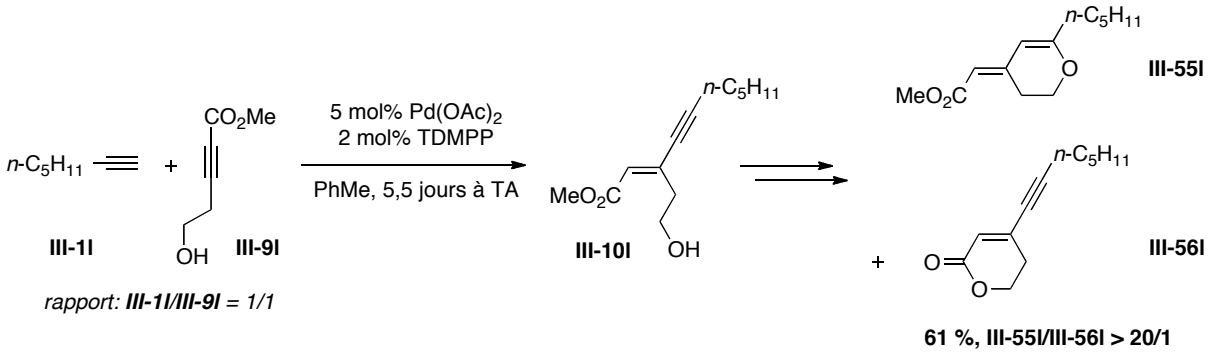


Schéma 117 : Réaction de Straus dans la synthèse de dihydropyranes

L'addition de l'alcyne **III-1l** s'effectue en β de l'ester et l'ényne intermédiaire **III-10l** est formé en 24 h. La cyclisation qui s'effectue ensuite se révèle très lente, pour aboutir à une majorité du dihydropyrane **III-55l**, aux dépens de la lactone **III-56l**. Les mêmes rendements et stéréosélectivités sont obtenus en 2,5 jours en augmentant les charges de catalyseurs à 10 mol% $Pd(OAc)_2$ et 4 mol% TDMPP. Ces conditions sont utilisées sur d'autres substrats : l'1-heptyne et divers alcools acétyléniques substitués en α : Me, CH_2OPMB, CH_2OTBS, CH_2Cl et $-C(Me)CH_2CH_2OTBS$. Les rendements sont compris entre 49 et 57 %, en 2,5 à 7 jours. Puis c'est l'alcyne vrai **III-1** qui est criblé, pour la réaction d'addition sur un alcool homopropargylique **III-9m** (Schéma 118).

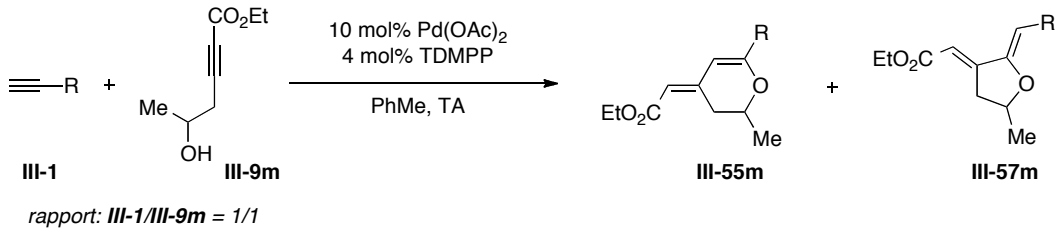


Schéma 118 : Variation de l'alcyne vrai lors de l'addition sur un alcool propargylique

Dans la plupart des essais, un mélange du dihydropyrane **III-55m** et du produit de 5-*exo*-dig **III-57m** est obtenu. Dans les meilleurs cas, la réaction fournit des rendements compris entre 51 et 62 % pour le dihydropyrane **III-55m**, unique produit de la réaction, avec R = C_5H_9, *t*-Bu, $-(CH_2)_4OH$. Pour la réaction avec R = *t*-Bu, les conditions sont modifiées : le procédé comprend deux étapes, dans la première sont introduits 4 mol% $Pd(OAc)_2$ et 4 mol% de TDMPP et dans la deuxième, 6 mol% de $Pd(OCOCF_3)_2$. En effet, pour augmenter la vitesse de la réaction, les auteurs décident d'augmenter le caractère électrophile du Pd^{II}, qui catalyse aussi la cyclisation. Ces mêmes conditions permettront d'obtenir deux nouveaux exemples de dihydropyranes **III-55** avec de bons rendements pour ce procédé « one-pot » : 55 – 61 % (Figure 43).

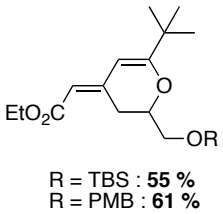


Figure 43 : Nouveaux exemples de dihydropyranes III-55

La stratégie de synthèse d'analogues de la bryostatine développée en 2007 utilisant les dihydropyranes n'était pas applicable à sa synthèse totale. Toutefois, elle a finalement été menée à

[211] Trost, B. M.; Frontier, A. J., ibid.**2000,** *122.*

son terme pour la bryostatine 16 (Figure 44) en 2008, grâce à une étape-clé de macrocyclisation de **III-58** efficacement réalisée par une réaction de Straus (Schéma 119).[212]

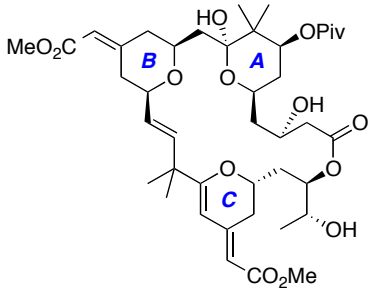


Figure 44 : Bryostatine 16

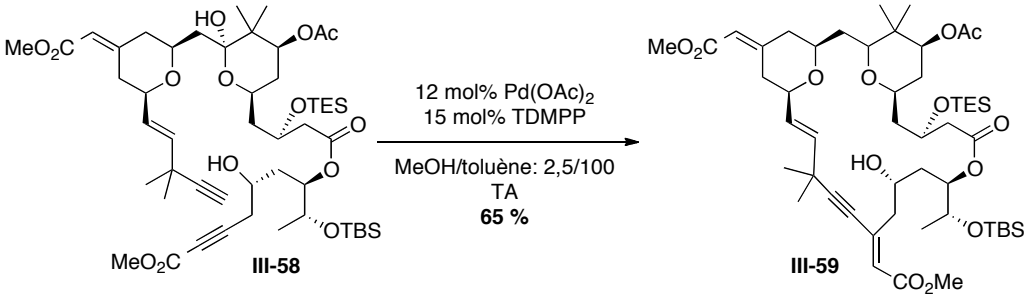


Schéma 119 : Réaction de Straus macrocylisante dans la synthèse de la bryostatine 16

Le rendement de la macrocyclisation de **III-58** en **III-59** passe de 20 à 65 % en ajoutant du MeOH dans le milieu réactionnel, à hauteur de 2,5 % du toluène. En effet, une source supplémentaire de proton semble nécessaire. La synthèse totale de la bryostatine 16 est finalement réalisée en 39 étapes.

Les synthèses du cycle C,[213] des cycles A et B,[214] et enfin des analogues et du fragment C7-C27[215] contenant les cycles B et C, ont été publiées en 2011.

[212] Trost, B. M.; Dong, G. B., *Nature* **2008,** *456*.
[213] Trost, B. M.; Frontier, A. J.; Thiel, O. R.; Yang, H. B.; Dong, G. B., *Chem.-Eur. J.* **2011,** *17*.
[214] Trost, B. M.; Yang, H. B.; Brindle, C. S.; Dong, G. B., ibid.
[215] Trost, B. M.; Yang, H. B.; Dong, G. B., ibid.

II. Synthèse « one-pot » de fenestradiènes

II.1. Introduction et optimisation des conditions réactionnelles

L'objectif de ce travail est de mettre au point une nouvelle stratégie de synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type **5'** à partir de conditions développées au laboratoire, en évitant les réactifs précedemment utilisés de semi-hydrogénation de la triple liaison du triènyne de type **2**. En effet, nous voulions nous affranchir du dihydrogène, qui est un gaz qui peut présenter des difficultés de manipulation et le nickel P2 est un catalyseur relativement sensible. Il a tendance à se dégrader en une suspension non homogène de dérivés de nickel inactifs (Schéma 120).[122]

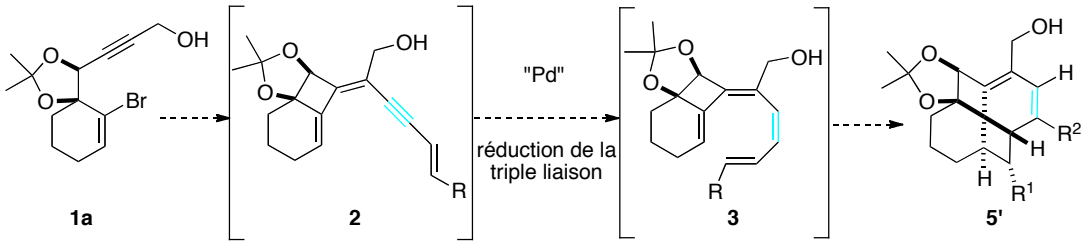


Schéma 120 : Nouvelle stratégie de réduction de la triple liaison du triènyne de type 2

S'inspirant des travaux d'addition d'alcynes, l'idée développée ici est d'ajouter dans le milieu réactionnel un excès d'ényne de type **20** afin de remplacer la réaction de réduction de la triple liaison du triènyne de type **2** par une réaction d'addition d'alcyne conduisant au tétraène **3**. Ce composé devrait subir spontanément une séquence électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π qui mènera au fenestradiène de type **49** (Schéma 121).

De plus, notre objectif est de mettre au point un procédé « one-pot » à partir de l'alcool propargylique **1a**, c'est-à-dire d'effectuer la réaction de Straus à la suite du couplage de Sonogashira sans isoler le composé intermédiaire de type **2**.

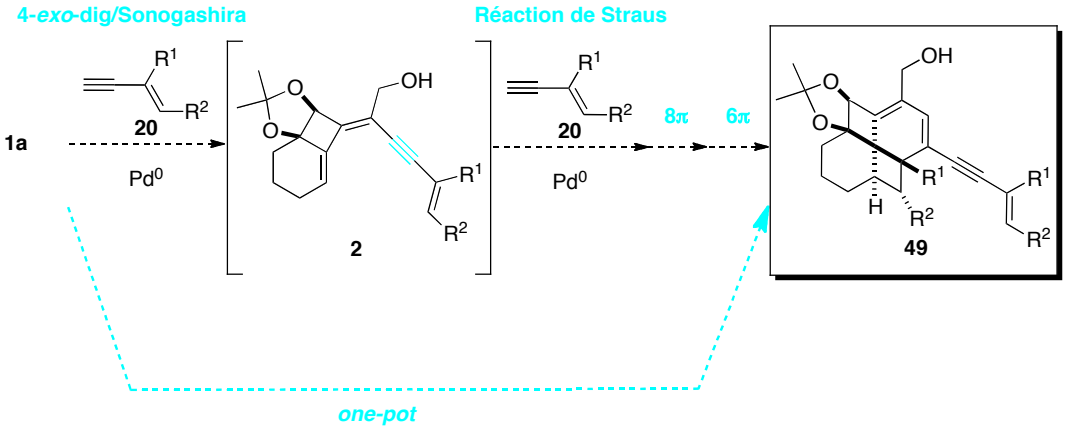


Schéma 121 : Objectif : cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira/Straus/8 π /6 π

Ceci implique que les conditions de la réaction domino 4-*exo*-dig/Sonogashira doivent être compatibles avec la suite du processus, la réaction de Straus permettant de réduire la triple liaison, ainsi que les électrocyclisations 8 et 6π conduisant au fenestradiène de type **49**. À notre connaissance, Aucune cascade n'est reportée à ce jour dans la littérature de type 4-*exo*-dig/Sonogashira/réaction de Straus/électrocyclisation 6π /électrocyclisation 8π.

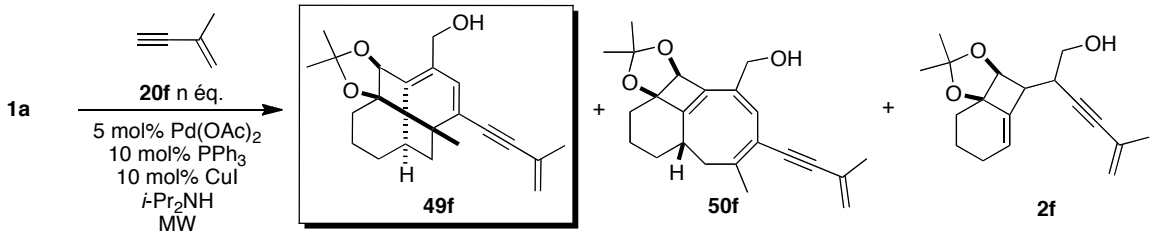
[122] Brown, C. A.; Ahuja, V. K., *J. Org. Chem.* **1973,** *38*; Brown, C. A.; Ahuja, V. K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**; Jeffery, T.; Gueugnot, S.; Linstrumelle, G., *Tetrahedron Lett.* **1992,** *33*.

Les premiers essais sont effectués avec l'ényne commercial **20f** dans les conditions optimisées pour la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira détaillées dans le chapitre II afin de former, dans un premier temps, le triènyne **2f** (Tableau 28). Un premier essai avec seulement 1,1 équivalent d'ényne **20f** conduit à une majorité d'alcool propargylique de départ **1a**, récupéré à 60 % et accompagné d'un mélange du triènyne **2f** et d'un autre composé qui s'avère être le fenestradiène **49f** après confirmation des analyses des RMN 2D. Ils sont obtenus avec des rendements respectifs de 23 et 11 % (Entrée 1).

Afin de favoriser la réaction de Straus sur le triènyne **2f** et ainsi améliorer le rapport en composé souhaité **49f**, le nombre d'équivalents d'ényne **20f** est augmenté. 3 équivalents de l'ényne **20f** sont ainsi engagés dans la réaction et le fenestradiène **49f** est isolé avec un rendement de 50 % (Entrée 2). Il est accompagné de l'alcool propargylique de départ **1a**, isolé avec un rendement de 24 %, en mélange avec un autre polycycle complexe. Après des analyses similaires, nous avons établi la structure du cyclooctatriène **50f**, obtenu avec un rendement de 6 %.

La conversion du triènyne **2f** en fenestradiène **49f** est complète grâce à l'excès d'ényne **20f** (Entrées 1, 2). Engager l'ényne **20f** à hauteur de trois équivalents est donc approprié.

Tableau 28 : Optimisation des conditions d'irradiation de la cascade avec l'ényne 20f



Entrée	n	Conditions MW	Résultat
1	1,1	20 min à 100 °C	11 % **49f** [a] + 23 % **2f** [a] + 60 % **1a**
2	3	20 min à 100 °C	50 % **49f** + 6 % **50f** [b] + 24 % **1a** [b]
3	3	60 min à 90 °C	73 % **49f** + 15 % **50f** [b] + 11 % **1a** [b]

[a] : Rendement déterminé RMN ^{1}H car les composés **49f** et **2f** sont inséparables ; [b] : Rendement déterminé RMN ^{1}H car les composés **50f** et **1a** sont inséparables.

Dans l'optique de faire réagir la totalité de l'alcool propargylique de départ **1a** récupéré lors de l'expérience précédente, la réaction est répétée avec un temps d'irradiation plus long et à une température de 90 °C (Entrée 3). Le fenestradiène **49f** est isolé avec un rendement de 73 % avec 11 % de l'alcool propargylique de départ **1a** et 15 % du cyclooctatriène **50f**.

En se basant sur les travaux précédents concernant la synthèse des fenestradiènes de première génération **5**,[119,120] nous pouvons considérer que les fenestradiènes de type **49** sont les produits cinétiques de la réaction tandis que les cyclooctatriènes **50** sont les produits thermodynamiques. Dans ce cas, il semblerait que le rendement en produit cinétique **49f** de 73 % ne puisse être amélioré de manière signifacatve, étant donné qu'il est isolé en présence de l'alcool propargylique de départ **1a** et du composé thermodynamique **50f**. En effet, un apport d'énergie inférieur aurait pour conséquence l'inhibition de formation du composé thermodynamique **50f**, mais dans ce cas la conversion de l'alcool propargylique de départ **1a** en composé souhaité **49f** serait inférieure. À l'inverse, un apport d'énergie supplémentaire permettrait une meilleure conversion, mais conduirait à un rendement supérieur en produit thermodynamique **50f**.

Les conditions d'irradiation sous micro-ondes ont donc été modifiées. Afin d'améliorer le rendement en fenestradiène **49f**, un autre paramètre est étudié, le ligand du palladium. Un essai est réalisé avec la phosphine utilisée par l'équipe de Trost, la TDMPP (Schéma 122). En effet, cette phosphine s'est révélée très efficace dans leur cas,[167,157] si bien que d'autres équipes y ont également eu recours.[165] Néanmoins dans notre cas, seulement le substrat **1a** est présent dans le milieu réactionnel après 20 min d'irradiation à 100 °C. Un essai avec le $PdCl_2(PPh_3)_2$ est réalisé mais sans succès. Enfin, un mélange de solvant diisopropylamine/benzène : 1/2 utilisé par l'équipe de Trost pour dimériser des alcynes vrais a été utilisé mais il n'a pas permis de conduire au produit souhaité **49f**.

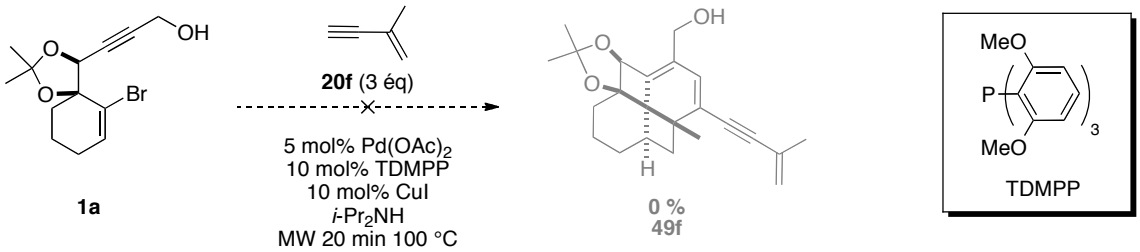


Schéma 122 : Cascade réactionnelle avec la TDMPP

Ainsi, les conditions permettant d'obtenir une majorité de fenestradiène désiré de type **49** sont les suivantes :

3 éq. d'ényne de type **20** et une irradiation sous micro-ondes de 60 min à 90 - 100 °C

Les résultats de l'exemplification des conditions réactionnelles à d'autres énynes de type **20** seront exposés un peu plus loin, après avoir discuté du mécanisme de la cascade réactionnelle.

II.2. Mécanisme postulé

Le mécanisme complet est détaillé dans le Schéma 123. Ces résultats sont proposés d'après les travaux effectués sur la synthèse de fenestradiènes de première génération de type **5**, obtenus par semi-hydrogénation de la triple liaison des triènynes de type **2**.[119,120]

La première étape de cette séquence réactionnelle est la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira, qui permet de former le triènyne de type **2** à partir de l'alcool propargylique **1a**. Puis la réaction de Straus s'effectue, le palladium s'insère dans la liaison C-H de l'ényne vrai **20** en excès et cette espèce palladée se coordine à la triple liaison du composé **2**. L'alcynure s'additionne en position 14 et l'élimination réductrice permet de regénérer le Pd^0 et de libérer le tétraène **51**. La présence du groupement CH_2OH en α de la triple liaison pourrait permettre d'expliquer la régiosélectivité de l'addition de l'ényne. Mais il ne s'agit, pour l'instant, que d'une hypothèse.

[119] Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*.
[120] Hulot, C.; Amiri, S.; Blond, G.; Schreiner, P. R.; Suffert, J., ibid.**2009,** *131*.
[167] Trost, B. M.; Chan, C.; Ruhter, G., ibid.**1987,** *109*.
[157] Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Ruhter, G., ibid.**1997,** *119*.
[165] Gevorgyan, V.; Rubina, M., ibid.**2001,** *123*.

Le tétraène **51** ainsi formé effectue spontanément une électrocyclisation 8π conrotatoire qui aboutit au cyclooctatriène intermédiaire **52**. Ce composé de haute énergie relative est instable, les trois doubles liaisons présentes sur le cycle à huit atomes de carbones réalisent une électrocyclisation 6π disrotatoire qui conduit au fenestradiène de type **49**, produit cinétique de la réaction. D'après les résultats précédemment établis au laboratoire, un apport supplémentaire d'énergie permet le réarrangement du fenestradiène de type **49** en cyclooctatriène de type **50**, produits thermodynamiques de la réaction. Cette hypothèse sera vérifiée expérimentalement dans le chapitre V.

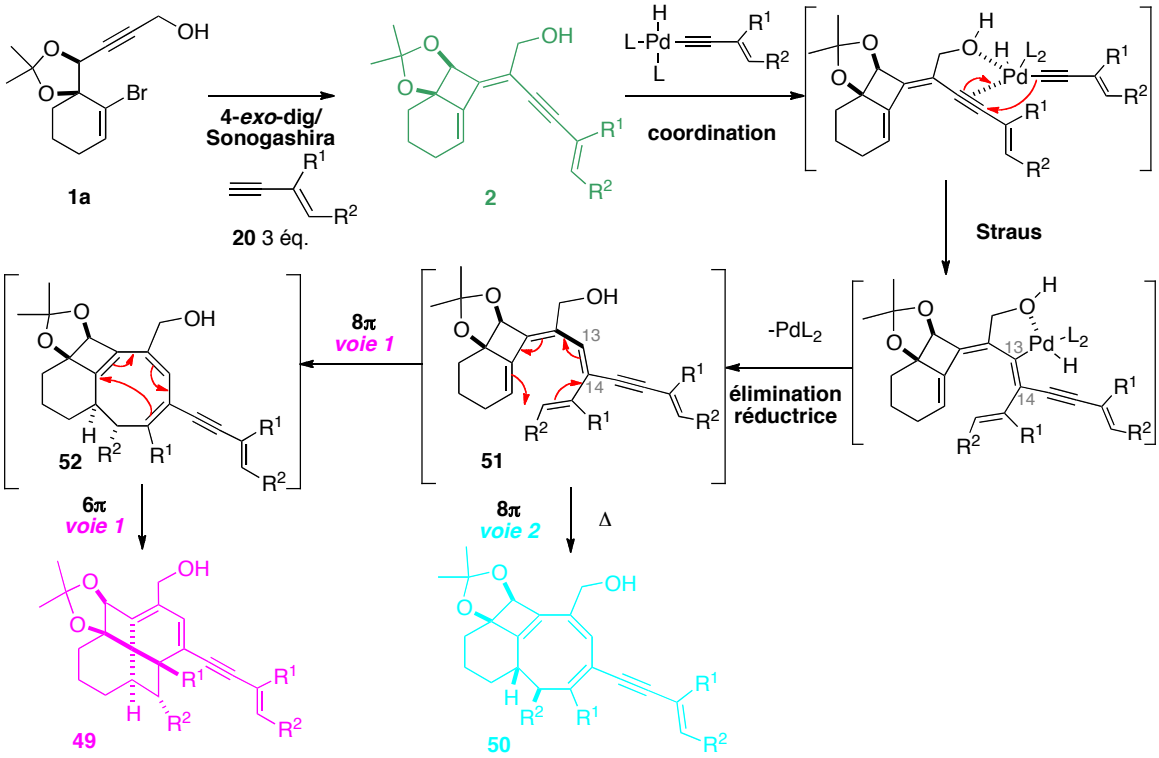


Schéma 123 : Mécanisme postulé de la cascade réactionnelle menant à 49 et 50

Ce Schéma 123 détaille la réduction de la triple liaison et l'obtention du tétraène de type **51**. Afin de comprendre complètement le mécanisme réactionnel, il est nécessaire de préciser maintenant la voie de synthèse menant au cyclooctatriène de type **50** (Schéma 124).

Suivant la position du résidu diène, le tétraène instable **51** peut effectuer deux types de réaction électrocyclique 8π d'énergies d'activation différentes. Dans la ***voie 1***, sous conditions cinétiques, la chaîne triènique latérale va se placer en position *syn* par rapport au dioxolane et l'électrocyclisation conrotatoire à 8π conduira à un système tricyclique de type **52** où H-3 et le résidu R^2 en position 16 se situent sur la face opposée du dioxolane. Ce cyclooctatriène de type **52** subit immédiatement l'électrocyclisation disrotatoire à 6π menant au fenestradiène de type **49**, comme dans l'exemple avec l'ényne **20f**, le fenestradiène **49f** isolé expérimentalement.

À l'opposé, par la ***voie 2***, sous conditions thermodynamiques, la chaîne latérale va se placer en position *anti* par rapport au dioxolane et l'électrocyclisation conrotatoire à 8π conduira à un système tricyclique de type **50** où H-3 et le résidu R^2 en position 16 sont du même côté que le dioxolane. Cette voie réactionnelle possède une énergie d'activation plus haute, qui aboutit au cyclooctatriène de type **50**, produit thermodynamique de la réaction.

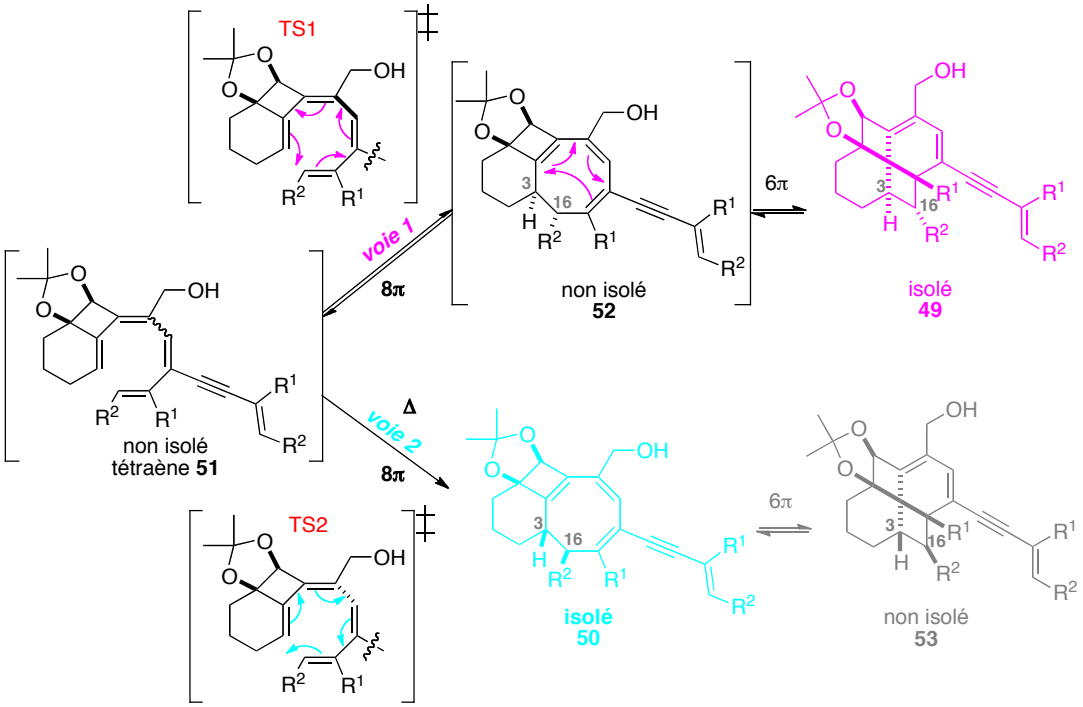


Schéma 124 : Deux types d'électrocyclisation 8π possibles à partir du tétraène 51

La préférence pour l'une ou l'autre des deux voies est appelée torquoselectivité et elle est représentée par la différence de stéréochimie des carbones 3 et 16. Le résidu R^2 et le proton sont vers l'arrière si le bras diène dans l'état de transition TS1 est vers l'avant (***voie 1***). À l'inverse, ces substituants sont situés vers l'avant si le bras diène dans l'état de transition TS1 est vers l'arrière (***voie 2***).

Le cyclooctatriène de type **50** obtenu dans les essais d'optimisation nécessite plus d'énergie pour être formé que le fenestradiène de type **49**. Si cette quantité d'énergie est fournie au système, le cyclooctatriène de type **50** peut ainsi se former selon deux voies de synthèse :

- La formation du fenestradiène de type **49** par la ***voie 1*** est une réaction équilibrée qui peut revenir en arrière à plus haute température par une séquence rétro-6π/rétro-8π/électrocyclisation 8π cette fois par la ***voie 2*** conduisant à l'intermédiaire TS2 puis au cyclooctatriène de type **50**. Cette hypothèse a été vérifiée expérimentalement, nous reviendrons sur ce point dans le chapitre V.
- Mais nous pouvons également envisager une formation directe directement au cyclooctatriène de type **50** par la ***voie 2*** à partir du tétraène de type **51** sans passer par le fenestradiène de type **49**.

Il est à souligner que les calculs effectués sur les fenestradiènes de première génération de type **5** nous ont informé que le tétraène de type **51** ainsi que les cyclooctatriènes de type **52** et le fenestradiène de type **53** possèdent des énergies relatives très hautes et sont instables. Ils n'ont pas pu être isolés dans cette étude.

Par ailleurs, le triènyne **2f** a également été observé lors de cette étape d'optimisation. Il est issu de la première étape de la cascade réactionnelle, la réaction domino 4-*exo*-dig/Sonogashira. Les triènynes de type **2** représentent ainsi des produits secondaires possibles de cette cascade.

II.3. Exemplification à d'autres énynes

II.3.1. Mise en œuvre de la réaction

Les conditions de la cascade réactionnelle pour la synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type **49** sont étendues à d'autres énynes de type **20** (Schéma 125). Ainsi, chaque ényne est engagé dans les conditions précédemment optimisées en présence de l'alcool propargylique **1a** et sous irradiation micro-ondes de 60 min à 90 - 100 °C.

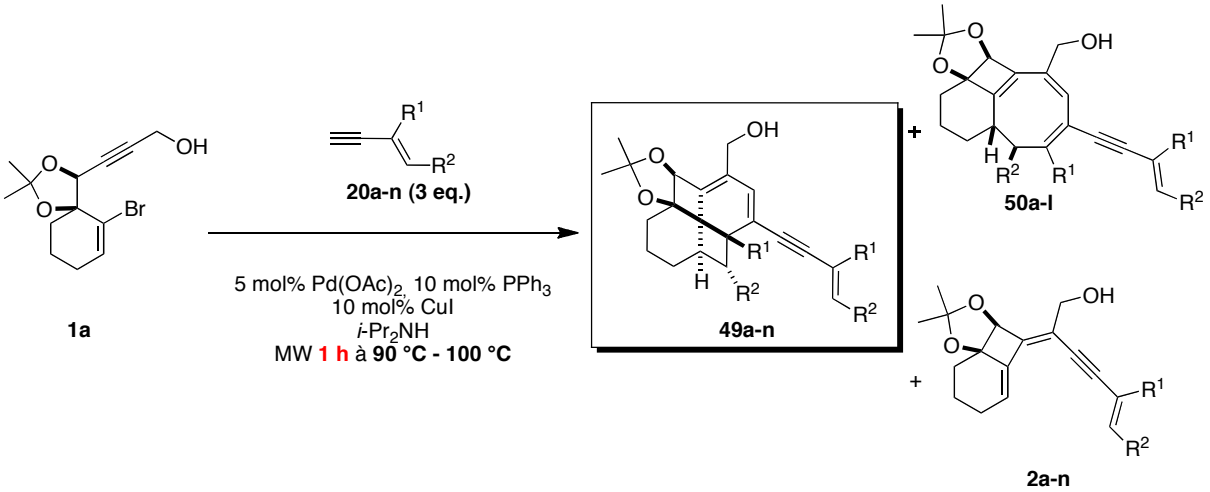


Schéma 125 : Synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type 49 au départ de l'alcool propargylique 1a

Nous pouvons nous attendre à la formation de produits secondaires ou intermédiaire comme le triènyne de type **2** issu de la réaction domino 4-*exo*-dig/Sonogashira. De plus, si la réaction bénéficie d'un apport suffisant d'énergie, le fenestradiène se réarrange selon la séquence rétro-6π/rétro-8π/8π et le cyclooctatriène de type **50** est également formé. Si les rendements en produits secondaires de type **2** ou de type **50** sont supérieurs à celui en composé souhaité de type **49**, les conditions d'irradiation sont modifiées et de nouveaux essais sont effectués. Il en est de même si la conversion de l'alcool propargylique de départ **1a** n'est pas satisfaisante.

II.3.2. Choix des énynes de type 20

Nous choisissons d'abord les composés de type **20** qui permettraient de synthétiser les fenestradiènes de seconde génération de type **49** analogues à ceux de première génération de type **5**, il s'agit des énynes **20a-e** (Figure 45). Les énynes 20a-d comportent un alcool tertiaire et les groupements en position allylique sont classés par ordre croissant d'encombrement stérique : un *gem*-diméthyl **20a**, un cyclopentanol **20b**, un cyclohexanol **20c** et un gem-isobutyle **20d**. L'ényne **20e** n'appartient pas à cette catégorie, il s'agit d'un composé aliphatique linéaire.

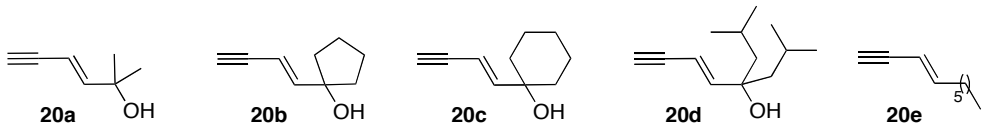


Figure 45 : Enynes 20a-e permettant de conduire à des fenestradiènes analogues à ceux de première génération de type 5

D'autres énynes sont choisis de manière à disposer d'une sélection de composés possédant des propriétés électroniques et structurales différentes.

- D'autres composés carbonés (Figure 46) : de type aliphatique linéaire **20g**, comportant un cycle dans la structure **20h**, ou comme substituant **20i**, ainsi qu'un ényne aromatique **20j**.

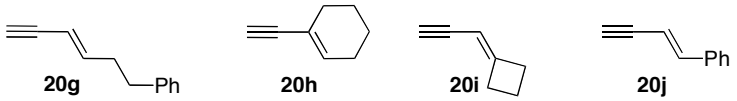


Figure 46 : Enynes aliphatiques engagés dans la cascade réactionnelle

- Un ényne comportant un alcool primaire allylique **20k**, ainsi que différents énynes dérivés (Figure 47) : des énynes comportant un éther silylé en position allylique, de configuration (*E*) **20l** et (*Z*) **20m**, ainsi qu'un ényne comportant un groupement méthoxyle en position allylique **20n**.

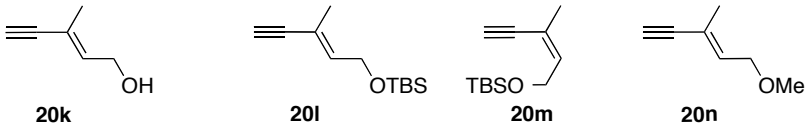


Figure 47 : Enyne comportant un alcool primaire et ses dérivés protégés

II.3.3. Enynes carbonés de type aliphatique linéaire

*II.3.2.17. Synthèse des énynes **20e, 20g** et **20j***

L'hydrure de diisobutylaluminium permet d'effectuer la semi-hydrogénation des triples liaisons et fournit stéréosélectivement l'oléfine *cis*.[216] Par traitement avec une solution iodée dans le THF, l'iodure de vinyle de configuration (*E*) **19** est isolé en une étape à partir d'alcynes vrais commerciaux (Schéma 126).[217] Cette méthode est également utilisée pour préparer l'ényne aromatique **20j**.

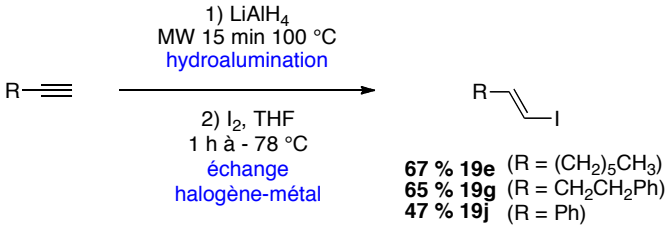


Schéma 126 : Séquence hydroalumination/échange halogène-métal pour les alcynes carbonés

Les iodures de vinyles **19** sont ensuite engagés dans la séquence couplage de Sonogashira/désilylation de l'alcyne **54** conduisant aux énynes de type **20** (Schéma 127).

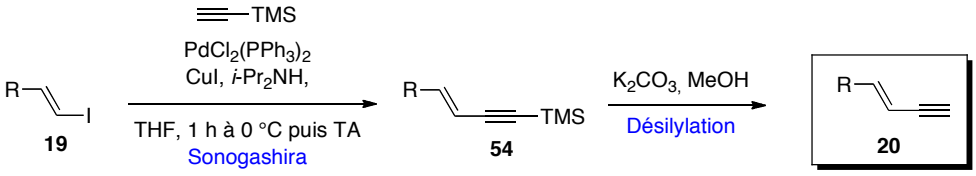


Schéma 127 : Préparation des énynes 20 en deux étapes à partir de 19

Les énynes **20e**, **20g** et **20j** synthétisés par cette méthode sont reportés sur la Figure 48. Les rendements sont donnés sur deux étapes à partir de l'iodure de vinyle **19**.

[216] Wakamatsu, K.; Okuda, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985,** *58*.
[217] Zweifel, G.; Whitney, C. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1967,** *89*.

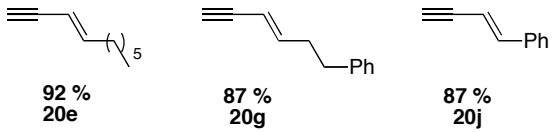


Figure 48 : Énynes synthétisés par hydroalumination d'alcynes vrais

II.3.2.18. *Cascade réactionnelle avec le (E)-dec-3-en-1-yne **20e***

Le (*E*)-dec-3-èn-1-yne **20e** est engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle, sous irradiation micro-ondes de 60 min à 100 °C (Schéma 128). Le fenestradiène **49e** est obtenu mais à l'état de traces. 39 % de l'alcool propargylique de départ **1a** est récupéré et le cyclooctatriène **50e** pur est isolé avec un rendement de 47 %.

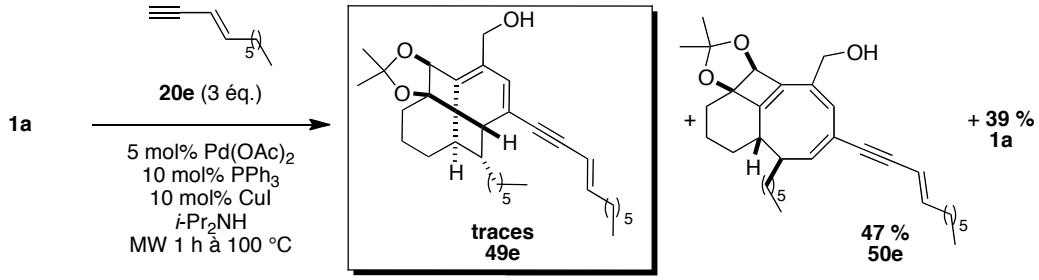


Schéma 128 : Cascade réactionnelle avec le (*E*)-dec-3-en-1-yne 20e

Il est surprenant de constater que le fenestradiène **49e** ne se forme pas alors que le cyclooctatriène **50e** est isolé avec un rendement de 47 %. À partir du triènyne intermédiaire **2e**, le composé souhaité **49e** est formé par la séquence réaction de Straus/électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π par la ***voie 1*** (Schéma 124). Le problème ne vient pas de la réaction de Straus puisque le cyclooctatriène **50e** est isolé, ce qui prouve que la triple liaison du triènyne **2e** est bien attaquée par l'ényne. De même, le problème ne se situe pas au niveau de l'électrocyclisation 8π pour la même raison.

Ensuite, nous pouvons penser que l'électrocyclisation 6π est défavorisée par les propriétés électroniques ou structurales de l'ényne **20e**. Or, ce composé possède un caractère électronique comparable à l'ényne **20f** qui s'est révélé efficace dans la synthèse du fenestradiène **49f**.

L'encombrement stérique de l'ényne et notamment la chaîne à six carbones pourrait éventuellement gêner cette réaction électrocyclique 6π au niveau des carbones 3 et 16 (Schéma 129). Pourtant elle est efficace dans la synthèse du fenestradiène de première génération **5e** qui a été isolé avec un rendement de 90 % par la même réaction électrocyclique à 6 électrons π (cf. Chapitre I). En comparant le mécanisme réactionnel de l'électrocyclisation 6π dans le cas des fenestradiènes de type **5** de première génération avec celui le mécanisme de formation des fenestradiènes de type **49**, la différence est l'ajout du résidu ényne sur le carbone 14.

D'un point de vue encombrement spatial, ce bras ényne supplémentaire ne semble pas défavoriser l'électrocyclisation 6π. En revanche, cette conjugaison supplémentaire peut modifier la vitesse de cette réaction ainsi que les niveaux d'énergie des composés synthétisés.

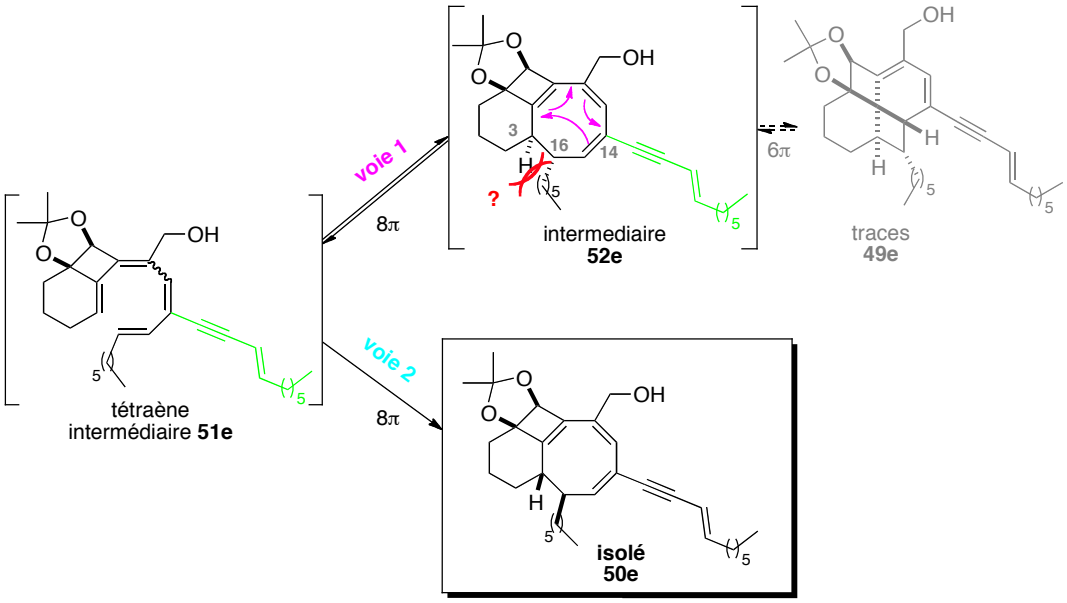


Schéma 129 : Mécanisme réactionnel de formation du cyclooctatriène 50e

Par conséquent, nous pouvons conclure que l'énergie apportée permet d'une part au fenestradiène **49e** formé d'effectuer la séquence rétro-6π/rétro-8π/8π menant au produit thermodynamique **50e**. Nous pouvons d'autre part envisager que le tétraène **51e** passe directement par la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **50e** grâce à une énergie d'activation de l'électrocyclisation 8π de cette ***voie 2*** relativement basse.

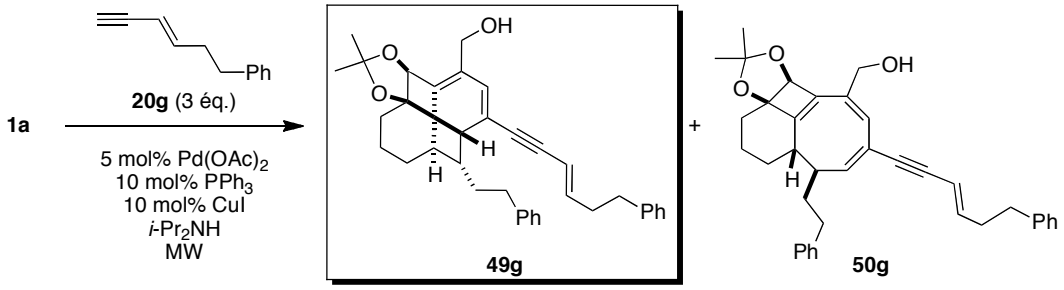
*II.3.2.19. Cascade réactionnelle avec l'(E)-hex-3-en-5-yn-1-ylbenzene **20g***

L'ényne aliphatique **20g** est ensuite testé dans les **conditions optimisées** sous irradiation micro-ondes de 60 min à 100 °C (Tableau 29, Entrée 1). Le produit majoritaire est le produit thermodynamique **50g**, isolé avec un rendement de 46 % et de seulement 24 % pour le produit cinétique **49g**.

Afin d'améliorer le rendement en fenestradiène **49g**, les durées d'irradiation sont réduites. Un second essai de 30 min d'irradiation à 100 °C permet d'isoler le fenestradiène **49g** avec un rendement de 46 %, accompagné de 36 % de cyclootratriène **43g** (Entrée 2). Lorsque la durée d'irradiation est encore diminuée, la conversion de l'alcool propargylique de départ **1a** est réduite et par conséquent, le rendement en composé souhaité **49g** suit la même tendance. Le cyclooctatriène **50g** est obtenu en mélange avec le substrat de départ **1a** et son rendement reste constant entre 13 et 22 %. (Entrées 3 - 5).

Un dernier essai est effectué en diminuant la température mais c'est la conversion de l'alcool propargylique **1a** qui est affectée. Lorsque la température est diminuée de 100 à 90 °C, le rendement en composé souhaité passe de 46 à 39 % et le substrat **1a** est récupéré à hauteur de 35 % (Entrées 2, 6). Après une irradiation de 30 min à 90 °C, le cyclooctatriène **50g** est isolé en mélange avec un rendement calculé par analyse RMN s'élevant à 7 %.

Tableau 29 : Cascade réactionnelle avec l'ényne aliphatique 20g



Entrée	Conditions MW	49g (%)	50g (%)	1a (%)
1	60 min à 100 °C	24	46	0
2	30 min à 100 °C	46	36	0
3	15 min à 100 °C	35	13 [a]	3 [a]
4	7 min à 100 °C	39	22 [a]	15 [a]
5	3 min à 100 °C	26	13 [a]	42 [a]
6	30 min à 90 °C	39	7 [a]	35 [a]

[a] : Rapport calculé par analyse RMN

Le meilleur rendement en fenestradiène **49g** est obtenu après irradiation de 30 min à 100 °C (Entrée 2). Ces conditions semblent apporter une énergie suffisante pour former le cyclooctatriène thermodynamique **50g**. En apportant moins d'énergie au système, c'est-à-dire en diminuant la durée d'irradiation, puis la température, nous avons pensé que le rendement en composé souhaité **49g** allait augmenter, mais ce n'est pas le cas et le substrat **1a** n'est pas consommé complètement (Entrées 3 - 6). Par ailleurs, le triènyne **2g** formé après les deux premières étapes 4-*exo*-dig/Sonogashira est très réactif dans la réaction de Straus puisqu'il n'a jamais été isolé.

Dans ce cas d'étude, la réaction de Straus et les électrocyclisations sont efficaces puisque les deux polycycles **49g** et **50g** sont formés. Nous pouvons expliquer la formation du produit thermodynamique **50g** par les énergies d'activations des réactions d'électrocyclisation 8π des ***voies 1*** et ***2*** qui sont certainement très proches (Schéma 124).

II.3.4. Enyne aliphatique 20h comportant un cycle en position 3,4

La cascade réactionnelle est ensuite effectuée dans les conditions optimisées avec un autre ényne carboné aliphatique, le 1-éthynylcyclohexène **20h** (Schéma 130). Après 60 min d'irradiation à 100 °C, le cyclooctatriène **50h**, le triènyne **2h** et le réactif **1a** sont isolés avec des rendements respectifs de 11, 59 et 19 % et le fenestradiène **49h** n'est pas observé.

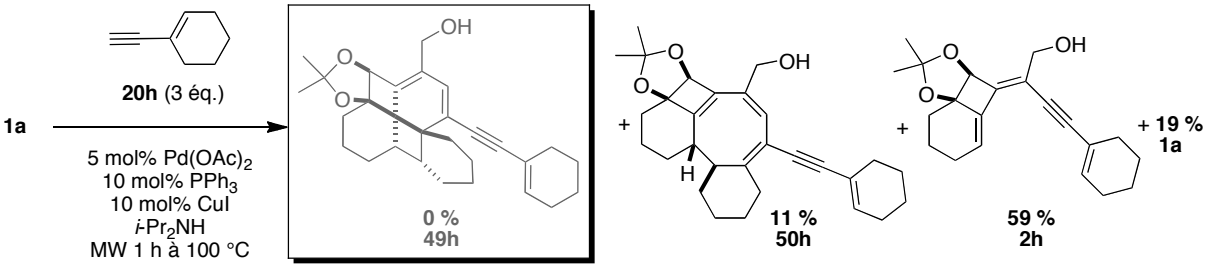


Schéma 130 : Cascade réactionnelle avec l'ethynylcyclohexène 20h

L'ényne **20h** ne présente pas un caractère électronique différent des énynes aliphatiques **20e-g** étudiés précédemment, ils possèdent tous le même caractère inductif donneur. La différence de l'ényne **20h** provient la présence du cyclohexène, qui induit des tensions supplémentaires dans les structures du fenestradiène **49h** souhaité et du cyclooctatriène **50h**. Ceci peut expliquer que le triènyne **2h** soit isolé avec un rendement de 59 %.

II.3.5. Enyne aliphatique comportant un cyclobutane 20i

*II.3.2.20. Synthèse du prop-2-yn-1-ylidenecyclobutane **20i***

Le prop-2-yn-1-ylidenecyclobutane **20i** est synthétisé en deux étapes à partir de la cyclobutanone commerciale, par addition du bromure de propargylemagnésium sur la fonction cétone (**Schéma 131**).[218] Après déshydratation du cyclobutanol acétylénique **54** en présence de $POCl_3$ dans la pyridine, l'ényne volatil **20i** est obtenu et conservé dans le pentane.

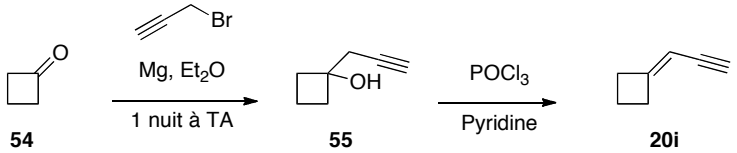


Schéma 131 : Préparation de l'ényne 20i

*II.3.2.21. Cascade réactionnelle avec le prop-2-yn-1-ylidenecyclobutane **20i***

L'ényne **20i** substitué par un cyclobutane est engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle (**Schéma 132**). Après une irradiation à 100 °C pendant 60 min, le produit majoritaire présent dans le brut réactionnel est le substrat **1a**, récupéré avec un rendement de 33 %. Des traces du triènyne **2i** sont observées, accompagnées de produits de décomposition. Ce résultat peut provenir du fait que le prop-2-yn-1-ylidenecyclobutane **20i** semble également trop encombré pour former le fenestradiène **49i** et le cyclooctatriène **50i** qui possèdent une géométrie relativement tendue. Parmi les énynes de type **20** que nous avons testés, c'est en effet le seul possédant deux groupement alkyles sur la position vinylique terminale. D'autres explications peuvent être avancées : la réaction de Straus ne s'effectue pas efficacement avec cet ényne **20i**, ou bien ces polycycles **49i** et **50i** relativement tendus ne sont pas stables dans les conditions expérimentales utilisées, ils se décomposent à 100 °C. Cependant une irradiation moins longue ou à une température inférieure ne serait pas suffisante pour convertir le substrat **1a**, qui est ici récupéré à hauteur de 33 %.

[218] Lehrich, F.; Hopf, H.; Grunenberg, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**.

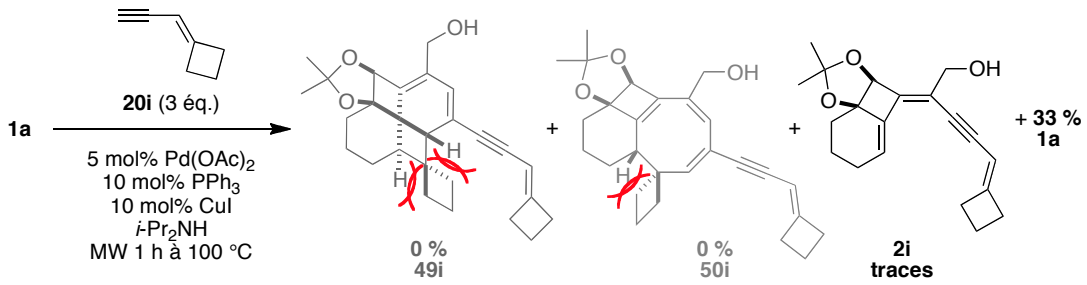


Schéma 132 : Cascade réactionnelle avec le prop-2-yn-1-ylidenecyclobutane 20i

II.3.6. Enyne aromatique 20j

L'ényne aromatique conjugué **20j** préparé par la méthode d'hydralumination d'alcyne vrai est engagé dans les conditions optimisées (**Schéma 133**). Le fenestradiène **49j** n'est pas formé, mais un rendement de 44 % du cyclooctatriène correspondant **50j** est obtenu, en présence de 38 % de l'alcool propargylique **1a**.

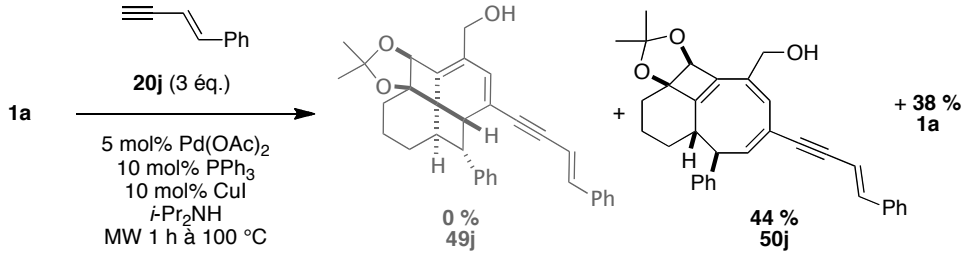


Schéma 133 : Cascade réactionnelle avec l'ényne 20j

Ce résultat est similaire à celui du cas où l'ényne **20e** est engagé (Schéma 129, page 114). De même, les deux explications avancées sont valables :

- Le cyclooctatriène **52j** obtenu par la ***voie 1*** est trop encombré pour réaliser l'électrocyclisation 6π (Schéma 135). En effet, les deux énynes engagés jusqu'à présent qui ont permis de conduire efficacement aux fenestradiènes de type **49** (les composés **20f** et **20g**) étaient moins encombrés en position vinylique terminale que **20j**.
- L'énergie d'activation de l'électrocyclisation 8π conduisant au cyclooctatriène **50j** par la ***voie 2*** est probablement assez basse et le fenestradiène **49j** éventuellement formé se réarrange en cyclooctatriène **50j**, ou bien ce composé **50j** se forme directement.
- Mais ici, une raison supplémentaire est invoquée. Cet ényne **20j** possède des propriétés électroniques particulières du fait qu'il soit totalement conjugué. Ainsi le triènyne **2j** possède un haut degré de conjugaison. Bien que cette particularité électronique augmente généralement la stabilité des composés, le triènyne **2j** n'est pas isolé. Il semble ainsi très réactif vis-à-vis de la réaction de Straus. Le cyclooctatriène **50j** isolé expérimentalement présente un degré d'insaturation supplémentaire, d'où une éventuelle stabilité supplémentaire par rapport au triènyne 2j, mais aussi par rapport aux autre cyclooctatriènes de type **50**.

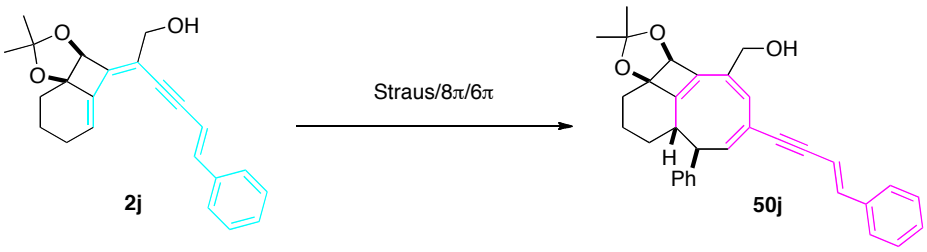


Schéma 134 : Nombre d'insaturations sur le triènyne 2j par rapport au cyclooctatriène 50j

- Enfin, cette conjugaison tend à modifier la densité électronique de la double liaison en position 14-15 qui serait impliquée dans l'électrocyclisation 6π qui modifie la réactivité de la réaction par rapport aux énynes de type aliphatique (Schéma 135).

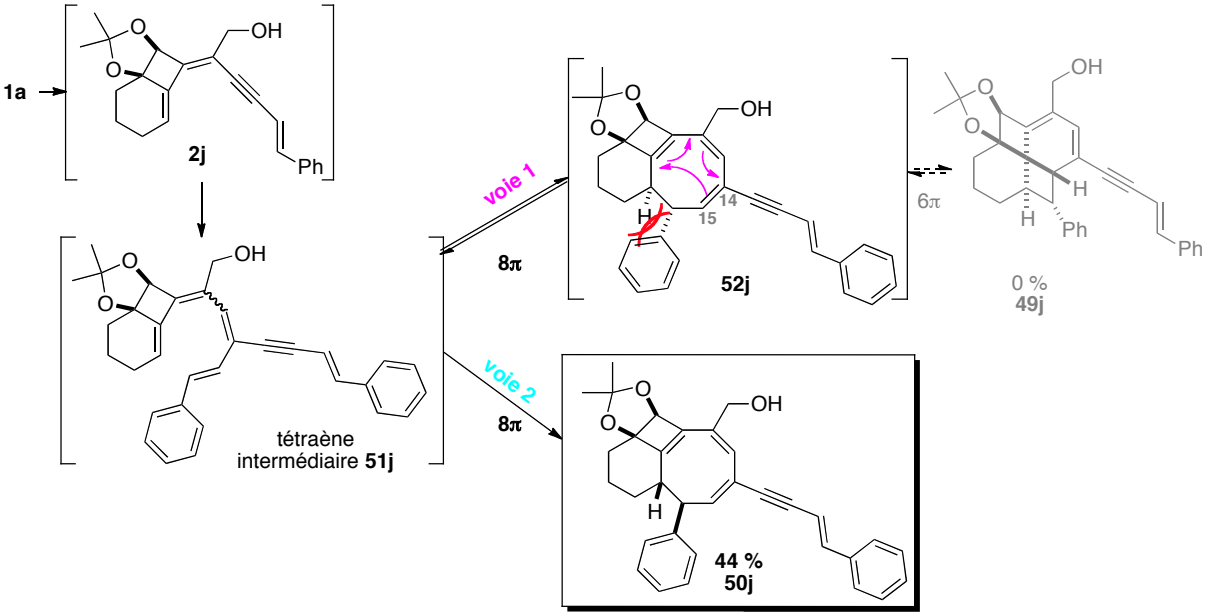


Schéma 135 : Mécanisme réactionnel de la cascade réactionnelle avec l'ényne 20j

II.3.7. Enyne substitué par un alcool allylique primaire libre 20k

C'est ensuite le (*E*)-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol **20k** commercial comportant une fonction différente, un alcool primaire, qui est engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle (Schéma 136). Parmi de nombreux produits secondaires non identifiés, le fenestradiène **49k**, très polaire, a été isolé avec un rendement de 68 %. Le triènyne **2k** correspondant est observé uniquement à l'état de traces.

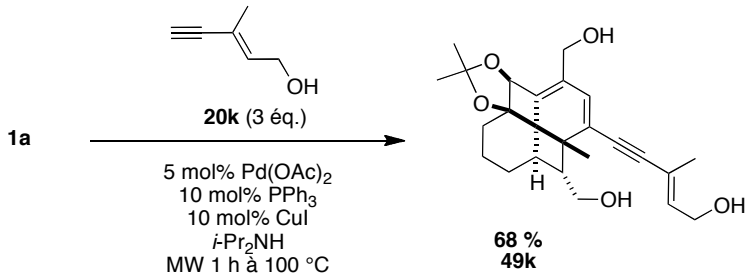


Schéma 136 : Cascade réactionnelle avec l'ényne comportant un alcool primaire 20k

L'ényne **20k** permet efficacement d'obtenir le fenestradiène **49k** en tant que produit majoritaire de la cascade réactionnelle. Le résultat est comparable à celui obtenu avec l'ényne **20f** qui avait permis d'isoler le fenestradiène **49f** avec un rendement de 73 % lors de l'optimisation des conditions réactionnelles (cf. section II.1, Tableau 28, page 107). L'ényne carboné **20f** est plutôt considéré comme partenaire donneur de la réaction d'alcyne, tandis que la fonction alcool primaire libre sur l'ényne **20k** lui confère le rôle de pseudo-accepteur par l'équipe de Trost.[169] Cette comparaison est néanmoins à prendre avec précaution, puisque les accepteurs « pseudo activés » décrits dans la littérature soient des composés de type alcool propargylique, alors que **20k** est un alcool allylique. Toutefois, le résultat des études des énynes **20k** et **20f** sont plutôt similaires, ce qui indique que leurs

[169] Trost, B. M.; McIntosh, M. C., *Tetrahedron Lett.* **1997,** *38*.

caractéristiques électroniques ne sont pas trop éloignées ou que ces paramètrent n'influencent pas l'efficacité de la réaction.

Par ailleurs, cette réaction fournit beaucoup de produits secondaires non identifiés, visibles à la CCM et en analyse par RMN. Cette réaction est moins « propre » que les autres étudiées jusqu'à présent et peut s'expliquer par la fonction alcool primaire libre de l'ényne **20k**.

De plus, la présence d'un groupement méthyle en α de la triple liaison de cet ényne **20k** ne nuit pas à la réaction, qui forme majoritairement le fenestradiène **49k** souhaité, comme dans le cas de l'ényne carboné **20f**.

Enfin, il est à souligner que le produit thermodynamique **50k** n'est pas obtenu. Étant donné que le fenestradiène **49k** est le produit majoritaire de la réaction, le cyclooctatriène **50k** devrait être formé par la séquence rétro-6π/rétro-8π/8π. Le problème ne provient pas de difficultés liées au mécanisme puisque l'électrocyclisation 6π s'effectue de manière efficace. La raison pour laquelle le produit thermodynamique **50k** n'est pas formé provient plutôt des propriétés intrinsèques du composé **50k**. Nous envisageons que la barrière énergétique d'activation de l'électrocyclisation 8π conduisant au cyclooctatriène **50k** soit trop élevée et l'irradiation de 60 min à 100 °C ne fournit pas assez d'énergie pour la franchir. Cette hypothèse sera de nouveau discutée dans la chapitre IV.

II.3.8. Enynes substitués par un éther silylé allylique 20l-m

Afin de mesurer l'influence de l'alcool libre de l'ényne **20k** précédemment étudié, il est protégé en éther silylé.

*II.3.2.22. Synthèse des énynes silylés **20l-m***

Les énynes comportant un éther silylés sont obtenus par des méthodes largement décrites dans la littérature à partir des énynes substitués par des alcools libres commerciaux (Schéma 137) :[142]

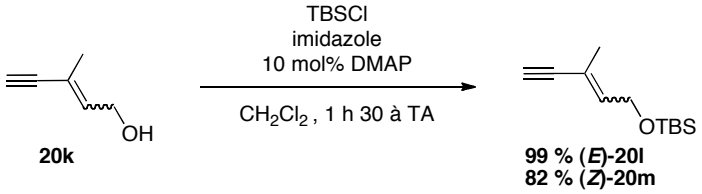


Schéma 137 : Silylation des alcools allyliques

*II.3.2.23. Cascade réactionnelle avec les énynes de configuration (E) et (Z) **20l-m***

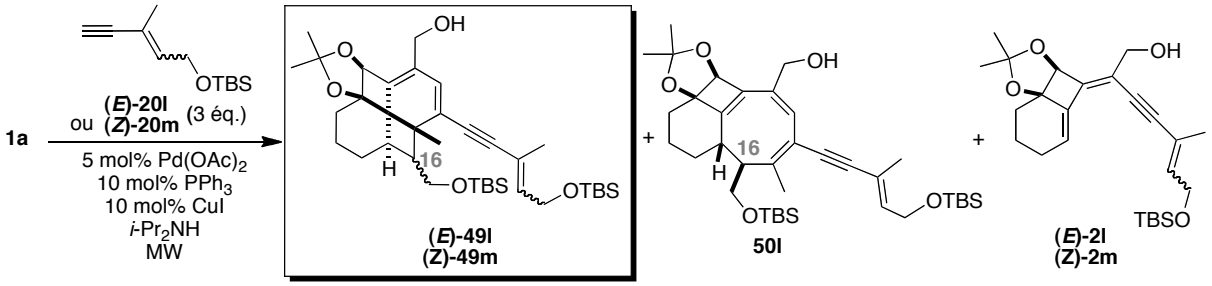
La réaction précédente avec l'ényne **20k** a conduit à la présence de nombreux produits secondaires accompagnant le composé attendu **49k**. Nous avons souhaité vérifier si la protection de cette fonction alcool allylique primaire pouvait conduire à une réaction plus « propre » tout en étant aussi efficace pour obtenir le fenestradiène **49l**. L'ényne **20l** comportant un éther silylé et de configuration (*E*) est donc engagé dans les conditions optimales de la cascade réactionnelle (Tableau 30). Une irradiation de 60 min à 100 °C permet d'isoler le fenestradiène **49l** avec un rendement de 72 %, accompagné du cycloocatriène **50l** et du triènyne **2l** avec des rendements respectifs de 10 et 8 % (Entrée 1). La réaction est propre, les trois composés sont formés seuls sans autres produits secondaires.

La même expérience mais avec l'ényne de configuration (*Z*) est également effectuée (Entrée 2 - 4). En revanche, le résultat est tout à fait différent, seulement 17 % du fenestradiène **49m** est isolé dans les mêmes conditions, en présence de 63 % de triènyne **2m** (Entrée 2). Une durée d'irradiation plus longue permet d'isoler 40 % du composé souhaité **49m** (Entrée 3). Puis, c'est la température qui a

[142] Charpenay, M.; Boudhar, A.; Siby, A.; Schigand, S.; Blond, G.; Suffert, J., *Adv. Synth. & Catal.* **2011,** *353.*

été augmentée à 130 °C mais l'irradiation ne dure que 40 min, par crainte de la dégradation des composés à cette température (Entrée 4). Comme attendu, le fenestradiène **49m** se dégrade car il est isolé en présence de produits secondaires inséparables et le rendement global chute à 51 %.

Tableau 30 : Cascade réactionnelle avec les énynes substitués par un éther silylé 20l-m



Entrée	Enyne	Conditions MW	49l-m	50l-m	2l-m	Rendement global (%)
1	**(*E*)-20l**	60 min à 100 °C	72 % **49l**	10 % **50l**	5 % **2l**	87
2	**(*Z*)-20m**	60 min à 100 °C	17 % **49m**	0 % **50m**	63 % **2m**	80
3		120 min à 100 °C	40 % **49m**	0 % **50m**	30 % **2m**	70
4		40 min à 130 °C	21 % **49m**	0 % **50m**	32 % **2m**	51

Les conclusions suivantes peuvent être établies de ces essais :

- Conclusion sur l'influence de la silylation de l'alcool **20k/20l** :

  Les résultats présentent des similarités : une majorité de fenestradiène de type **49** isolé avec un rendement de 68 à 72 % accompagné du triènyne **2l** et du cycloocatriène **50l** avec des rendements inférieurs à 10 % dans le cas de l'ényne **20l**. La protection de l'alcool en éther silylé n'a donc pas d'influence sur la performance de la séquence réaction de Straus/électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π. De plus, la protection de l'alcool empêche clairement la formation de produits secondaires polluant le milieu réactionnel.

- Conclusion sur l'influence de la configuration de la double liaison de l'ényne **20m** :

  En ce qui concerne la structure de l'oléfine, c'est le seul exemple avec une configuration (*Z*) de l'ényne. Cette conformation joue un rôle déterminant dans cette cascade réactionnelle, au niveau de la réaction de Straus et des électrocyclisation. La configuration du carbone 16 (Schéma 138) est ainsi modifiée par rapport à tous les exemples précédents, comprenant également les exemples de l'étude de semi-hydrogénation des triènynes de type **2** qui étaient de configuration (*E*). Par conséquent nous ne pouvons pas vraiment tirer de conclusion sur nos résultats. La faible performance de cet ényne **(*Z*)-20m** peut être expliquée par les raisons usuelles de niveau d'énergie ou de difficultés au niveau de la réaction de Straus. Mais ce résultat peut également être expliqué par les gênes stériques apportées par cette configuration lors des électrocyclisation, comme le représentent les intermédiaires réactionnels sur le Schéma 138.

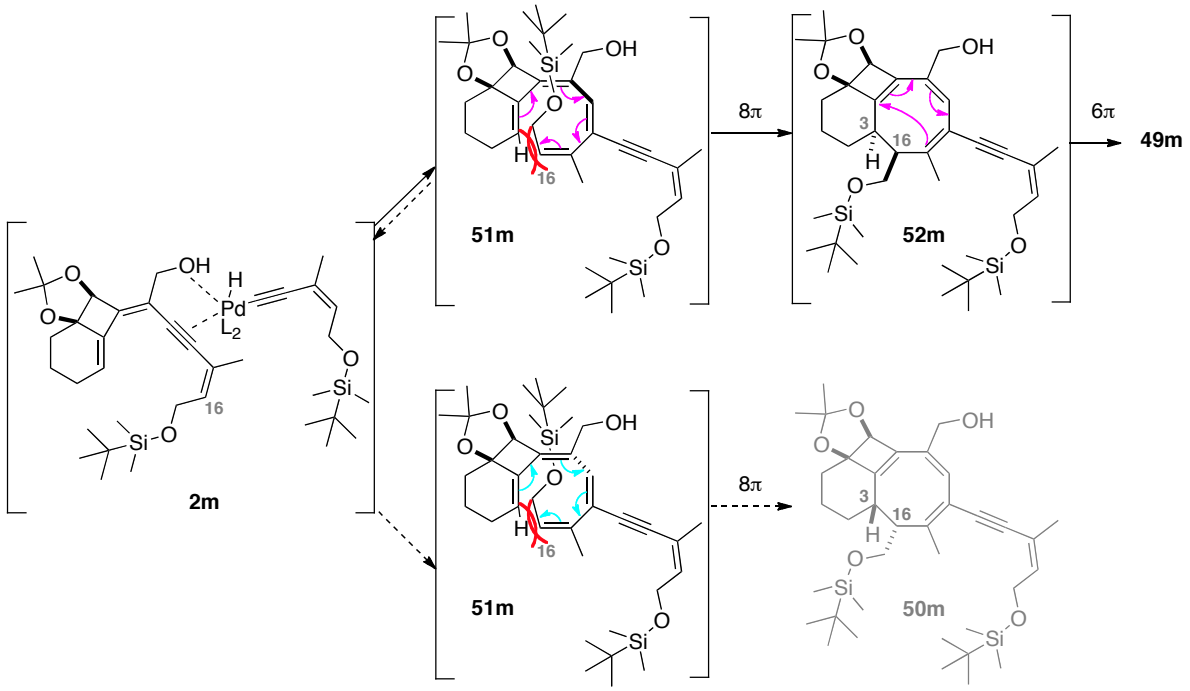


Schéma 138 : Intermédiaires réactionnels de la cascade avec l'ényne (*Z*)-20m

Ceci est en accord avec les travaux de Houk *et al.*[105] et de Huisgen *et al.*[106] qui ont montré que l'électrocylisation 8π est favorisée si un groupe alkyle est à l'intérieur du système polyènique (Figure 49) :

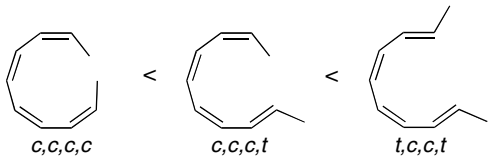


Figure 49 : Rapidité de cyclisation de différents décatétraènes

Les rapidités de cyclisation de trois différents décatétraènes sont comparées et c'est celui avec les substituants à l'extérieur du système polyènique qui cyclise le plus vite, le *t,c,c,t*-décatétrène.

- Par ailleurs, l'énergie d'activation de l'électrocyclisation 6π devrait aussi être modifiée, les substituants des carbones 3 et 16 sont ici en configuration *anti* par rapport à la liaison 3-16.
- Le cyclooctatriène **50m** n'est ainsi pas observé, ce qui peut être expliqué par une importante barrière d'activation de l'électrocyclisation 8π de la ***voie 2***.
- En dernière conclusion, l'étude des entrées 2 – 4 nous permet de conclure que les composés **2m** et **49m** se dégradent à 130 °C.

II.3.9. Enyne substitué par un méthoxyle allylique 20n

Afin d'obtenir plus de réponses sur les critères d'efficacité de la cascade réactionnelle, l'ényne comportant un méthoxyle en position allylique **20n** est également étudié dans les conditions optimisées.

[105] Thomas, B. E.; Evanseck, J. D.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115.*
[106] Dahmen, A.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10,* 1465.

*II.3.2.24. Synthèse de l'ényne comportant un groupement méthoxyle allylique **20n***

L'alcool allylique du composé **20k** est méthylé en ényne **20n** par la méthode généralement utilisée suivante : déprotonation à l'hydrure de sodium suivie d'une substitution nucléophile sur l'iodure de méthyle (Schéma 139).

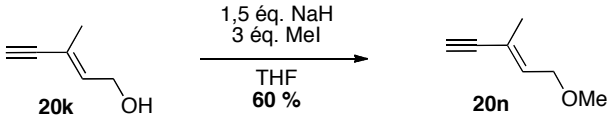
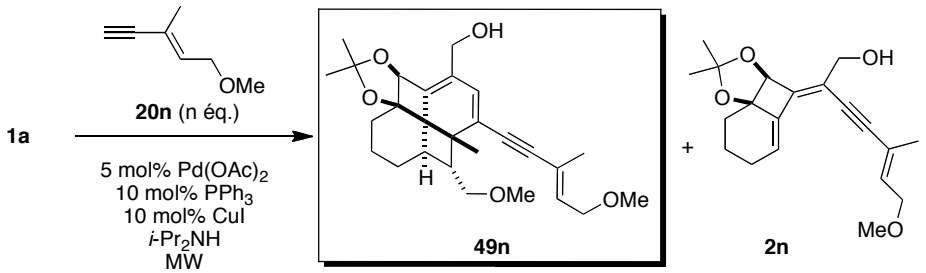


Schéma 139 : Méthylation de l'alcool allylique de l'ényne 20n

*II.3.2.25. Cascade réactionnelle avec l'ényne **20n***

L'ényne **20n** est engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle (Tableau 31, Entrée 1). Après 60 min d'irradiation sous micro-ondes à 100 °C, l'ényne **20n** ne permet pas de former majoritairement le fenestradiène **49n** qui est obtenu avec un rendement de 32 %. Le triènyne intermédiaire **2n** est isolé avec le rendement le plus élevé de 57 % et 20 % de l'alcool propargylique de départ **1a** est récupéré.

Tableau 31 : Cascade réactionnelle avec l'ényne substitué par un groupement méthoxyle 20n



Entrée	n éq.	Conditions MW	49n (%)	2n (%)	1a (%)	Rendement global (%)
1	3	1 h à 100 °C	32	57	20	99
2	3	1 h à 120 °C	0	37	12	49
3	6	1 h à 100 °C	0	0	87	87

C'est un Cas de figure similaire à celui où l'éthynylcyclohexène **20h** a été engagé (section II.3.4, Tableau 31, page 122) : le triènyne **2h** était majoritaire mais le fenestradiène **49h** n'avait pas du tout été observé.

Deux paramètres sont modifiés :

- ➔ Nous pensons qu'il faut fournir plus d'énergie au système pour poursuivre la conversion de l'intermédiaire triènyne **2n** en fenestradiène **49n**. La température d'irradiation est augmentée à 120 °C, mais la formation du composé souhaité **49n** n'est pas observée, seul le triènyne **2n** est isolé accompagné de l'alcool propargylique de départ **1a**. Par ailleurs, le rendement global de la réaction chute à 49 %, ce qui laisse penser que le fenestradiène **49n** éventuellement formé s'est décomposé (Entrée 2).
- ➔ Afin de favoriser la réaction de Straus, le nombre d'équivalents d'ényne **20n** est doublé mais cette modification ne conduit pas à une amélioration du rendement en fenestradiène **49n**. L'alcool propargylique **1a** est récupéré à 87 % (Entrée 3). Ce résultat négatif peut s'expliquer par une possibilité de favoriser les réactions parasites de dimérisation de type Glaser ou de type Straus de l'ényne **20n**.

Les conclusions que l'on peut tirer de cette étude sont les suivantes :

- En comparant les résultats de la synthèse des fenestradiène **49k-l**, nous confortons notre hypothèse selon laquelle les caractères électroniques des énynes employés ne sont pas assez distincts pour avoir une conséquence sur l'efficacité de la cascade réactionnelle. L'ényne **20k** comportant un alcool primaire libre et l'ényne **20l** comportant un éther silylé sont tous les deux efficaces malgré le fait qu'ils présentent des propriétés électroniques plutôt différentes. À l'inverse, l'ényne **20n**, qui est plus proche du point de vue électronique de l'ényne **20l** comportant un éther silylé n'est pas performant dans la cascade réactionnelle.
- Par ailleurs, la cascade réactionnelle ne semble pas être sensible à l'encombrement stérique autour de l'oxygène allylique. En effet, lorsque l'alcool est libre, l'ényne **20k** est efficace. L'ényne **20l** est tout aussi efficace alors que l'oxygène comporte un groupement silylé très encombré stériquement (TBS). Et bien que le méthyle sur l'oxygène de l'ényne **20n** soit moins encombrant qu'un groupement TBS, c'est dans ce cas-ci que la cascade réactionnelle ne fonctionne pas, c'est le triènyne **2n** qui est majoritaire.
- Que ce soit au niveau électronique ou structural, les trois dernières expériences nous montrent que les propriétés de l'ényne ne semblent pas entrer en jeu dans l'efficacité de la cascade réactionnelle. Nous supposons alors que la barrière énergétique d'activation des réactions électrocycliques sont élevées. Celle de l'électrocylisation 8π de la ***voie 2*** n'est pas atteinte après une irradiation de 60 min à 100 °C, puisque le cyclooctatriène **50n** n'est pas observé.

II.3.10. Enynes substitués par un alcool tertiaire 20a-d

Ces premiers essais ont pour but d'accéder aux fenestradiènes **49a-d** afin de les comparer avec les fenestradiènes de première génération de type **5** et notamment les analogues **5a-d** (Figure 50). Un des objectifs est de vérifier notamment si le résidu ényne a une influence sur les angles α et β autour du carbone central. Nous rappelons que nous connaissons ceux du fenestrène **9a**. Les angles ne pourront pas être directement comparés puisque nous ne connaissons pas ceux du fenestradiène de type **5**.

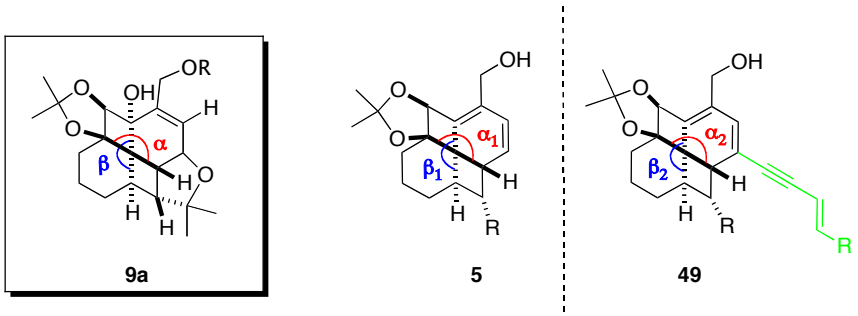


Figure 50 : Influence du bras ényne sur l'angle du carbone central du fenestradiène

*II.3.2.26. Synthèse des énynes comportant un alcool tertiaire **20a-d***

La synthèse des énynes **20a-d** comportant un alcool tertiaire s'effectue en quatre étapes à partir de l'alcool propargylique commercial **56**. La première étape est une hydrostannylation qui est réalisée dans des conditions non radicalaires. (Schéma 140). La catalyse au palladium permet d'obtenir majoritairement l'oléfine *E*. Le rapport de stéréosélectivité augmente avec l'encombrement stérique des ligands, ou du groupement en position propargylique.[219]

[219] Darwish, A.; Chong, J. M., *Tetrahedron* **2012,** *68.*

La méthode utilisée pour synthétiser les iodures de vinyles carbonés **19e** et **19g** (**Schéma 126**) ne peut pas s'appliquer ici. En effet, le DIBAL-H par son caractère acide de Lewis, réagit plutôt avec la fonction hydroxyle qui représente une base de Lewis.[220]

Les deux premières étapes d'hydrostannylation et d'échange étain-iode ont déjà été réalisées par notre groupe[119] d'après un mode opératoire décrit dans la littérature.[221]

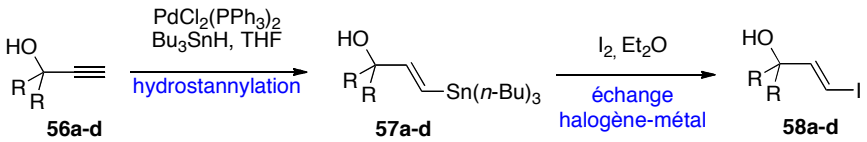


Schéma 140 : Synthèse des iodures de vinyle 58a-d

Les deux étapes suivantes sont similaires à la synthèse des énynes carbonés **20e** et **20g** (**Schéma 127**). Il s'agit d'une séquence couplage de Sonogashira avec le TMS-éthyne des iodures de vinyles **58** en énynes **59**, suivi d'une désilylation de la triple liaison (**Schéma 141**).

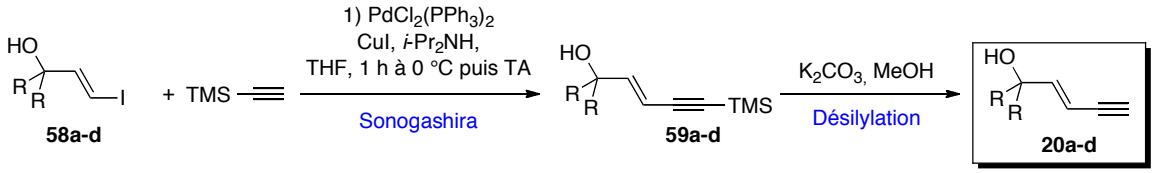


Schéma 141 : Synthèse des énynes 20a-d à partir des iodures de vinyles 58a-d

Les énynes **20a** à **20d** synthétisés par cette méthode sont classés par encombrement stérique en position allylique croissant (**Figure 51**) :

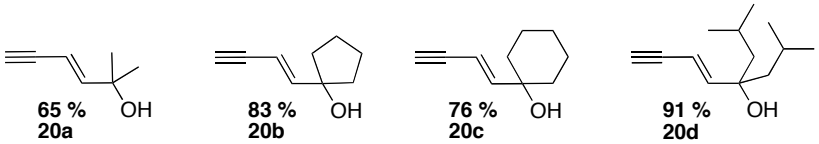


Figure 51 : Énynes synthétisés par hydrostannylation des alcynes vrais 56a-d

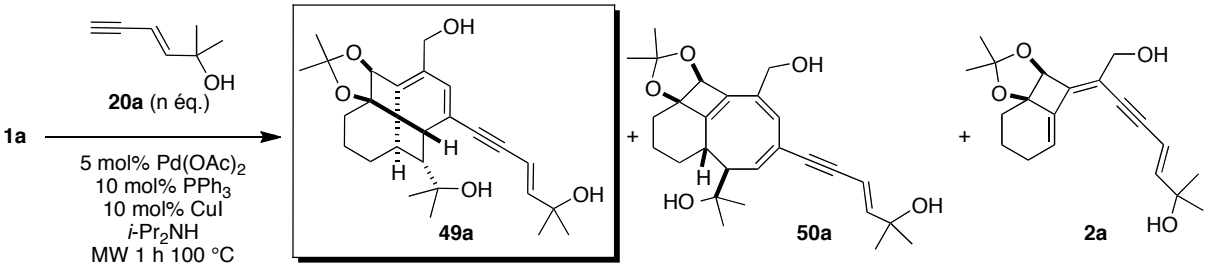
*II.3.2.27. Cascade réactionnelle avec l'ényne substitué par gem-diméthylcarbinol **20a***

L'ényne **20a** substitué par un *gem*-diméthylcarbinol est engagé dans les **conditions optimisées** (Tableau 32, Entrée 1). Après 60 min d'irradiation à 100 °C, les trois produits possibles de la réaction **49a**, **50a** et **2a** sont formés avec de nombreux produits secondaires non identifiés. Le fenestradiène **49a** est isolé avec quelques impuretés minoritaires inséparables avec un rendement estimé de 32 %. Le triènyne **2a** et le cyclooctatriène **50a** sont isolés purs avec des rendements respectifs de 32 et 34 %. À ce stade, augmenter la température ou durée d'irradiation favoriserait le réarrangement thermique du fenestradiène **49a** en cyclooctatriène **50a** alors que diminuer un des deux paramètres d'irradiation devrait conduire à une augmentation du rendement en triènyne **2a**.

Le paramètre qui est alors modifié est le nombre d'équivalents d'ényne **20a**. Il devrait permettre de faciliter la réaction de Straus en faisant diminuer le rendement en triènyne **2a**. Un excès de 6 équivalents de composé **20a** est engagé dans la cascade réactionnelle, cependant le rendement en fenestradiène **49a** est abaissé à 16 %. (Entrée 2).

[220] Alexakis, A.; Duffault, J. M., *Tetrahedron Lett.* **1988,** *29.*
[119] Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130.*
[221] Zhang, H. X.; Guibe, F.; Balavoine, G., *J. Org. Chem.* **1990,** *55.*

Tableau 32 : Cascade réactionnelle avec l'ényne substitué par un *gem*-diméthylcarbinol 20a



Entrée	n éq.	49a (%)	50a (%)	2a (%)
1	3	≈ 32	34	32
2	6	≈ 16	36	16

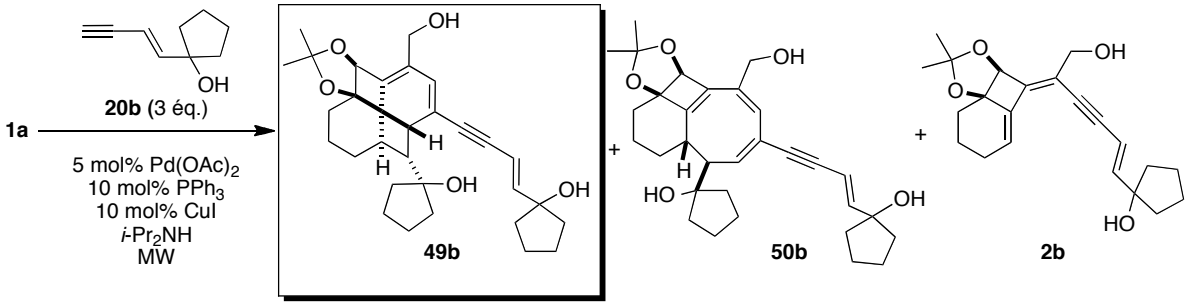
En comparant ces résultats avec ceux de la cascade réactionnelle avec l'ényne comportant un alcool primaire libre **20k**, nous pouvons conclure que l'encombrement de la position allylique semble influencer l'efficacité de la cascade réactionnelle. Cette différence structurale peut en effet ralentir les électrocyclisations, toutefois cette hypothèse doit être confirmée par d'autres résultats.

*II.3.2.28. Cascade avec l'(E)-1-(but-1-en-3-yn-1-yl)cyclopentanol **20b***

L'ényne **20b** comportant un groupement cyclopentanol est engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle (**Tableau 33**, Entrée 1). Ce résultat pourra nous apporter des réponses sur l'influence de l'encombrement stérique en position allylique.

Après irradiation dans les conditions de référence de 60 min à 100 °C, le rendement en fenestradiène **49b** est satisfaisant, il s'élève à 59 %. Néanmoins, le rendement en triènyne **2b** s'élève à 25 %. Il serait souhaitable de prolonger la conversion en fenestradiène **49b**, sans trop augmenter le rendement du produit thermodynamique **50b**. Une irradiation d'une heure à 120 °C est donc effectué et le produit majoritaire est le cyclooctatriène **50b**, isolé avec un rendement de 73 % (Entrée 2).

Tableau 33 : Cascade réactionnelle avec l'ényne 20b portant un alcool tertiaire



Entrée	Conditions MW	49b (%)	50b (%)	2b (%)
1	1 h à 100 °C	59	8	25
2	1 h à 120 °C	24	73	0

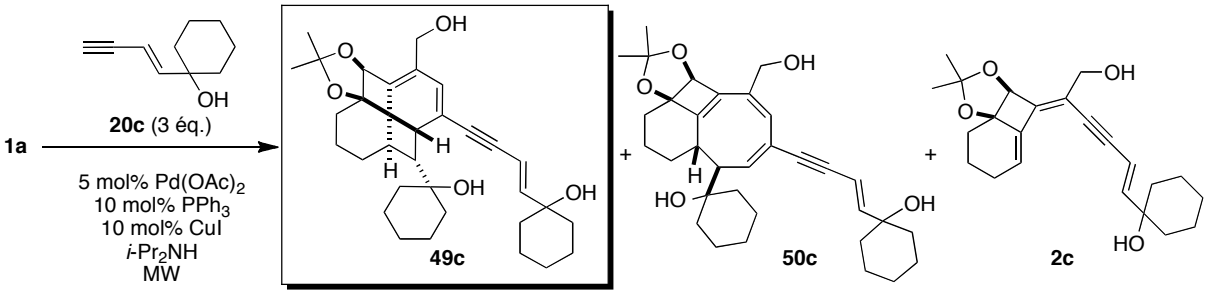
La comparaison avec l'exemple précédent est surprenante : bien que l'ényne **20b** soit plus encombré que l'ényne **20a**, la réaction est donne majoritairement le fenestradiène **49b** dans des conditions d'irradiation identiques (**Tableau 32**, Entrée 1 ; Tableau 33, Entrée 1). D'autres essais avec des

énynes de type **20** comportant des alcools tertiaires sont nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions.

*II.3.2.29. Cascade avec l'(E)-1-(but-1-en-3-yn-1-yl)cyclohexanol **20c***

L'ényne **20c** comportant un groupement cyclohexanol est engagé dans les conditions optimisées (**Tableau 34**, Entrée 1). Après une irradiation sous micro-ondes de 60 min à 100 °C, le fenestradiène **49c** est isolé avec des impuretés inséparables. Le rendement est estimé à environ 20 %. Toutefois, le produit majoritairement isolé est le triènyne **2c**. De même que dans l'exemple précédent, la fonction hydroxyle de l'ényne implique la formation de plusieurs sous-produits. Afin de pallier à ce problème et d'aider la conversion du triènyne **2c** en fenestradiène **49c**, une nouvelle irradiation plus douce mais plus longue est tentée. Ainsi, après 2 heures d'irradiation à 95 °C, le produit majoritaire est encore le triènyne **2c** (Entrée 2). Le rendement maximum de 39 % en fenestradiène **49c** est alors obtenu. Si la réaction est irradiée 3 heures à 95 °C, le rendement en fenestradiène **49c** chute à 17 %, celui en triènyne **2c** reste constant tandis que celui du produit thermodynamique **50c** augmente à 17 %.

Tableau 34 : Cascade réactionnelle avec l'ényne portant un alcool tertiaire 20c



Entrée	Conditions MW	49c (%)	50c (%)	2c (%)
1	1 h à 100 °C	≈ 20	15	56
2	2 h à 95 °C	39	9	47
3	3 h à 95 °C	17	17	47

Afin de mesurer l'efficacité de la réaction, le rendement en intermédiaire triènyne **2b** est comparé dans les mêmes conditions avec celui en triènyne **2c** (**Tableau 33**, Entrée 1 ; Tableau 34, Entrée 1,). Il passe de 25 % lorsque le groupement en position allylique est un cyclopentane (**2b**) à 56 % lorsque c'est un cyclohexane (**2c**). Ainsi, l'encombrement en position allylique de l'ényne de type **20** diminue l'efficacité de la cascade réactionnelle, bien que les énynes **20b** et **20c** ne diffèrent que d'un carbone.

*II.3.2.30. Cascade réactionnelle avec l'(E)-2-methylhex-3-en-5-yn-2-ol **20d***

C'est ensuite l'ényne substitué par un *gem-iso*butyle carbinol **20d** qui est engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle (Schéma 142). Après 60 min d'irradiation à 100 °C, une majorité de triènyne **2d** est isolé, avec un rendement de 94 % en présence du cyclooctatriène **50d** obtenu avec un rendement de 6 %. Dans ce cas où c'est le triènyne intermédiaire **2d** qui est majoritaire, la procédure employée est d'apporter plus d'énergie au système afin de favoriser la réaction de Straus. Un nouvel essai d'irradiation est alors entrepris, en augmentant la température d'irradiation à 130 °C (Entrée 2). Le constat est similaire, l'intermédiaire **2d** est isolé majoritairement.

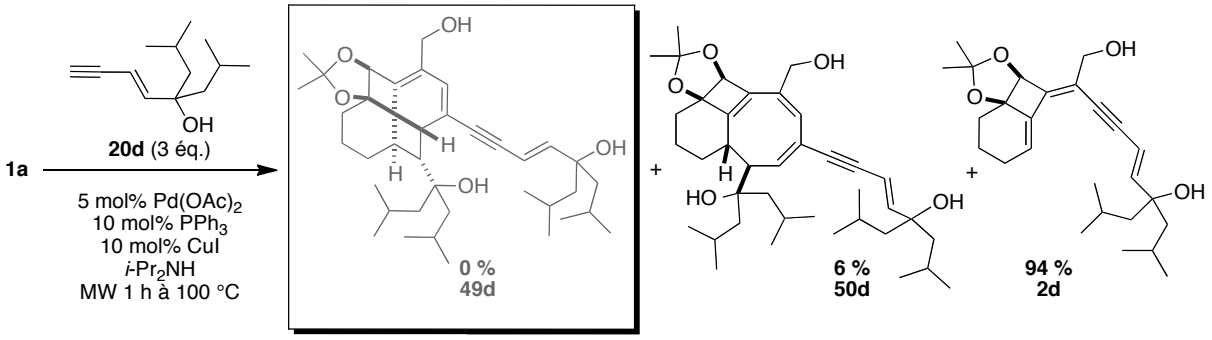


Schéma 142 : Cascade réactionnelle avec l'ényne 20d substitué par un *gem-iso*butylecarbinol

La réaction s'arrête au stade intermédiaire triènyne **2d** et la réaction d'addition du deuxième équivalent de cet ényne ne s'effectue pas. Dans le cas des fenestradiènes de première génération, le rendement en fenestradiène **5d** s'élève à 63 % (Chapitre I, Schéma 46, page 38).[119] Bien que ce rendement soit le plus bas obtenu sur l'ensemble des composés **5a-e**, ce résultat prouve que le groupement *gem-iso*butyle n'inhibe pas la séquence réactionnelle électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π. Nous supposons ainsi que dans cette nouvelle cascade réactionnelle, l'ényne très encombré **20d** gêne l'addition du deuxième équivalent d'ényne (Schéma 142).

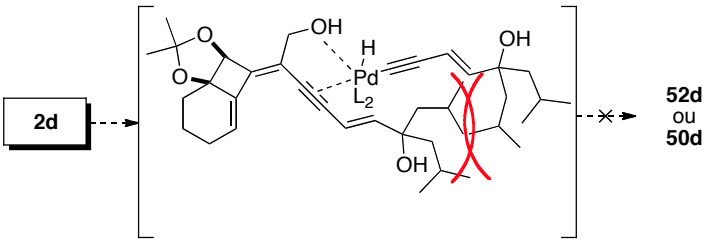


Schéma 143 : Intermédiaire réactionnel de la réaction de Straus

Néanmoins, ce résultat confirme bien que l'encombrement de la position allylique est un facteur agissant directement sur l'efficacité de la cascade réactionnelle.

II.4. Confirmation de la structure du fenestradiène 49b

La fonction hydroxyle primaire du fenestradiène **49b** est condensée avec le chlorure de 2,4-dinitrobenzoate (Schéma 144) et des monocristaux de l'ester correspondant **60b** sont formés à température ambiante par diffusion lente de *n*-hexane dans le benzène.

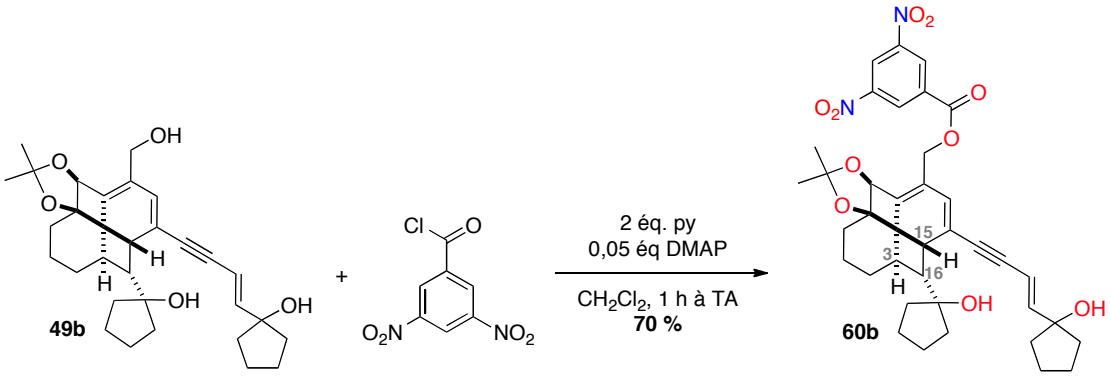


Schéma 144 : Synthèse du dérivé 60b comportant un groupement dinitrobenzoate

La structure est ainsi confirmée par une analyse aux RX et notamment la stéréochimie relative des carbones asymétriques 3, 15 et 16 (Figure 52).

[119] Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130.*

Une interaction de type π-stacking entre le benzène et le cycle aromatique substitué par deux groupement nitro est observée. La structure est globulaire, les groupements cyclopentanol adoptent une géométrie régulière dans l'espace.

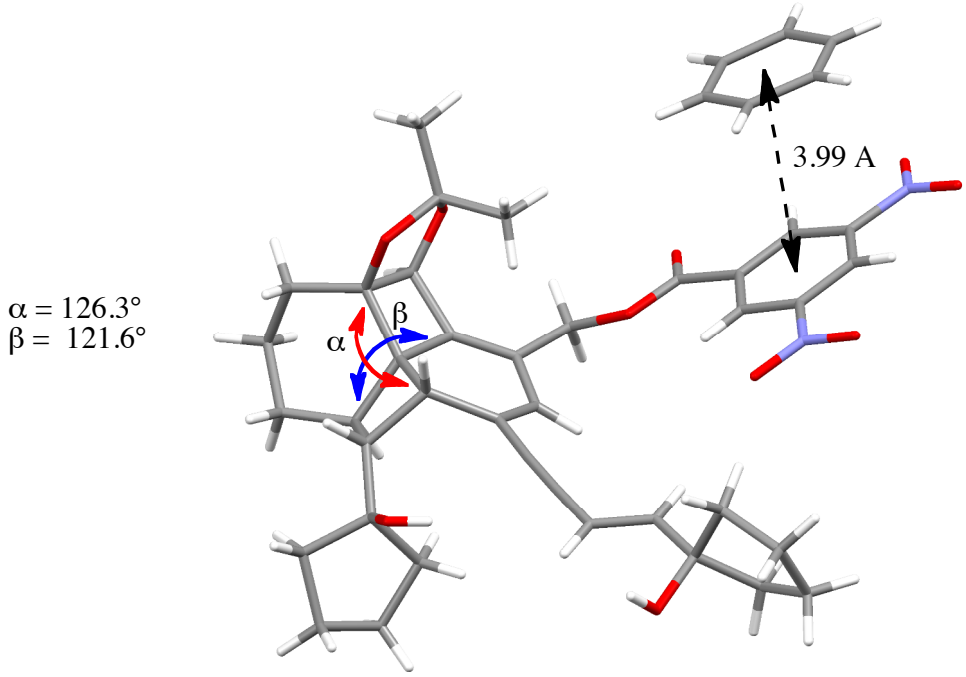


Figure 52 : Analyse aux RX du fenestradiène 60b

En ce qui concerne l'aplanissement du carbone tetracoordiné central, les angles α et β autour du carbone mesurent respectivement 126,3 ° et 121,6°. Par rapport aux fenestrène de première génération **9a**, l'angle α est plus large de 6 ° et l'angle β plus petit de 1 ° (**Figure 53**). Nous avons donc synthétisé des membres de la famille des fenestranes présentant une distorsion plus importante du carbone tetracoordiné central. Cette déformation plus importante peut s'expliquer par la présence de deux doubles liaisons sur le composé **60b**. En effet, l'introduction d'insaturations dans la structure permet d'augmenter les angles autour du carbone central, notamment les doubles liaisons en tête de pont.[68]

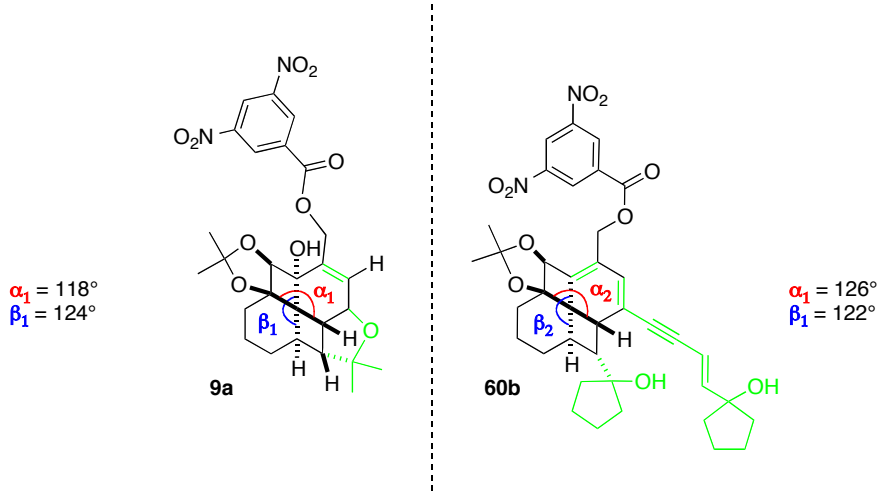


Figure 53 : Comparaison des angles autour du carbone central par rapport aux structures 9a et 60b

[68] Thommen, M.; Keese, R., *Synlett* **1997**.

En comparant les angles α et β du fenestradiène **60b** avec ceux de [5.5.5.5]fenestranes calculés (Figure 54, cf. Chapitre I), nous pouvons conclure que le carbone central du composé **60b** est plus déformé que ceux des composés (a), (b) et (e) mais moins que les composés (c) et (d).

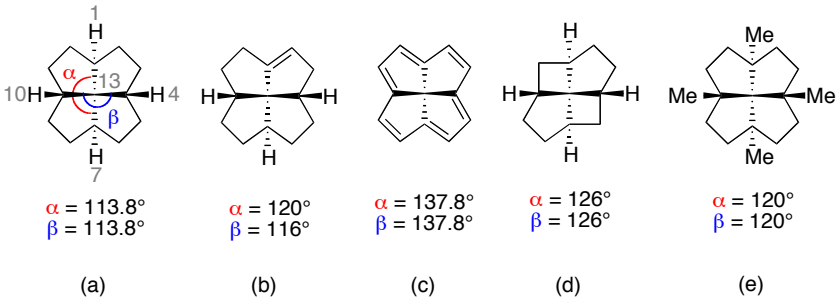


Figure 54 : Effet des contraintes mécaniques sur les angles α et β

Enfin, le composé **60b** est comparé avec d'autres fenestranes synthétisés dont les angles ont été mesurés par analyse aux RX (**Figure 55**). Le carbone central du fenestradiène **60b** est plus déformé que celui du lauren-1-ène **(I-39)**, moins que le *t,c,c,c*[4.5.5.5]fenestrane **I-66** et plus que le *c,c,c,c*[5.5.5.5]fenestrane benzannulé **I-84**.

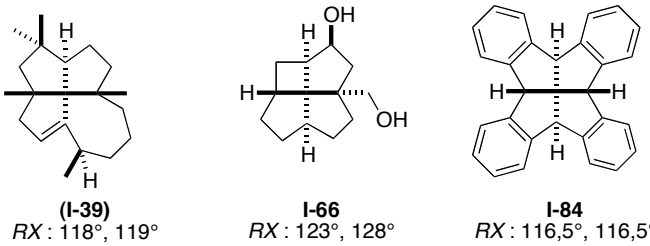


Figure 55 : Rappel des angles autour du carbone central des fenestranes (I-39), I-66 et I-84

III. Conclusion

III.1. Conclusion sur la méthode

L'objectif de synthétiser des fenestradiènes de type **49** de nouvelle génération en une étape à partir de l'alcool propargylique **1a** a été atteint, dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle indiquées sur le Schéma 145 : en présence d'un excès d'ényne **20** de 3 équivalents et 5 mol% de $Pd(OAc)_2$, 10 mol% de PPh_3, 10 mol% de CuI dans la diisopropylamine, sous irradiation micro-ondes 90 - 100 °C. Cette cascade réactionnelle se déroule selon des cinq étapes: 4-*exo*-dig/Sonogashira/Straus/électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π.[222]

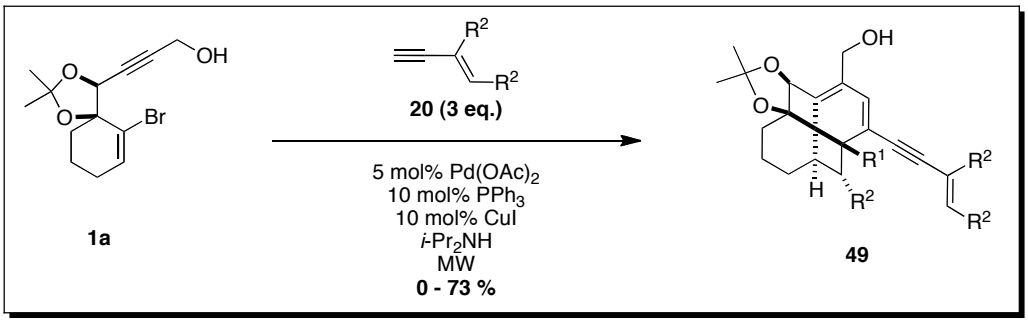


Schéma 145 : Synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type 49

[222] Charpenay, M.; Boudhar, A.; Blond, G.; Suffert, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012,** *51*.

Ce sont des conditions réactionnelles simples, autant au niveau du type de réactifs employés que des solvants, températures et mise en œuvre si l'on compare cette méthode à celles des équipes de Trost[157,167] et de Gevorgyan[165] qui ont recours à des alcynes activés et des phosphines moins courantes comme la TDMPP dans le premier cas, et un système [(*p*-allyl)PdCl]$_2$/TDMPP dans le second.

Dans cette cascade réactionnelle, cinq réactions se succèdent en formant cinq nouvelles liaisons, en partant de l'alcool propargylique **1a** jusqu'au fenestradiène de type **49**,qui peuvent également être désignés par la nomenclature de Keese[45] comme des *c,c,c,c*[4.6.4.6]fenestradiènes. Si l'on compare avec les cascades réactionnelles palladocatalysées reportées dans le chapitre I, la « zipper reaction » de Trost est celle qui forme le plus de liaisons, cinq en une étape également, mais par un processus similaire de type cycloisomérisation.

Des rendements très satisfaisants ont été obtenus compte tenu de la complexité des molécules formées en une seule étape (Figure 56).[223] La structure de l'un des composés a été confirmée par une analyse aux RX. Ces sept exemples ont été obtenus avec des rendements compris entre 39 et 73 %, malgré la possibilité de former deux autres produits, le triènyne intermédiaire de type **2** et le cyclooctatriène de type **40**.

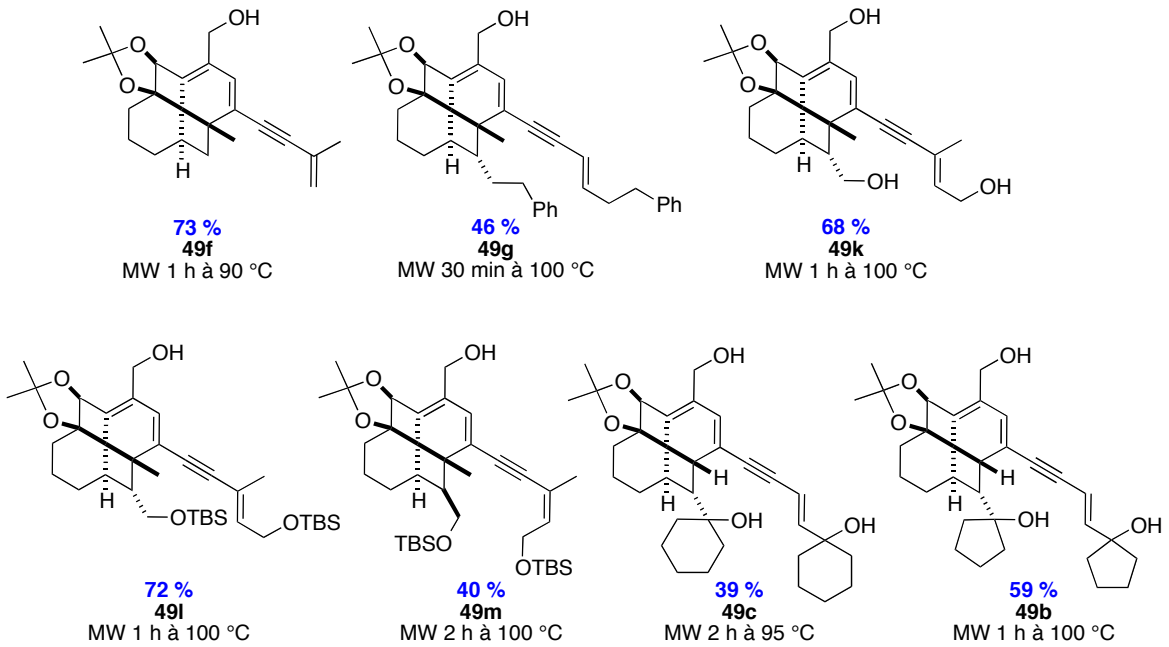


Figure 56 : Fenestradiènes synthétisés 49 avec des rendements ≥39 %

D'après cette étude sur la synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type **49**, nous avons observé que la réaction de Straus qui se déroule lors de cette cascade réactionnelle est particulière par rapport à celles reportées dans la littérature (cf. section I.1 Catalyse au palladium). En effet, dans notre cas, un ényne s'additionne sur la triple liaison interne d'un composé particulier, le triènyne de type **2**, ne possédant pas de groupement électroattracteur. En revanche, nous soulignons la présence du haut degré de conjugaison de cet intermédiaire de type **2**.

[157] Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Ruhter, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1997,** *119*.
[167] Trost, B. M.; Chan, C.; Ruhter, G., ibid.**1987,** *109*.
[165] Gevorgyan, V.; Rubina, M., ibid.**2001,** *123*.
[45] Keese, R., *Chem. Rev.* **2006,** *106*.
[223] Charpenay, M.; Boudhar, A.; Blond, G.; Suffert, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012,** *51*.

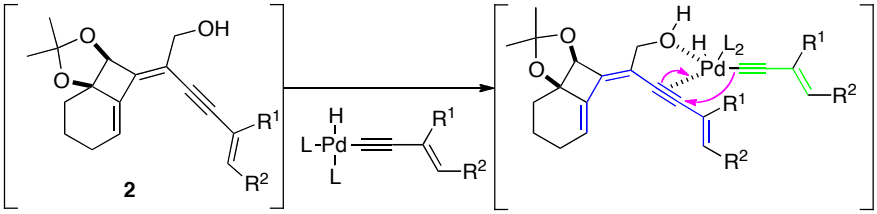


Schéma 146 : Réaction de Straus de la cascade réactionnelle

Parmi les travaux cités dans la partie I.1 Catalyse au palladium, l'exemple le plus similaire est décrit par l'équipe de Trost en 1997.[169] Deux énynes similaires à ceux que nous avons employés (les énynes **20f** et **20h**) sont additionnés sur un alcyne vrai comportant un alcool secondaire en position propargylique avec des rendements en composés **III-19a/III-19b** de 60 à 81 %. Un rapport **III-19a/III-19b** = 6,7/1 est obtenu dans le premier cas et le composé **III-19b** n'est pas détecté dans le second cas.

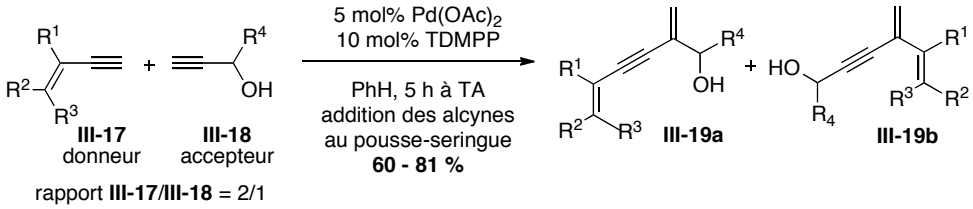


Schéma 147 : Réaction d'addition d'un alcyne interne sur un alcool propargylique substitué

Toutefois la comparaison doit s'effectuer avec précaution, car de nombreuses différences existent entre ce cas décrit et notre étude : l'alcyne accepteur dans notre étude possède un alcool en position homopropargylique, l'alcyne donneur que nous utilisons est interne et conjugué à une double liaison (le triènyne de type **2**) etc.

Il est ensuite intéressant de comparer les cas étudiés suivant le résultat observé, dans des conditions d'irradiation identiques afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel. Nous choisissons naturellement les conditions optimisées d'une heure à 100 °C.

III.2. Comparaison des résultats

Nous pouvons différencier les différents cas suivants : lorsque le fenestradiène de type **49** est isolé en tant que produit majoritaire, ce qui veut dire que le mécanisme passe par la ***voie 1*** de façon préférentielle (Schéma 123). Puis lorsque le composé isolé en tant que produit majoritaire est le produit thermodynamique de type **50**, ce qui se traduit par un passage préférentiel par la ***voie 2***. Enfin, les cas pour lesquels la conclusion est moins triviale sont discutés en détail par la suite et notamment celui où le triènyne de type **2** est le produit majoritaire.

III.2.1. Cas 1 : le fenestradiène de type 49 est le produit majoritaire

Le fenestradiène de type **49** est le produit majoritaire dans les cas où les énynes **20f**, **20k-l** et **20b** sont engagés. Les quatre énynes permettant les meilleurs rendements en fenestradiènes de type **49** présentent des propriétés électroniques et structurales différentes : un ényne carboné d'encombrement géométrique restreint **20f**, un ényne comportant un alcool primaire libre allylique **20k**, un ényne comportant un ester silylé allylique **20l** et un ényne comportant un alcool tertiaire **20b** (Figure 57).

[169] Trost, B. M.; McIntosh, M. C., *Tetrahedron Lett.* **1997,** *38*.

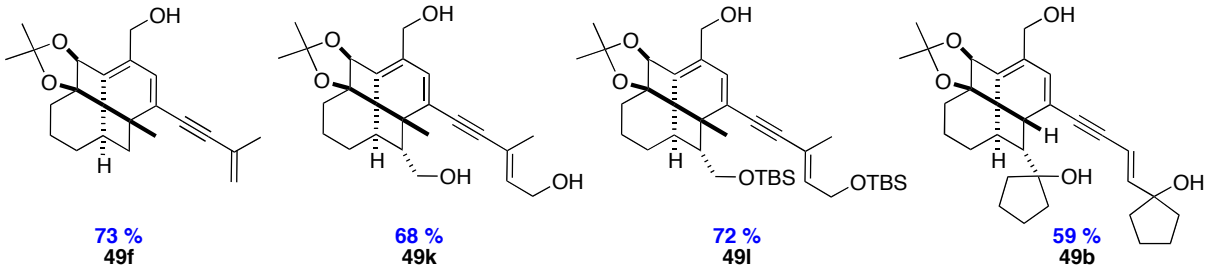


Figure 57 : Enynes les plus performants dans les conditions optimales de la cascade réactionnelle

La comparaison de ces résultats nous permet de tirer les conclusions suivantes sur l'efficacité de la ***voie 1*** de la cascade réactionnelle et notamment la séquence Straus/électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π :

- Le méthyle en α de la triple liaison de l'ényne (**20f**, **20k** et **20l**) ne gêne pas du tout la cascade réactionnelle.
- Comme nous l'avons déjà vu, la faible différence électronique entre un ényne comportant un alcool libre **20k** et un ényne carboné (**20f** et **20l**) ne suffit pas à modifier la réactivité.
- L'encombrement sur l'oxygène allylique ne nuit pas non plus à l'efficacité de la cascade réactionnelle (**20k** et **20l**).
- Bien qu'il soit géométriquement imposant, le groupement cyclopentanol en position allylique permet à la réaction de se dérouler (**20b**).

III.2.2. Cas 2 : le cyclooctatriène de type 50 est le produit majoritaire

Les études de la cascade réactionnelle où le produit thermodynamique de type **50** a été formé en tant que produit majoritaire sont les cas où les énynes carbonés aliphatiques **20e**, **20f** et l'ényne aromatique **20j** ont été engagés (**Figure 58**).

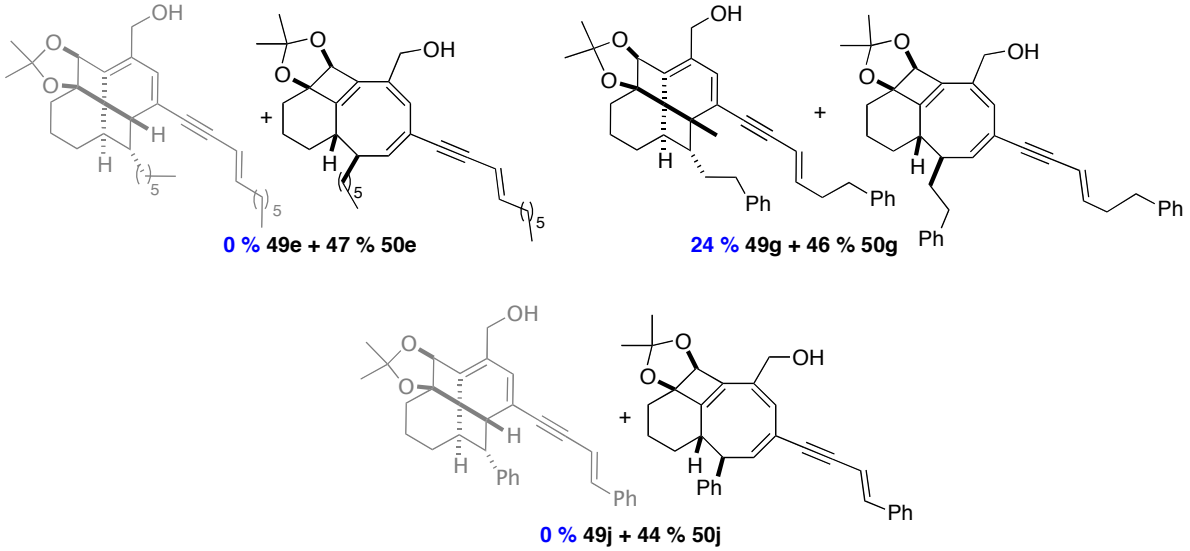


Figure 58 : Cas où le cyclooctatriène de type 50 est le produit majoritaire

Dans ce cas 2, l'irradiation d'une heure à 100 °C suffit à franchir la barrière énergétique d'activation menant au produit thermodynamique de type **50** par la ***voie 2***. Parmi ces trois études, nous pouvons différencier le premier cas d'étude de l'ényne **20g** où le fenestradiène **49g** est isolé avec un rendement de 24 %, ce qui se traduit par une électrocyclisation 6π efficace. L'énergie apportée par

l'irradiation est suffisante pour effectuer la séquence rétro-6π/rétro-8π/8π et le cyclooctatriène est formé par la ***voie 2***.

Dans les cas des énynes **20e** et **20j**, le fenestradiène de type **49** n'est pas observé. Nous pouvons envisager que l'électrocyclisation 6π est défavorisée pour des raisons stériques et/où électroniques.

Cette dernière raison est d'autant plus valable pour l'ényne **20j** qui possède des propriétés électroniques particulières, c'est l'ényne engagé possédant le caractère électroattracteur le plus fort, ainsi que le degré de conjugaison le plus élevé. Ainsi le cyclooctatriène **50j** semble particulièrement stable puisqu'il possède une insaturation de plus que le fenestradiène **49j** et une de plus que les autre cyclooctatriènes de type **50** (**Schéma 135**). De plus, cette conjugaison devrait modifier la densité électronique de la double liaison en position 14-15 qui serait impliquée dans l'électrocyclisation 6π induisant donc une modification de la réactivité de cette réaction.

Dans le cas de l'ényne **20e**, une comparaison peut être établie avec le fenestradiène de première génération **5e**, qui a été synthétisé avec un rendement de 90 %. Ce qui prouve que l'électrocyclisation 6π est performante dans ce cas. Nous supposons dans ce cas que le fenestradiène **49e** éventuellement formé se réarrange immédiatement en produit thermodynamique **50e**.

En conclusion de ces deux cas, nous pouvons affirmer que les énynes de type **20** efficaces dans la cascade réactionnelle sont les suivants (**Figure 59**) :

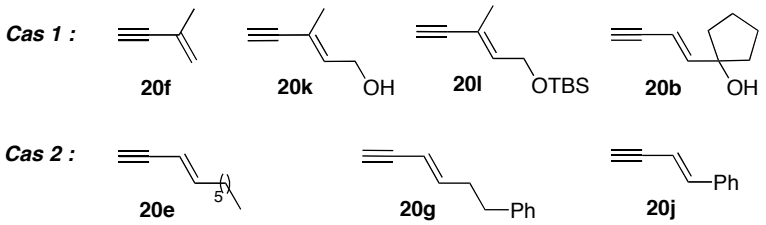


Figure 59 : Enynes pour lesquels la séquence réactionnelle Straus/électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π est efficace

III.2.3. Cas 3 : le triènyne de type 2 est le produit majoritaire

Le cas qui est finalement le plus rencontré est celui où c'est l'intermédiaire triènyne de type **2** qui est isolé majoritairement dans les conditions optimisées. Il s'agit des cas où les énynes **20h**, **20m-n** et **20c-d** sont engagés (Figure 60).

Les énynes **20h**, **20c-d** sont les plus encombrés de tous les énynes engagés. De plus, l'ényne de configuration (*Z*) fournit le même résultat. Ils sont plus encombrés que l'ényne **20b** substitué par un cyclopentanol, par conséquent, nous pouvons conclure que la séquence réaction de Straus/électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π est sensible à l'encombrement stérique de la position allylique de l'ényne **20**.

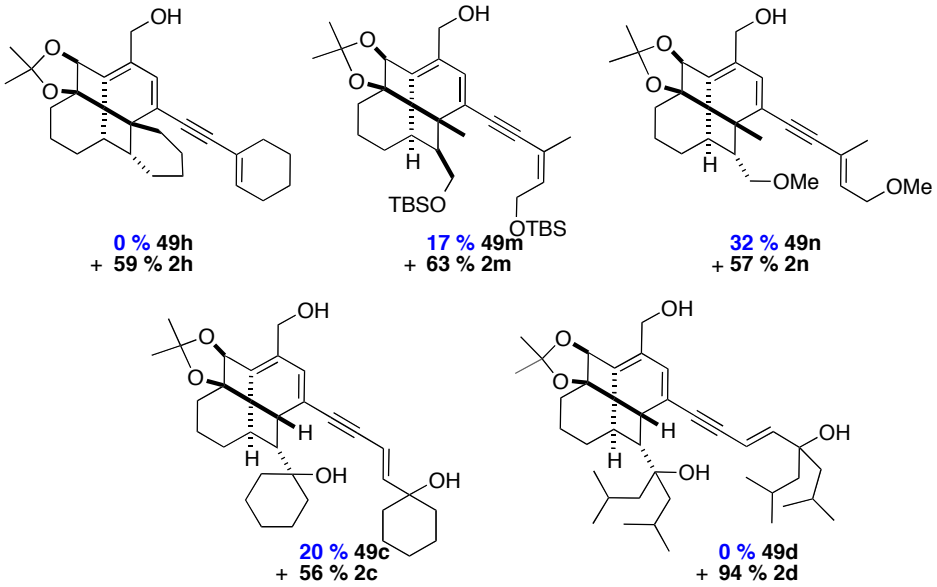


Figure 60 : Cas où le produit majoritaire est le triènyne de type 2

Néanmoins, tirer des conclusions sur les paramètres gouvernant l'efficacité de la réaction de Straus seule demeure délicat. En effet, elle est immédiatement suivie de la réaction spontanée d'électrocyclisation 8π, le tétraène **51** n'est jamais isolé.

*II.3.2.31. Comparaison avec la synthèse de fenestradiènes de première génération **5a-e***

Nous pouvons comparer plus en détail les fenestradiènes de seconde génération de type **49** à leurs analogues de première génération de type **5** afin de retirer des informations concernant les électrocyclisations 8π et 6π (Schéma 148). En effet, le même résidu R^2 est présent au niveau du carbone 16. Les composés de type **49** ne diffèrent que par l'ajout du résidu ényne en plus sur la structure.

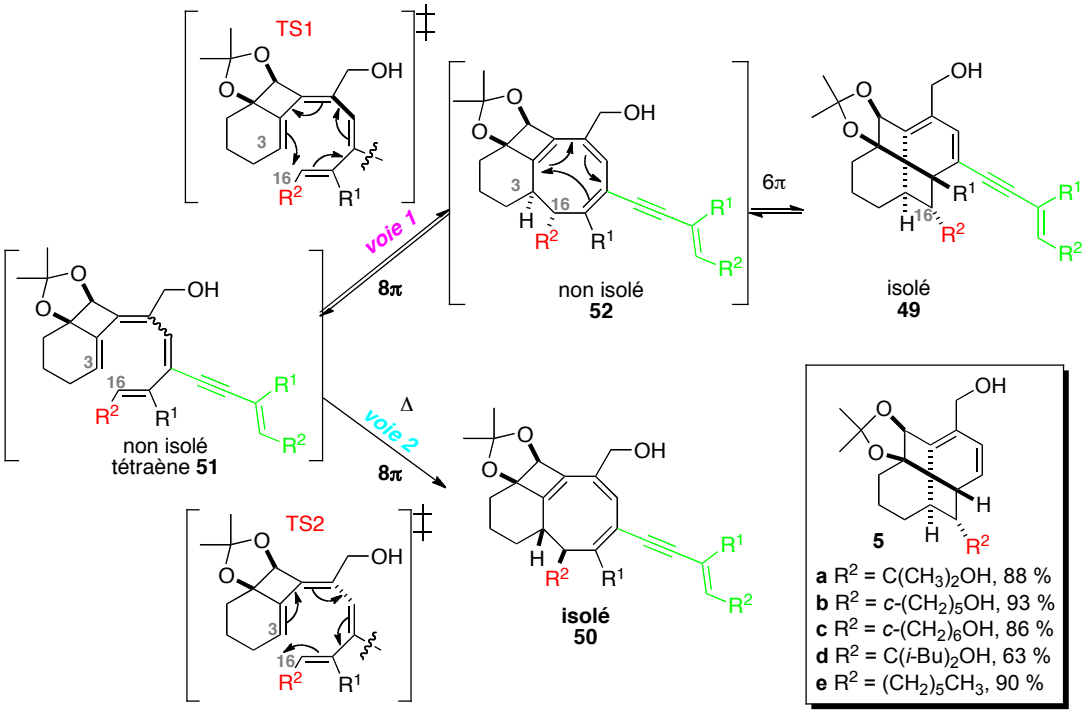
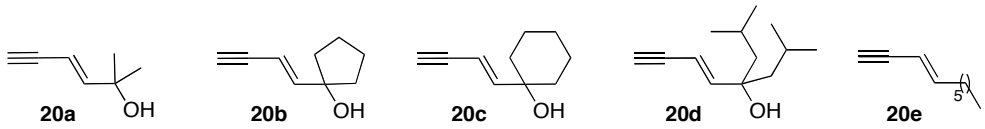


Schéma 148 : Influence du bras ényne sur la perfmormance des électrocyclisations

Ainsi, les fenestradiènes de type **5a-e** sont isolés avec des rendements élevés compris entre 63 - 90 %, cela suppose que les résidus R^2 ne gênent pas dans les électrocylisations 8π et 6π. Nous pouvons ainsi comparer les meilleurs rendements obtenus pour un composé de type **49** par rapport à son homologue de type **5** (Tableau 35).

Tableau 35 : Comparaison des rendements en fenestradiènes de première génération 5 avec ceux en fenestradiènes de seconde génération 49 et en cyclooctatriène 50



Entrée	Enyne	5	49 + 50
1	**20a**	88 %	32 % **49a** + 34 % **50a**
2	**20b**	93 %	59 % **49b** + 8 % **50b**
3	**20c**	86 %	39 % **49c** + 9 % **50c**
4	**20d**	63 %	0 % **49d** + 0 % **50d**
5	**20e**	90 %	0 % **49d** % 47 % **50e**

Cette comparaison ne sert pas à mesurer l'efficacité des deux méthodes employées car les produits de départ ne sont pas les mêmes et les rendements des composés **5** sont mesurés sur l'analyse RMN du brut réactionnel. Par contre, nous pouvons avoir une information sur l'influence de l'encombrement stérique du résidu R^2 sur l'efficacité de la formation du fenestradiène de type **5**.

Pour les énynes **20a** et **20c** d'encombrement différent, les fenestradiènes **49a** et **49c** sont synthétisés avec des rendements similaires 32 - 39 %, alors que les fenestradiènes **5a** et **5c** sont obtenus avec des rendements élevés 86 - 88 % (Entrée 1, 3).

Le meilleur rendement en fenestradiènes de type **49a-e** s'élève à 59 % pour l'ényne **20b** alors que le fenestradiène **5b** est isolé avec un rendement de 93 % (Entrée 2).

Pour l'exemple avec l'ényne comportant un *gem-iso*butyle **20d**, ni le fenestradiène **49d** ni le cyclooctatriène **50d** n'est isolé alors que le fenestradiène **5d** a été isolé avec un rendement de 63 % (Entrée 4).

Enfin, le fenestradiène **49e** n'est pas obtenu, bien que le cyclooctatriène **50e** soit obtenu avec un rendement de 47 % et que le fenestradiène **5e** a été isolé avec un rendement de 90 % (Entrée 5).

Dans l'étude sur la synthèse de fenestradiène de première génération, nous avons observé que l'électrocyclisation 6π a lieu efficacement lorsque les résidus R^2 sont très encombrés, tels que le cyclohexanol (Entrée 3) et le *gem-iso*butyle (Entrée 4) même si les rendements sont moins élevés par rapport à ceux obtenus pour les autres fenestradiènes de type **5**.

Ainsi il est intéressant de mesurer l'influence d'un résidu ényne en tant que substituant interne d'un système insaturé sujet à une électrocyclisation.

II.3.2.32. Comparaison avec la littérature

Houk *et al.* ont effectué des calculs permettant de commenter l'influence de substituants dans différentes positions de triènes et de tetraènes.[105] Ils ont notamment décrit l'effet d'un groupement vinyl en position 3 du 1,3,5-hexatriène sur la rapidité de l'électrocyclisation 6π.

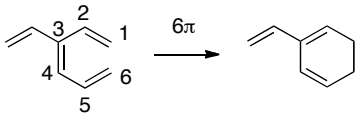


Schéma 149 : Influence d'un groupement vinyl en position 3 d'un triène

L'énergie d'activation de cette réaction est abaissée de 3-5 kcal/mol grâce à l'ajout du substituant vinyl. En comparaison avec notre système triènique soumis à une électrocyclisation 6π, le résidu ényne se situe en position 2 (Schéma 150). Nous ne pouvons donc pas vraiment comparer les résultats de Houk *et al.* ci-dessus à notre système.

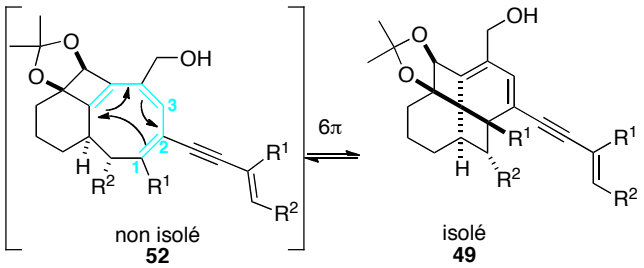


Schéma 150 : Electrocylisation 6π sur notre système

Toutefois, nous supposons que le degré de conjugaison supplémentaire par rapport aux systèmes de première génération modifie la réactivité du tetraène de type **51** par rapport à un tétraène de type **3** (Schéma 148), de même pour les cyclooctatriène non isolé de type **52** sujets à l'électrocyclisation 6π.

Enfin, ce résidu ényne modifie également les niveaux d'énergie des composés formés, les fenestradiènes de type **49** et les cyclooctatriènes de type **50**.

En conclusion sur les énynes **20a-e**, nous pouvons conclure que la formation majoritaire du triènyne de type **2** peut s'expliquer par un manque de réactivité pour l'addition de l'ényne menant au tétraène de type **51**. Il peut s'agir de gênes stériques notamment pour l'ényne comportant un *gem-iso*butyle **20d**. En effet, les énynes encombrés ne sont pas reportés dans la littérature comme étant efficaces dans ce type d'addition d'alcyne (cf. Chapitre I).

*II.3.2.33. Cas des énynes **20h** et **20m-n***

Nous pouvons avancer les mêmes explications pour la « non-réaction » des triènynes **2h** et **2m**. Il est à noter que l'éthynylcyclohexène **20h** est connu dans la littérature pour être un bon partenaire donneur dans la réaction de Straus,[169] mais aucun exemple d'addition sur un triènyne similaire à notre cas n'est reporté.

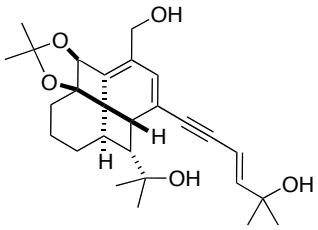
Enfin, pour expliquer l'isolement majoritaire du triènyne **2n**, les raisons d'encombrement stériques ne s'appliquent pas, sa structure géométrique est moins imposante que d'autres énynes qui sont efficaces dans la cascade réactionnelle, tels que les énynes **20l** et **20g**. Les raisons liées au niveau d'énergie restent valables.

[105] Evanseck, J. D.; Thomas, B. E.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N., *J. Org. Chem.* **1995,** *60.* ; Thomas, B. E.; Evanseck, J. D.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1993,** *115.*
[169] Trost, B. M.; McIntosh, M. C., *Tetrahedron Lett.* **1997,** *38.*

III.2.4. Cas 4 : aucun produit majoritaire

Lorsque l'ényne **20a** est engagé, un mélange des trois produits possibles **2a**, **49a** et **50a** est obtenu avec des rendements similaires. Dans ce cas, toutes les hypothèses citées précédemment sont valables :

- L'énergie d'activation de l'électrocyclisation 8π de la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **50a** semble relativement basse, ce qui explique qu'il soit isolé avec un rendement de 34 %. Toutefois, l'apport est insuffisant pour convertir complètement le triènyne intermédiaire **2a** et le produit cinétique **49a**.
- Les propriétés intrinsèques de l'ényne **20a** n'interviennent pas car des énynes plus encombrés (**20l**, **20c**) et plus activés (**20j**) ont montré une meilleure réactivité dans la synthèse des fenestradiène **49l** et **49c** et dans la synthèse du cyclooctatriène **50j**.
- Le fenestradiène analogue **5a** a été synthétisé avec un rendement de 88 % (Tableau 35), ce qui implique que l'électrocyclisation 6π est efficace.



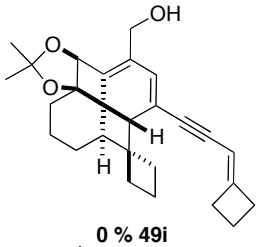
32 % 49a
+ 34 % 50a
+ 32 % 2a

Figure 61 : Rendements similaires pour les trois produits possibles : 49a, 50a et 2a

En conclusion, toutes les réactions composant la cascade réactionnelle dans cet exemple avec l'ényne **20a** ont prouvé leur efficacit. Les résultats observés peuvent alors se justifier par les niveaux d'énergies d'activation des électrocyclisations.

III.2.5. Cas 5 : aucun produit formé

Enfin, ce dernier cas traite des essais où aucun produit n'a été formé dans les conditions de la cascade réactionnelle. 33 % de l'alcool propargylique **1a** est récupéré après une heure d'irradiation à 100 °C, nous supposons par conséquent qu'au moins la première étape 4-*exo*-dig/Sonogashira a fonctionné, puis que les composés sensibles à la chaleur se sont décomposés.



0 % 49i
+ 0 % 50i
+ 0 % 2i

Figure 62 : Cascade réactionnelle dans laquelle aucun produit n'est formé

III.3. Perspectives

L'objectif ici était de parcourir le champ d'application de cette synthèse « one-pot » de fenestradiène de type **49**. Cette exemplification nous a permis de dessiner quelques tendances, toutefois des

expériences complémentaires sont nécessaires pour comprendre complètement le mécanisme réactionnel.

L'objectif suivant était de mettre au point de nouvelles conditions réactionnelles permettant de conduire majoritairement à des composés comportant des motifs à huit atomes de carbones, les cyclootatriènes **50**, en une étape également à partir de l'alcool propargyliques **1a**. D'autres substrats de taille de cycle différente seront engagés dans la cascade réactionnelle. Ces travaux feront l'objet du chapitre IV (Schéma 151).

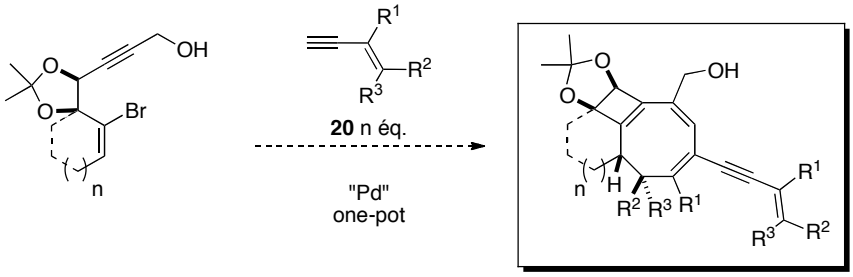
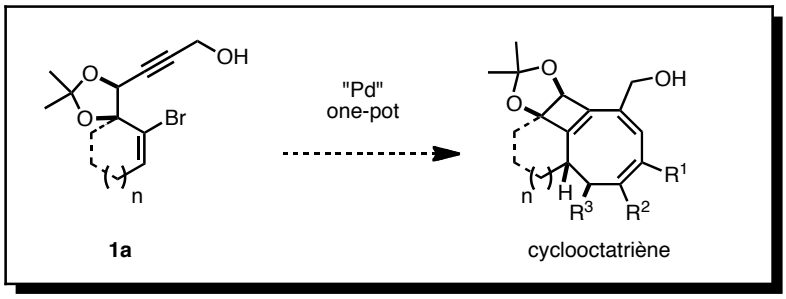


Schéma 151 : Objectif du projet suivant, synthèse « one-pot » de cyclooctanoïdes


OH
O
O
Br
n
1a
"Pd"
one-pot
O
O
OH
n
H
R3
R2
R1
cyclooctatriène

Après avoir optimisé les conditions permettant de conduire aux fenestradiènes de type **49** en une étape à partir de l'alcool propargylique **1a**, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés possédant un motif cyclique à huit atomes de carbone, également « one-pot » à partir du même type de substrat comportant un alcool propargylique. L'objectif est donc de déterminer les conditions spécifiques de formation du cyclooctatriène de type **50** par rapport au fenestradiène de type **49** et au triènyne de type **2** (Schéma 152).

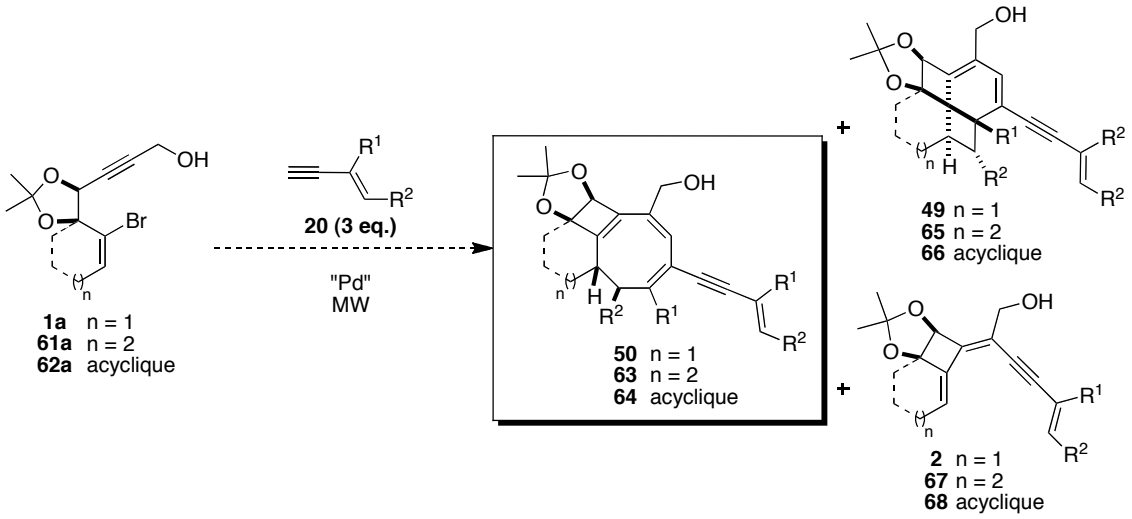


Schéma 152 : Synthèse « one-pot » de cyclooctatriènes 50, 63 et 64 à partir de différents substrats 1a, 61a et 62a

Ces travaux font suite aux travaux de thèse du Dr. Catherine Hulot qui avait conclu que les cyclooctatriènes de type **50** issus de la cascade réactionnelle sont les produits thermodynamiques, alors que les fenestradiènes de type **49** sont les produits cinétiques.[120] Nous proposons deux voies de synthèse possibles pour les cyclooctatriènes de type **50** visés :

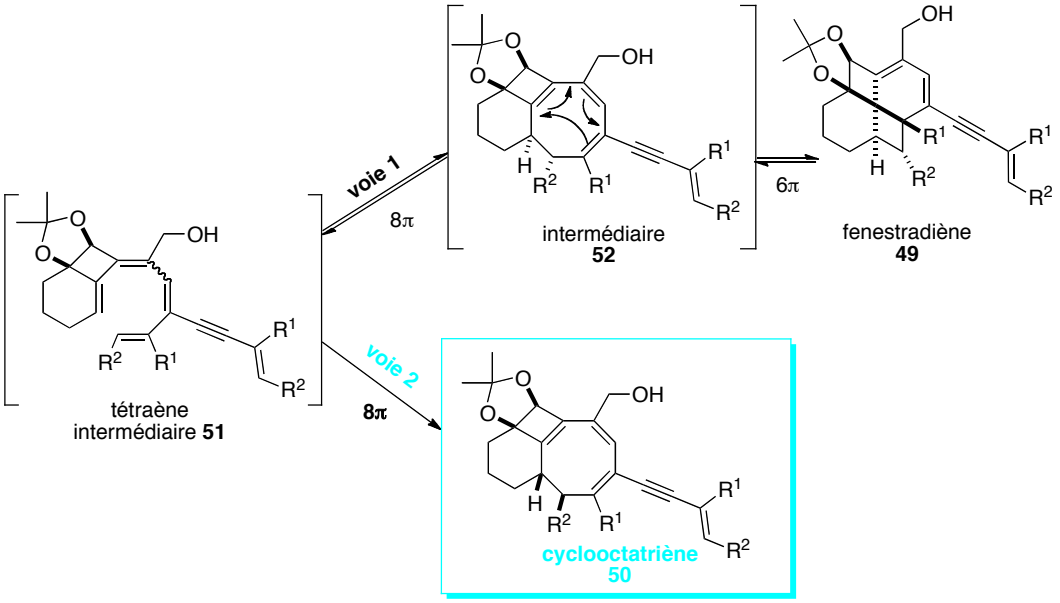


Schéma 153 : Deux voies de synthèses possibles pour le cyclooctatriène 50

- Soit à partir du fenestradiène de type **49** obtenu par la ***voie 1***, qui à la suite d'une réaction de rétro-6π se réarrange en cyclooctatriène intermédiaire **53**. Ce dernier étant instable, il subit

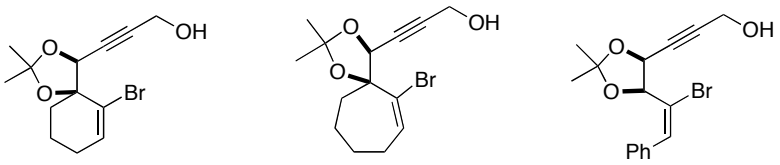
[120] Hulot, C.; Amiri, S.; Blond, G.; Schreiner, P. R.; Suffert, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*.

une réaction de rétro-8π menant au tétraène **52**. Ensuite la ***voie 2*** est empruntée menant au cyclooctatriène **50**.

- Soit par la ***voie 2*** directement si l'énergie apportée par l'irradiation sous micro-ondes permet de franchir la barrière d'activation de l'électrocyclisation 8π conduisant au cyclooctatriène **50**.

Sans une étude approfondie *in silico*, il est difficile de choisir entre les deux voies réactionnelles. Toutefois, nous envisageons qu'un apport supplémentaire d'énergie devrait favoriser la formation du cyclooctatriène de type **50**, quelle que soit la voie de synthèse empruntée. Ainsi, le seul paramètre qui sera modifié par rapport aux conditions de la synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type **49** est les conditions d'irradiation sous micro-ondes.

Plusieurs substrats seront utilisés, avec des motifs cycliques de taille différente : le substrat de départ **1a** comportant un cyclohexène, **61a** comportant un cycloheptène et le substrat de départ acyclique **62a** (Figure 63).

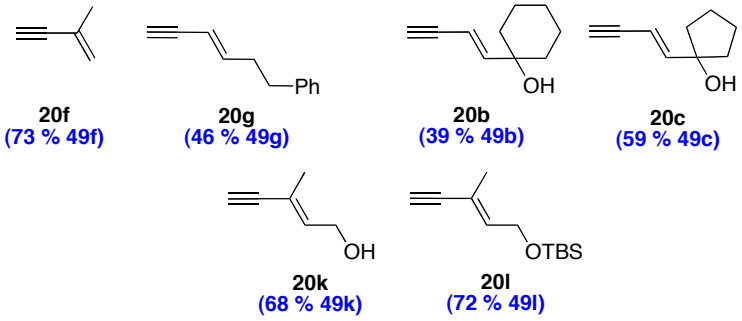


1a **61a** **62a**

Figure 63 : Alcools propargyliques 1a, 61a et 62a testés dans la cascade réactionnelle

Les énynes de type **20** retenus dans cette étude sont ceux répondant à un des deux critères suivants :

- Ceux qui ont permis d'isoler les rendements les plus élevés en fenestradiène de type **49** (Figure 64). Il s'agit des énynes carbonés **20f** et **20g**, les énynes comportant un alcool allylique tertiaire **20b-c** ainsi que l'ényne comportant un alcool allylique primaire **20k** et l'ényne comportant un éther silylé allylique **20l.** Dans ces cas-là, le mécanisme réactionnel postulé nous laisse supposer qu'un apport supplémentaire d'énergie devrait permettre de réaliser la séquence rétro-6π/rétro-8π/8π à partir du fenestradiène de type **49** pour conduire au cyclooctatriène de type **50**. Le rendement élevé en fenestradiène de type **49** devrait mener à un rendement élevé également en cyclooctatriène de type **50**.

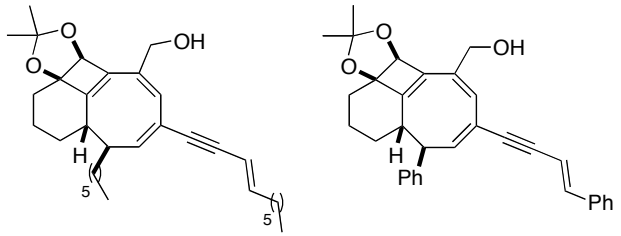


20f (73 % 49f) **20g** (46 % 49g) **20b** (39 % 49b) **20c** (59 % 49c)

20k (68 % 49k) **20l** (72 % 49l)

Figure 64 : Enynes 20 ayant permis d'isoler un rendement un fenestradiène 49 entre 39 et 73 %

- La deuxième catégorie d'énynes retenus sont ceux qui ne se sont pas révélés efficaces dans la synthèse de fenestradiènes de deuxième génération de type **49** mais qui ont permis de former le cyclooctatriène de type **50** en tant que produit majoritaire dans les conditions favorables à la formation du produit cinétique **49**. Cela implique que des conditions plus adaptées peuvent permettre d'améliorer ce rendement en cyclooctatriène de type **50**. Il s'agit des énynes carbonés **20e** et **20j** (Figure 65).

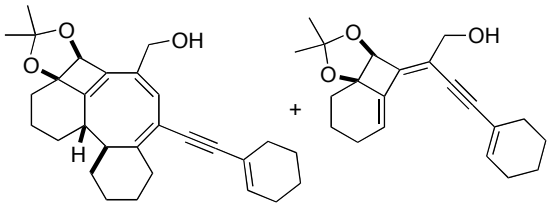


47 % 50e + 39 % 1a
MW 1 h à 100 °C

44 % 50j + 38 % 1a
MW 1 h à 100 °C

Figure 65 : Cycloocatriènes 50e et 50j majoritaires dans les conditions optimisées de synthèse de fenestradiènes de type 49

- Dans une troisième catégorie, le cas de l'ényne **20h** sera particulièrement étudié, puisque le produit majoritaire dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle n'a été ni le fenestradiène **49h**, ni le cyclooctatriène **50h** mais le triènyne **2h** (Figure 66).



11 % 50h + 59 % 2h
MW 1 h à 100 °C

Figure 66 : Triènyne 2h majoritaire dans les conditions optimisés de synthèse de fenestradiènes de type 49

Dans ce cas de l'ényne **20h**, l'apport d'énergie nécessaire pour conduire au produit thermodynamique **50h** ne semble pas suffisant, contrairement au premier cas des énynes **20e** et **20j**.

- Enfin, les énynes **20i**, **20m-n**, **20a** et **20d** ne sont pas retenus dans cette étude, car le cyclooctatriène de type **50** n'a pas été observé ou en tant que produit minoritaire (Figure 67).

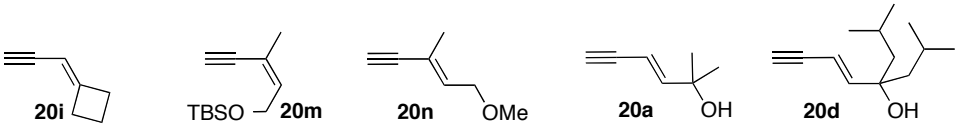


Figure 67 : Enynes non retenus pour l'étude de synthèse « one-pot » de cyclooctatriènes de type 50

Dans le cas d'étude de l'ényne **20i**, seulement de la décomposition a été observée.

La structure géométrique de l'ényne **20m** de configuration *Z* ne permet pas d'obtenir un rendement en fenestradiène **40m** supérieur à 40 % après une irradiation de deux heures à 100 °C, en présence de triènyne **2m** avec un rendement de 30 %. Le cyclooctatriène **50m** n'est pas observé.

Le même constat est établi pour l'ényne **20n** comportant un groupement méthoxyle en position allylique : le rendement en fenestradiène **49n** est inférieur à 32 % et le cyclooctatriène **50n** n'est pas observé, même après une irradiation de deux heures à 100 °C.

Dans le cas de l'ényne **20a**, le produit intermédiaire **2a**, cinétique **49a** et thermodynamique **50a** ont chacun été obtenus avec un rendement d'environ 30 %, ce qui nous laisse supposer que le triènyne **2a** va se former avec un rendement non négligeable quel que soit les conditions d'irradiation utilisées. Par conséquent, le cyclooctatriène **50a** ne peut probablement pas être le produit unique de la réaction.

Enfin, l'ényne de structure géométrique très encombrée **20d** est également abandonné. Le triènyne **2d** est le produit majoritaire de la réaction même après une heure d'irradiation à 130 °C.

I. Cyclooctatriènes fusionnés 6-4-8 de type **50**

La stratégie de synthèse de polycycles fusionnés 6-4-8 de type **50** est fondée sur le mécanisme réactionnel précédemment établi qui postule que les fenestradiènes de type **49** sont les produits cinétiques de la cascade réactionnelle, tandis que les cyclooctatriènes de type **50** sont les produits thermodynamiques. Nous nous sommes également basés sur les résultats de la synthèse « one-pot » de fenestradiènes **49**. En présence d'une sélection d'énynes (**20e-h**, **20j**, **20k-l** et **20b-c**), le cyclooctatriène de type **50** peut se former dans les conditions optimisées de cette étude, sous irradiation micro-ondes d'une heure à 100 °C, par conséquent les essais concernés de l'étude précédente sont systématiquement rappelés dans ce chapitre.

Si une irradiation d'une heure à 100 °C représente les conditions réactionnelles optimales pour la synthèse des produits cinétiques de type **49**, le cyclooctatriène de type **50** devrait être obtenu grâce à une irradiation du même produit de départ **1a** à une température supérieure à 100 °C et/où une irradiation plus longue.

Ainsi ces conditions sont déterminées d'après l'étude précédente, qui nous fournit le résultat d'une irradiation d'une heure à 100 °C. Plusieurs tendances se dessinent :

- ***Cas 1*** : si après une heure d'irradiation à 100 °C le produit majoritaire est le fenestradiène de type **49**, il doit effectuer la séquence rétro-6π/rétro-8π/8π menant au cyclooctatriène **50f**. C'est généralement une irradiation à 130 °C qui est appliquée.
- ***Cas 2 :*** si après une heure d'irradiation à 100 °C le produit majoritaire est déjà le cyclooctatriène de type **50**, en présence de substrat **1a**, nous supposons que la voie réactionnelle employée est la ***voie 2*** et qu'il faut simplement prolonger la réaction déjà en cours. Une heure à 100 °C n'a pas suffit à convertir totalement le produit de départ **1a**, par conséquent c'est une irradiation de 2-3 heures à 100 °C qui est généralement effectuée.
- ***Cas 3 :*** si après une heure d'irradiation à 100 °C le produit majoritaire est le triènyne intermédiaire de type **2**, les deux types d'irradiation seront testées.

Toutefois ces tendances peuvent être modifiées au fur et à mesure des essais et dépendent aussi d'une éventuelle instabilité à 130 °C parfois déjà constatée. Les températures utilisées sont comprises entre 100 et 130 °C, tandis que les durées d'irradiation sous micro-ondes s'étendent de 30 min à trois heures, suivant les exemples.

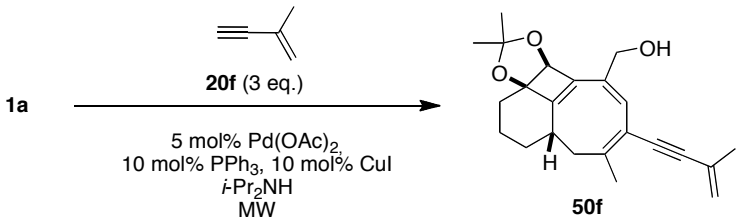
I.1. Enynes carbonés aliphatiques 20e-h

I.1.1. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20f

Le substrat modèle utilisé est le même que dans l'étude d'optimisation des conditions réactionnelles de la synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type **49**, il s'agit de l'ényne carboné **20f** (Tableau 36). Le résultat de l'irradiation d'une heure à 90 °C est rappelé dans l'entrée 1. Le cyclooctatriène souhaité **50f** s'est formé avec un rendement de 15 %, en présence du fenestradiène **49f** isolé avec un rendement de 73 % et de 11 % de substrat **1a**.

Étant donné que les conditions optimales de la synthèse du fenestradiène **49f** mène à un rendement de 73 %, nous sommes dans le ***cas 1*** et nous avons supposé qu'une irradiation d'une heure à 130 °C est nécessaire pour effectuer la séquence rétro-6π/rétro-8π/8π menant au cyclooctatriène **50f**. (Entrée 2). Un rendement de 80 % en polycycle 6-4-8 **50f** est obtenu en tant qu'unique produit de la réaction.

Tableau 36 : Synthèse du cyclooctatriène 50f avec l'ényne 20f



Entrée	Conditions MW	Rendement 50f (%)	Rendement 49f (%)	Rendement 1a (%)
1	1 h à 90 °C	15 [a]	73	11 [a]
2	1 h à 130 °C	80	0	0
3	30 min à 130 °C	98	0	0
4	3 h à 100 °C	54[a]	36	9[a]

[a] : Rapport calculé par analyse RMN

Après avoir émit l'hypothèse qu'une dégradation du cyclooctanoïde **50f** est possible à cette température, une irradiation de seulement 30 min est effectuée à la même température et le rendement isolé s'élève à 98 % (Entrée 3). Le cycloctatriène **50f** commence effectivement à se décomposer au bout d'une heure d'irradiation à 130 °C.

Afin de s'assurer que le meilleur rendement est obtenu à 130 °C dans le ***cas 1***, la deuxième stratégie d'irradier 3 heures à 100 °C est testée (Entrée 3). Les produits cinétique **49k** et thermodynamique **50k** sont isolés avec des rendements respectifs de 36 et 54 %, accompagnés de 9 % de l'alcool propargylique de départ **1a**. Une température de 130 °C est bien nécessaire à la formation du cyclootatriène **50f** dans ce cas.

I.1.2. Cascade réactionnelle avec le (*E*)-dec-3-èn-1-yne 20e

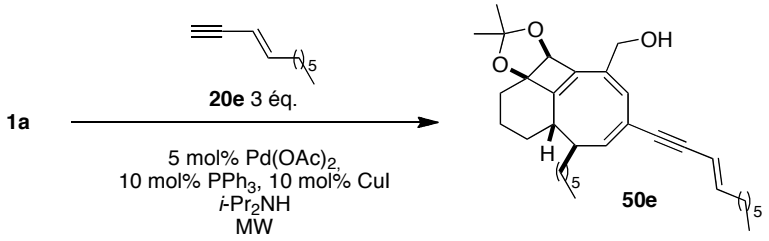
Le second ényne carboné étudié dans la synthèse « one-pot » de cyclooctatriène est celui possédant une chaîne grasse **20e** (Tableau 37). Le résultat de l'irradiation d'une heure à 100 °C est rappelé dans l'entrée 1 : un rendement de 47 % en cyclooctatriène **50e** a été obtenu accompagné de traces de fenestradiène **49e** et le substrat **1a** avait été récupéré à hauteur de 39 %. Nous avons conclu dans le chapitre III que les deux hypothèses suivantes de formation du cyclooctatriène **50e** ne peuvent pas être exclues (Schéma 154) :

- Le fenestradiène **49e** formé effectue la séquence rétro-6π/rétro-8π/8π menant au produit thermodynamique **50e**.
- Ou le tétraène **51e** passe directement par la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **50e** grâce à une énergie d'activation de l'électrocyclisation 8π de cette ***voie 2*** relativement basse.

Nous nous situons dans le ***cas 2***, nous cherchons à prolonger simplement la réaction déjà effective dans les conditions optimisées. Par conséquent, nous avons choisi des conditions douces de 3 h à 100 °C. Le polycycle 6-4-8 **50e** est isolé avec un rendement de 72 % et quelques traces de fenestradiène **49e**.

De même quand dans le cas précédent, nous avons voulu vérifier qu'une irradiation d'une heure à 130 °C est moins adaptée à ce système (Entrée 3). Effectivement, le cyclooctatriène **50e** est isolé avec un rendement de 50 % et 42 % du substrat de départ **1a** est récupéré.

Tableau 37 : Synthèse du cyclooctatriène 50e avec l'ényne 20e



Entrée	Conditions MW	Rendement 50e (%)	Rendement 49e (%)	Rendement 1a (%)
1	1 h à 100 °C	47	traces	39
2	3 h à 100 °C	72	traces	0
3	1 h à 130 °C	50	0	42

Les propriétés électroniques et structurales de l'ényne **20e** sont favorables au déroulement de la séquence réaction de Straus/électrocyclisation 8π puisque le triènyne **2e** n'est pas isolé et le cyclooctatriène **50e** est obtenu seul avec un rendement satisfaisant de 72 %. L'énergie apportée au système est suffisante pour réaliser l'électrocyclisation 8π menant au produit thermodynamique **50e**.

Ainsi le fenestradiène **49e** n'est pas observé dans les conditions optimales de formation du cyclooctatriène **50e** de trois heures à 100 °C (Schéma 154). Pourtant le fenestradiène de première génération **5e** a été isolé avec un rendement de 90 %, ce qui nous fait penser que l'électrocyclisation 6π est tout de même possible (Chapitre I, Schéma 46, page 38).[120]

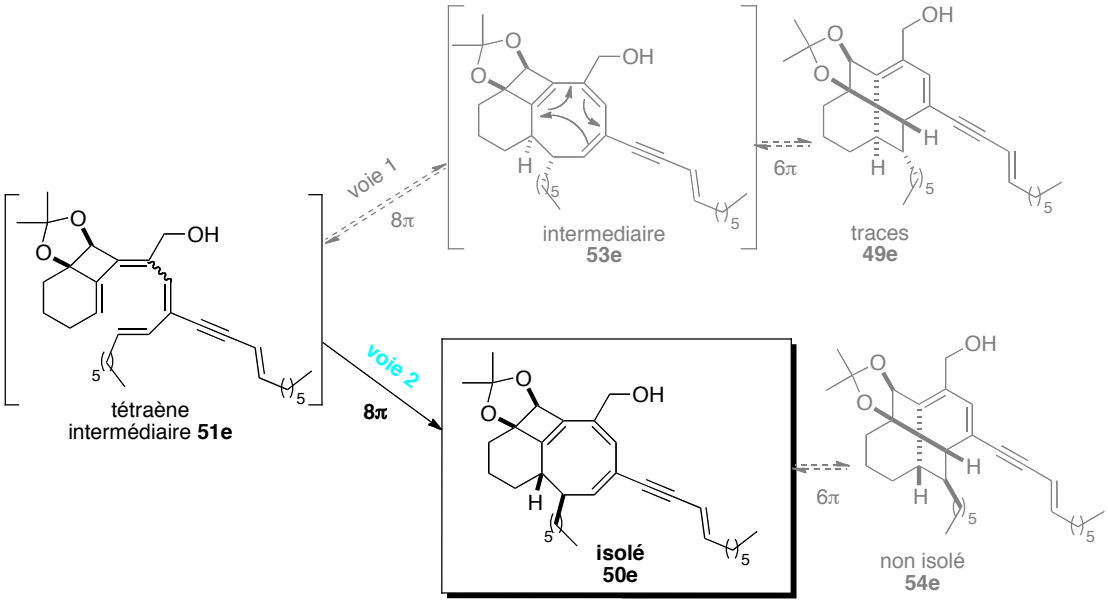


Schéma 154 : Mécanisme réactionnel de la cascade avec l'ényne 20e

Nous supposons alors que l'électrocyclisation 6π de la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **50e** est favorisée par un niveau d'énergie relativement bas.

[120] Ibid.

I.1.3. Cascade réactionnelle avec l'(*E*)-hex-3-en-5-yn-1-ylbenzene 20g

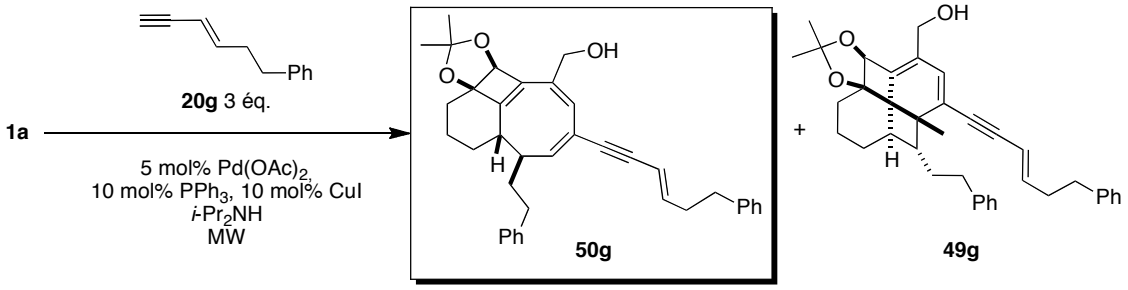
L'ényne **20g** est par la suite étudié dans la cascade réactionnelle visant à mener au cyclooctatriène **50g** (Tableau 38). Les résultats des travaux précédents sont rappelés dans les entrées 1 et 2 : une irradiation du milieu réactionnel de 30 min à 100 °C nous a permis d'isoler le fenestradiène **49g** avec un rendement maximum de 46 %, en présence du cyclooctatriène **50g** avec un rendement de 36 % (Entrée 1). Un apport supplémentaire d'énergie permet de convertir le fenestradiène **49g** en cyclooctatriène **50g** : après une heure d'irradiation à 100 °C, le rendement en cyclooctatriène **50g** augmente de 36 à 46 %, tandis que celui en fenestradiène **49g** diminue de 46 à 24 %.

Ce cas de figure est un peu particulier et n'appartient pas vraiment à un des deux ***cas*** de figure énoncé plus haut. En effet, l'objectif est de convertir le fenestradiène **49g** en cyclooctatriène **50g**, mais le composé visé **50g** est déjà majoritaire dans les conditions optimisées (Entrée 2).

Après avoir constaté dans l'exemple précédent que le cyclooctatriène **50f** se décompose à 130 °C (Tableau 36, page 145), une irradiation de 30 min à 130 °C nous paraît judicieuse. De manière surprenante, le rendement en composé souhaité **50g** ne s'améliore pas, il diminue à 40 % et est obtenu en mélange avec l'alcool propargylique **1a**, récupéré à hauteur de 21 % (Entrée 3).

Finalement c'est en chauffant à une température légèrement supérieure, à 110 °C, que le rendement monte à 59 % (Entrée 5). Nous constatons que le rendement global est généralement inférieur, comparé aux autres cas, les composés **49g** et **50g** semblent sensibles à la chaleur.

Tableau 38 : Synthèse du cyclooctatriène 50g avec l'ényne 20g



Entrée	Conditions MW	Rendement 50g (%)	Rendement 49g (%)	Rendement 1a (%)
1	30 min à 100 °C	36	46	0
2	1 h à 100 °C	46	24	0
3	30 min à 130 °C	40 [a]	0	21 [a]
4	1 h à 110 °C	59	0	0

[a] : Rapport calculé par analyse RMN

Ce cas de figure est effectivement particulier, il ne semble pas suivre les mêmes tendances que les autres études. Par exemple, irradier à une température plus élevée ne permet pas d'isoler plus de produit thermodynamique **50g**, mais c'est le substrat de départ **1a** qui est récupéré (Entrée 3) et c'est finalement une condition d'irradiation inhabituelle qui est la plus efficace, une heure d'irradiation à 110 °C (Entrée 4).

I.1.4. Cascade réactionnelle avec l'éthynylcyclohexène 20h

L'éthynylcyclohexène **20h** est par la suite étudié dans la cascade réactionnelle visant à mener au cyclooctatriène **50h** (Tableau 39). Les résultats des travaux précédents sont rappelés dans l'entrée 1 :

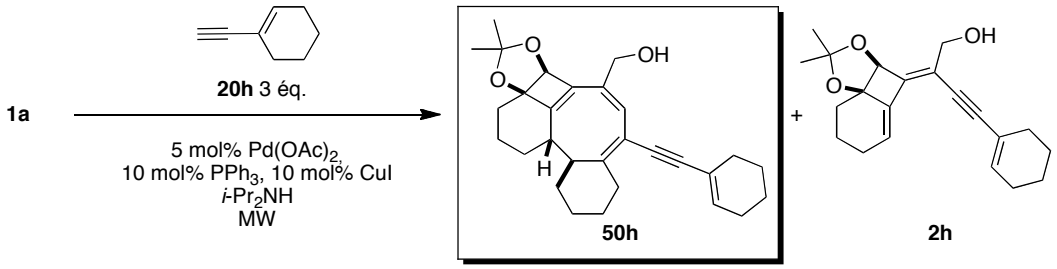
le fenestradiène **49h** ne s'est pas formé après une heure d'irradiation à 100 °C et les rendements respectifs en cyclooctatriène **50h** et triènyne **2h** s'élèvent à 11 et 59 %.

Cette étude appartient au ***cas 3***, le produit majoritaire à l'issue de l'irradiation optimale est le triènyne **2h** qui n'a pas subit la réaction de Straus, en présence du composé visé **50h** avec un faible rendement de 11 %. Ceci implique la nécessité d'un apport d'énergie conséquent et plusieurs conditions sont testées.

Une irradiation d'une heure à 130 °C (Entrée 2) ou de trois heures à 100 °C (Entrée 3) permet de convertir complètement l'alcool propargylique **1a**. Cependant le triènyne est toujours présent avec des rendements non négligeables compris entre 24 et 44 % et le cyclooctatriène **50h** entre 50 et 65 %.

Le meilleur rendement en cyclooctatriène **50h** est finalement obtenu en irradiant la réaction seulement deux heures à 100 °C (Entrée 4). Le rendement en cyclooctatriène **50h** s'élève à 77 % en présence de triènyne **2h** avec un rendement de 20 %. Ces résultats nous montrent que quel que soit le type d'irradiation, d'une heure à 130 °C ou de 1-2 heures à 100 °C, les résultats sont similaires, le cyclooctatriène **50h** est formé de façon majoritaire, mais toujours en présence non négligeable du triènyne **2h**.

Tableau 39 : Synthèse du cyclooctatriène 50h avec l'ényne 20h



Entrée	Conditions MW	Rendement 50h (%)	Rendement 2h (%)	Rendement 1a (%)
1	1 h à 100 °C	11	59 [a]	19 [a]
2	1 h à 130 °C	65	24	0
3	3 h à 100 °C	50	44	0
4	2 h à 100 °C	77	20	0

[a] : Rapport calculé par analyse RMN

I.2. Cascade réactionnelle avec l'ényne aromatique 20j

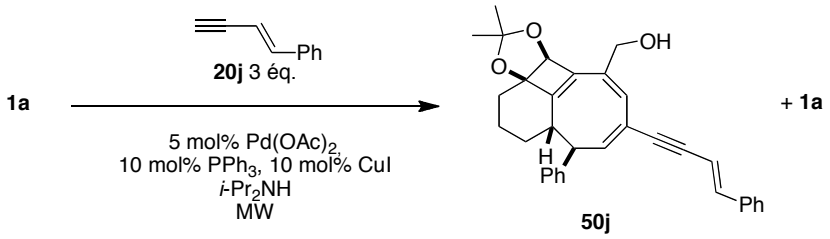
L'ényne aromatique **20j** est par la suite étudié dans la cascade réactionnelle visant à mener au cyclooctatriène **50j** (Tableau 40). Les résultats des travaux précédents sont rappelés dans l'entrée 1 : Le triènyne **2j** et le fenestradiène **49j** ne sont pas isolés dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle. Une heure d'irradiation à 100 °C a permis d'isoler le cyclooctatriène **50j** avec un rendement de 44 % mais avec encore 38 % d'alcool propargylique **1a** récupéré.

Comme le composé souhaité **50j** est déjà le produit majoritaire après 60 min d'irradiation à 100 °C, cette étude appartient au ***cas 2*** et une irradiation douce de trois heures à 100 °C est entreprise. Elle permet de convertir totalement le substrat en cyclooctatriène **50j** avec un rendement de 68 % (Entrée 2).

De même quand dans les autres études appartenant au ***cas 2***, nous avons voulu vérifier qu'une irradiation d'une heure à 130 °C est moins adaptée à ce système (Entrée 3). Effectivement, le cyclooctatriène **50e** est isolé avec un rendement de seulement 31 %. Le composé se dégrade à 130 °C d'après l'analyse par CCM, de nombreux produits de décomposition sont en effet observés.

Nous avons voulu alors éviter cette décomposition par un essai d'irradiation de seulement 30 min à 130 °C (Entrée 4). Le cyclooctatriène **50j** est obtenu avec un rendement de 45 % et le substrat de départ **1a** est récupéré à 18 %. Les meilleures conditions pour cet exemple sont bien l'irradiation de trois heures à 100 °C (Entrée 2).

Tableau 40 : Synthèse du cyclooctatriène 50j avec l'ényne 20j



Entrée	Conditions MW	Rendement 50j (%)	Rendement 1a (%)
1	1 h à 100 °C	44 [a]	38 [a]
2	3 h à 100 °C	68	0
3	1 h à 130 °C	31	0
4	30 min à 130 °C	45 [a]	18 [a]

[a] : Rapport calculé par analyse RMN

Dans cette nouvelle étude avec l'ényne aromatique **20j**, le triènyne **2j** et le fenestradiène **49j** ne sont pas observés. Les hypothèses avancées dans le chapitre précédent restent valables et il est à noter qu'elles ne sont pas forcément indépendantes les unes des autres :

- L'énergie d'activation de l'électrocyclisation 8π par la ***voie 2*** peut être relativement basse ce qui engendre soit que le fenestradiène **49j** formé par la ***voie 1*** réagit de nouveau pour conduire au cyclooctatriène **50j** par la ***voie 2***, soit le tétraène **52j** effectue directement l'électrocyclisation 8π par la ***voie 2*** (Schéma 155).

ss

Schéma 155 : Mécanisme réactionnel de la synthèse du cyclooctatriène 50j

- Le cyclooctatriène **50j** est particulièrement stable du fait de son haut degré de conjugaison , sa formation est favorisée.
- L'électrocyclisation 6π peut éventuellement être défavorisée selon les hypothèses suivantes :
  - Les cyclooctatriène **53j** et **50j** sont peut être trop encombrés pour réaliser l'électrocyclisation 6π (Schéma 155). Tous les autres énynes engagés dans la synthèse de cyclooctatriènes de type **50** possèdent au moins un proton en position vinylique terminale.
  - Le degré de conjugaison supplémentaire apporté par l'ényne **20j** modifie la réactivité du cyclooctatriène **53j** par rapport aux autres cas d'étude. La conjugaison peut modifier la

densité électronique de la double liaison en position 14-15 qui serait impliquée dans l'électrocyclisation 6π.

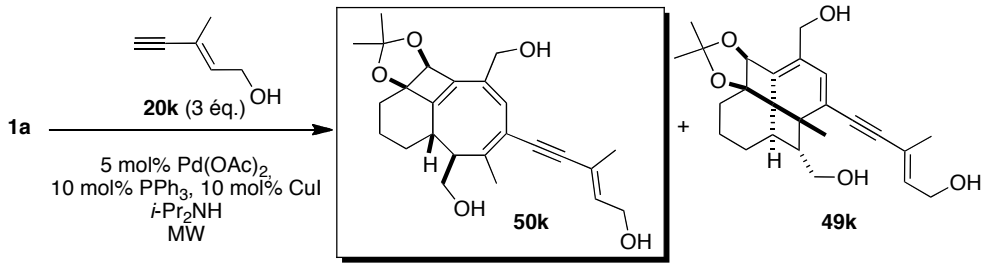
Toutefois nous rappelons qu'une conjugaison supplémentaire en position 3 d'un triène (en position **13** sur le cyclooctatriène **53j**) tend à augmenter sa réactivité vis-à-vis de l'électrocyclisation 6π d'après les résultats de l'équipe de Houk.[105] Si la présence du résidu ényne en position **14** sur le cyclooctatriène **53j** a la même influence, la formation du fenestradiène **49j** devrait être accélérée et le fait qu'il ne soit pas observé doit se justifier par un autre argument. Même si la formation de ce produit cinétique **49j** est favorisée, l'argument de l'énergie d'activation relativement basse de l'électrocyclisation 8π par la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **50j** reste valable.

I.3. Cascade réactionnelle avec l'ényne substitué par un alcool allylique primaire 20k

L'ényne substitué par un alcool allylique primaire libre **20k** est par la suite étudié dans la cascade réactionnelle visant à mener au cyclooctatriène **50k** (Tableau 41). Les résultats des travaux précédents sont également rappelés dans l'entrée 1 : le cyclooctanoïde **50k** n'est pas observé après une heure d'irradiation à 100 °C, le produit cinétique **49k** est isolé seul avec un rendement de 68 % accompagné de nombreux produits secondaires non identifiés. Lors de cette étude de formation du fenestradiène **49k**, nous avons ainsi émis l'hypothèse que la barrière d'activation du cyclooctatriène **50k** est élevée et il est intéressant de tester cette hypothèse ici.

L'objectif ici est de provoquer le réarrangement du produit cinétique **49k** en produit thermodynamique **50k**, nous sommes dans le ***cas 1***, un essai d'irradiation d'une heure à 130 °C est ainsi entrepris (Entrée 2). Le cyclooctatriène **50k** est isolé avec un rendement de 50 % accompagné du fenestradiène **49k** en mélange inséparable avec de nombreux sous-produits avec un rendement d'environ 30 %.

Tableau 41 : Synthèse du cyclooctatriène 50k avec l'ényne 20k



Entrée	Conditions MW	Rendement 50k (%)	Rendement 49k (%)
1	1 h à 100 °C	0	68
2	1 h à 130 °C	50	≈ 30
3	2 h à 130 °C	80	0

Étant donné que le produit cinétique **49k** étant encore présent après ce premier essai, une irradiation de deux heures à 130 °C est alors entreprise (Entrée 3). Le cyclooctatriène **50k** est obtenu comme unique produit de la réaction avec un rendement de 80 %.

Cette étude appartient au ***cas 1***, mais les conditions appliquées dans ce cas n'apportent pas assez d'énergie, le produit cinétique **49k** est encore présent en proportion non négligeable après le

[105] Evanseck, J. D.; Thomas, B. E.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N., *J. Org. Chem.* **1995,** *60.*

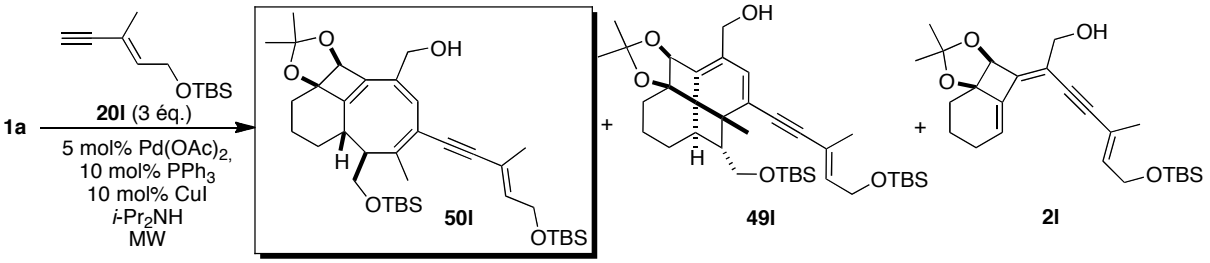
premier essai d'une heure à 130 °C. Une irradiation de deux heures à 130 °C est nécessaire et permet d'isoler le cyclooctatriène **50k** en tant que produit unique de la réaction. L'hypothèse formulée lors de l'étude de formation du fenestradiène **49k** est vérifiée, le niveau de l'énergie d'activation de l'électrocyclisation 8π par la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **50k** est particulièrement haut.

I.4. Cascade réactionnelle avec l'ényne comportant un éther silylé 20l

La cascade réactionnelle visant à mener au cyclooctatriène de type **50** est ensuite étudiée au départ de l'ényne substitué par un éther silylé allylique **20l** (Tableau 41). Les résultats des travaux précédents sont rappelés dans l'entrée 1 : les rendements en cyclooctatriène **50l**, fenestradiène **49l** et triènyne **2l** s'élèvent respectivement à 10, 72 et 8 % après l'irradiation d'une heure à 100 °C.

Cette étude appartient au ***cas 1*** et une irradiation d'une heure à 130 °C est alors effectuée (Entrée 2). Malheureusement le composé souhaité **50l** est isolé avec un rendement de seulement 15 %. Nous avons été surpris de constater que le produit majoritaire dans ce cas n'est ni le produit cinétique **49l** ni le produit thermodynamique **50l** mais le triènyne **2l**. La durée d'irradiation à 130 °C est alors augmentée, mais le constat est similaire : le produit majoritaire est également le triènyne **2l** (Entrée 3). Cette fois le rendement global chute de 86 à 67 % et des traces de décomposition sont observées par CCM, ce qui nous indique certainement la décomposition des composés après deux heures d'irradiation à 130 °C. Après ce résultat surprenant, nous décidons de tenter une irradiation de trois heures à 100 °C (Entrée 4). Les rendements en fenestradiène **49l** et triènyne **2l** s'élèvent respectivement à 67 et 7 %. Le cyclooctatriène **50l** n'est observé qu'à l'état de traces. Ce résultat est plutôt comparable à celui de l'entrée 1, où l'irradiation est menée une heure à 100 °C. Il semblerait que la réactivité soit similaire, il ne s'est rien passé de plus que la décomposition des produits (Entrées 1, 4). En revanche, irradier à 130 °C provoque une réactivité de la cascade complètement différente, conduisant au triènyne **2l** en tant que produit majoritaire (Entrées 2, 3).

Tableau 42 : Synthèse du cyclooctatriène 50l avec l'ényne 20l



Entrée	Conditions MW	Rendement 50l (%)	Rendement 49l (%)	Rendement 2l (%)	Rendement global (%)
1	1 h à 100 °C	10	72	8	90
2	1 h à 130 °C	15	16	55	86
3	2 h à 130 °C	traces	9	58	67
4	3 h à 100 °C	traces	67	7	74

En conclusion sur ce cas, nous arrivons à un résultat encore non rencontré auparavant : dans le cas de l'ényne **20l**, une irradiation de 1-3 h à 100 °C conduit à une majorité de fenestradiène **49l** tandis qu'une irradiation à 130 °C conduit à une majorité de triènyne **2l**, ne permettant pas de réaliser la séquence réactionnelle Straus/électrocyclisations. Cette séquence s'effectue efficacement à 100 °C, donc ce ne sont pas les propriétés structurales ou électroniques de l'ényne **20l** qui posent problème.

Dans ce cas, comme dans le cas de l'ényne **20k**, nous suggérons que l'énergie d'activation de l'électrocyclisation 8π par la ***voie 2*** est très élevée (Schéma 156). Elle est encore plus élevée ici que dans le cas précédent puisque le cycclooctatriène **50k** a finalement été isolé avec un rendement de 80 % après une irradiation de deux heures à 130 °C (Tableau 41, page 150).

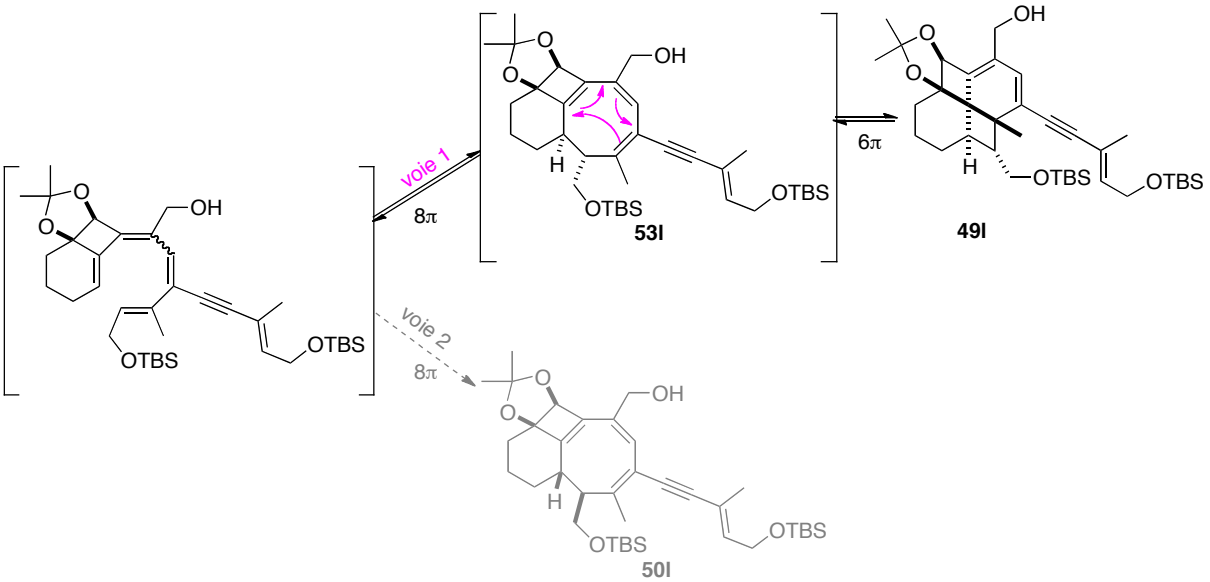


Schéma 156 : Mécanisme réactionnel de la cascade avec l'ényne 20l

Toutefois, à la différence de l'exemple précédent où l'ényne engagé est l'ényne **20k**, l'irradiation à 130 °C n'a pas permis de mener majoritairement au produit thermodynamique **50l**.

I.5. Enyne comportant un alcool allylique tertiaire 20b-c

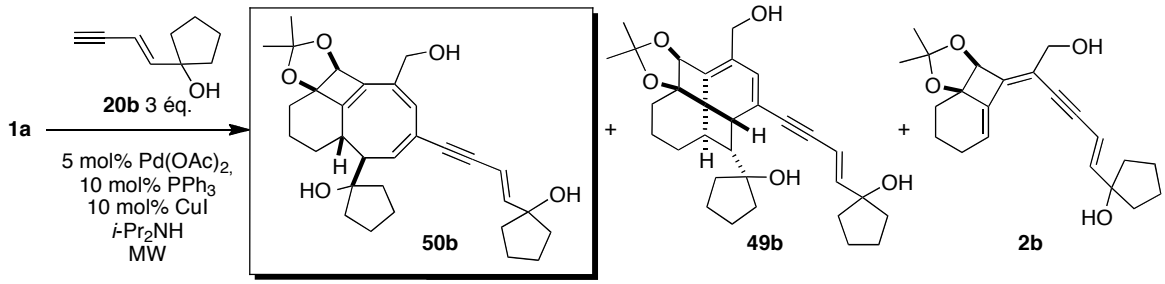
I.5.1. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20b

L'ényne substitué par un alcool allylique tertiaire libre **20b** est étudié par la suite dans la cascade réactionnelle visant à mener au cyclooctatriène **50b** (Tableau 43). Les résultats des travaux précédents sont rappelés dans les entrées 1 et 2. L'irradiation dans les conditions optimales d'une heure à 100 °C a mené aux composés **50b**, **49b** et **2b** avec les rendements respectifs de 8, 59 et 25 %.

Nous nous situons ici dans le ***cas 1*** et un essai d'irradiation d'une heure à 130 °C est alors effectué. Il permet d'isoler le cyclooctatriène **50b** avec un rendement de 81 % (Entrée 2). Les produits secondaires triènyne **2b** et fenestradiène **49b** sont alors observés à l'état de traces.

Il est intéressant de comparer ce résultat avec un autre essai effectué dans le chapitre III, une irradiation de deux heures à 100 °C a mené seulement au cyclooctatriène **50b** et au fenestradiène **49b** avec les rendements respectifs de 73 et 24 % (Entrée 3). Notre choix d'irradiation d'une heure à 130 °C lorsque le fenestradiène **49b** est majoritaire dans les conditions optimisées (***cas 1***) est validé dans cette étude.

Tableau 43 : Synthèse du cyclooctatriène 50b avec l'ényne 20b



Entrée	Conditions MW	Rendement 50b (%)	Rendement 49b (%)	Rendement 2b (%)
1	1 h à 100 °C	8	59	25
2	1 h à 130 °C	81	traces	traces
3	2 h à 100 °C	73	24	0

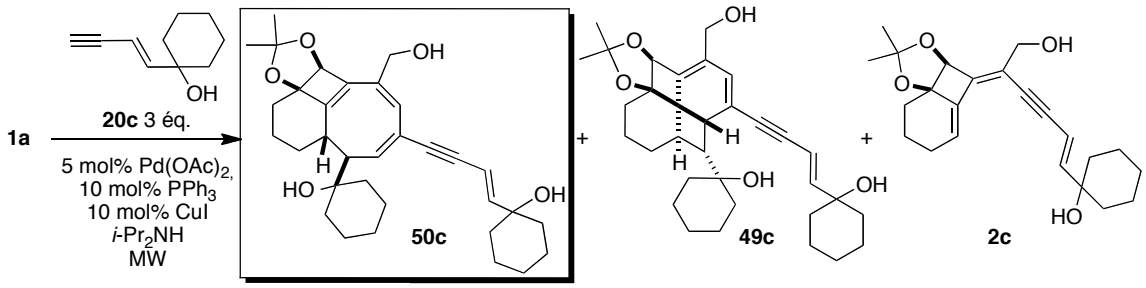
Nous pouvons comparer ce cas avec la cascade réactionnelle où l'ényne engagé comporte une fonction alcool primaire, l'ényne **20k** (cf. Tableau 41, page 150). Après une heure d'irradiation à 130 °C, le fenestradiène **49k** est encore présent et le cyclooctatriène est isolé avec un rendement de 50 %. Deux heures d'irradiation à 130 °C sont nécessaires pour que le produit thermodynamique soit le seul formé. Malgré le groupement cyclopentanol en position allylique, le cyclooctatriène **50b** est le seul produit formé au bout d'une heure à 130 °C.

De même que dans la synthèse « one-pot » de fenestradiène **49b**, ce groupement cyclopentanol en position allylique n'a pas d'influence sur l'efficacité de la synthèse de cyclooctatriène **50b**. Il est intéressant maintenant de voir ce que donnera l'essai de synthèse de cyclooctatriène **50c** avec l'ényne **20c** comportant un cyclohexanol en position allylique.

I.5.2. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20c

L'ényne substitué par un alcool allylique tertiaire libre **20c** est par la suite étudié dans la cascade réactionnelle visant à mener au cyclooctatriène **50c** (Tableau 44).

Tableau 44 : Synthèse du cyclooctatriène 50c avec l'ényne 20c



Entrée	Conditions MW	Rendement 50c (%)	Rendement 49c (%)	Rendement 2c (%)
1	1 h à 100 °C	15	≈ 20	56
2	1 h à 130 °C	26	0	64
3	3 h à 100 °C	51	traces	30

Les résultats des travaux précédents sont rappelés dans l'entrée 1 : Les rendements en cyclooctatriène **50c** et triènyne **2c** s'élèvent respectivement à 15 et 56 %, ce qui représente un rapport de 21/79 en faveur du triènyne **2c**.

Nous nous situons ici dans le ***cas 3***, où le produit majoritaire à l'issue de l'irradiation référence d'une heure à 100 °C est le triènyne **2c**. De même que dans le cas de l'étude avec l'ényne **20h** (Tableau 39, page 148), un premier essai a d'abord été effectué à 130 °C pendant une heure et les rendements en cyclooctatriène **50c** et triènyne **2c** augmentent respectivement à 26 et 64 %. Le rapport est toujours en faveur du triènyne **2c**, il passe à 29/71 en faveur du triènyne **2c**.

Finalement, c'est la deuxième stratégie d'irradiation plus douce de trois heures à 100 °C qui permet d'obtenir un rendement maximum de 51 % en cyclooctanoïde **50c** (Entrée 3). Le triènyne **2c** est encore formé avec un rendement de 30 %.

Nous pouvons comparer les résultats de la cascade réactionnelle précédente avec l'ényne **20b** comportant un cyclopentanol dans les mêmes conditions d'irradiation. Prenons l'exemple de l'entrée 2 du Tableau 43 (page 153). Après une heure d'irradiation à 130 °C, le meilleur rendement en cyclooctatriène **50b** est obtenu, il s'élève à 81 %, alors que celui en cyclooctatriène **50c** s'élève seulement à 26 % dans les mêmes conditions (Tableau 44, Entrée 2). L'ajout d'un seul carbone en position allylique a une fois de plus une conséquence importante sur le rendement en composé souhaité.

Après l'étude de la synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type **49** et après comparaison avec la synthèse des fenestradiènes de première génération de type **5** (Chapitre I, Schéma 46, page 38) [63], nous avons conclu que cet ényne **20c** inhibe l'efficacité de la cascade réactionnelle, mais pas aux niveau des électrocyclisations, qui sont efficaces pour former le fenestradiène **5c**.

Cette affirmation est en accord avec les résultats obtenus avec l'ényne **20d** comportant un groupement *gem-iso*butyle en position allylique, qui représente un groupement encore plus encombré. Le rendement en fenestradiène **5d** s'élève à 63 %.

Nous supposons alors que dans cette nouvelle cascade réactionnelle, les énynes très encombrés **20c-d** gênent l'addition du deuxième équivalent d'ényne (Schéma 157).

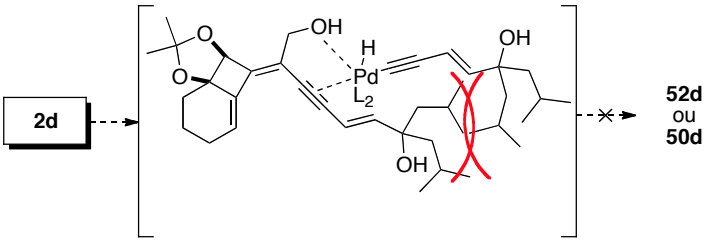


Schéma 157 : Intermédiaire réactionnel de la réaction de Straus

En effet, pour l'ényne **20c** comportant un cyclohexanol en position allylique, le problème peut se situer au niveau de la réaction de Straus puisque dans les trois essais réalisés (Entrées 1-3), le triènyne n'ayant pas effectué la réaction d'addition d'ényne est isolé avec un rendement compris entre 30 et 64 %.

[63] Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130.*

I.6. Conclusion

I.6.1. Conclusion sur la méthode

L'objectif de synthétiser des cyclooctatriènes de type **50** de nouvelle génération, en une étape à partir de l'alcool propargylique **1a** a été atteint avec différents énynes de type **20**.

Après avoir mis au point les conditions réactionnelles pour la synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type **49**, nous avons envisagé qu'un apport supplémentaire d'énergie devrait permettre de conduire préférentiellement aux produits thermodynamiques de la cascade réactionnelle de type **50**. Nous avons pu ainsi accéder à de nouveaux systèmes polycycliques complexes 6-4-8 de type **50** après modification des paramètres d'irradiation sous micro-ondes, avec des rendements très satisfaisants compris entre 15 et 98 % (Schéma 158). Ils sont ainsi obtenus en présence d'un excès d'ényne **20** de 3 équivalents, 5 mol% de $Pd(OAc)_2$, 10 mol% de PPh_3 et 10 mol% de CuI dans la diisopropylamine, sous irradiation micro-ondes.

Ils sont synthétisés à partir d'énynes de type **20** possédant différentes fonctions chimiques telles que des énynes aliphatiques **20e-h**, aromatique **20j** ou comportant des fonctions éthers silylés allyliques **20l**, hydroxyles en position allylique, de type primaire **20k** ou tertiaire **20b-c**.

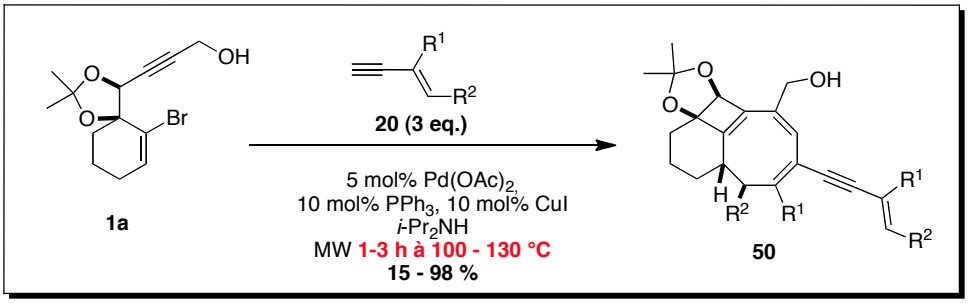


Schéma 158 : Conditions réactionnelles de la synthèse « one-pot » de polycycles 6-4-8 de type 50

I.6.2. Comparaison des différents cas de figure observés

Dans la synthèse « one-pot » de cyclooctatriène de type **50**, l'établissement de conditions uniques d'irradiation sous conditions micro-ondes ne nous paraissait pas réalisable étant donné qu'après une irradiation référence d'une heure à 100 °C, différents cas de figures sont constatés. Nous avons envisagé des conditions d'irradiation propres à chaque cas, qui sont brièvement rappelés ici :

- ***Cas 1*** : si dans les conditions optimales de synthèse « one-pot » de fenestradiène de type **49**, le produit majoritaire est bien celui attendu, une irradiation à 130 °C est menée.
- ***Cas 2 :*** si dans les conditions optimales de synthèse « one-pot » de fenestradiène de type **49**, le produit majoritaire est déjà le cyclooctatriène de type **50**, en présence de substrat **1a** après une heure d'irradiation à 100 °C le produit majoritaire est déjà le cyclooctatriène de type **50**, en présence de substrat **1a**, le but est simplement d'augmenter la conversion. Une irradiation de 2-3 heures à 100 °C est conduite.
- ***Cas 3 :*** si dans les conditions optimales de synthèse « one-pot » de fenestradiène de type **49**, le produit majoritaire est le triènyne intermédiaire de type **2**, les deux types d'irradiation sont généralement testées.

Les résultats de cette étude sont maintenant répertoriés par ***cas*** :

- ***Cas 1*** : il rassemble les cas d'étude des énynes **20f**, **20k**, **20l** et **20b** (Figure 68). L'irradiation à 130 °C mène finalement de manière majoritaire aux produits thermodynamiques **50f**, **50k** et

50b avec des rendements compris entre 80 et 98 %. Le cyclooctatriène **50l** est isolé avec un rendement de 15 % et ce cas fera l'objet d'une discussion ultérieure.

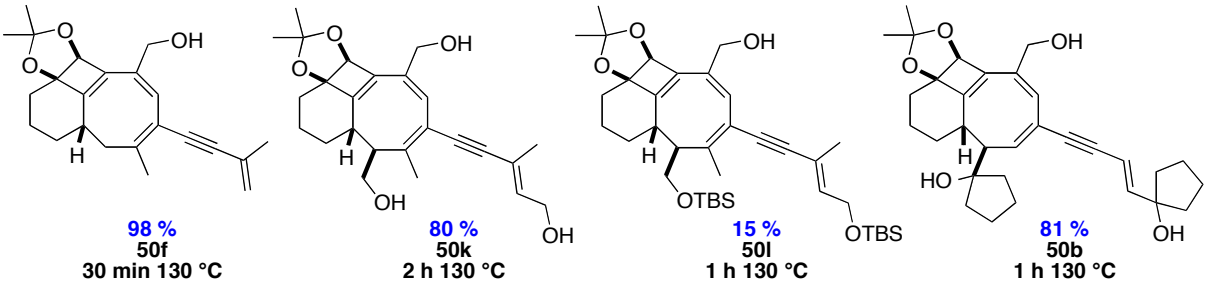


Figure 68 : Cyclooctatriène 50 synthétisés après irradiation à 130 °C

- ***Cas 2*** : il rassemble les cas d'étude des énynes **20e** et **20j** (Figure 69). Les cyclooctatriènes **50e** et **50j** sont isolés en tant qu'unique produit de la réaction avec des rendements compris entre 68 et 72 %.

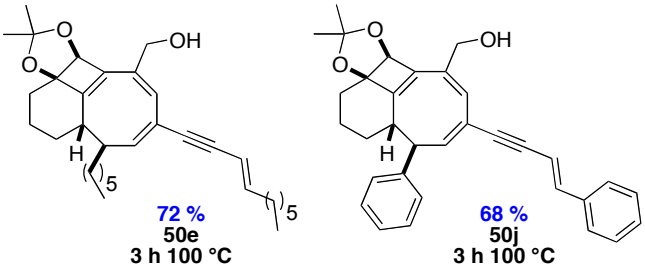


Figure 69 : Cyclooctatriène 50 synthétisés après irradiation de trois heures à 100 °C

- ***Cas 3*** : il rassemble les cas d'étude des énynes **20h** et **20c** (Figure 70). Ici, plusieurs conditions ont été employées et c'est une irradiation de 2-3 heures à 100 °C qui a été la plus performante. Les cyclooctatriènes visés **50h** et **50c** sont isolés avec des rendements de 51 - 77 % et accompagnés des triènynes **2h** et **2c** observés avec des rendements de 20 - 30 %. Par ailleurs, Ces deux énynes **20h** et **20c** n'ont pas permis d'atteindre le fenestradiène de type **49** dans l'étude précédente et un doute avait été émis sur leur capacité à effectuer la réaction de Straus notamment. Dans le cas de la synthèse de cyclooctatriène de type **50**, la réaction de Straus est plus efficace.

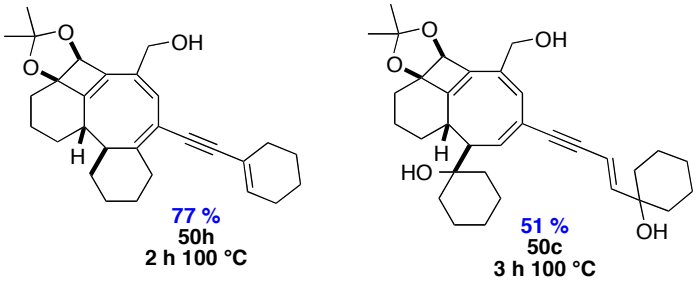


Figure 70 : Cyclooctatriène 50 synthétisés appartenant au cas 3

- ***Cas de l'ényne 20g*** : Ce cas appartient à la fois à la situation ***1*** et ***2*** et après plusieurs essais c'est finalement une irradiation d'une heure à 110 °C qui est efficace (Figure 71).

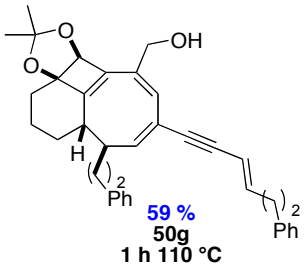


Figure 71 : Cas de l'ényne 20g

Ainsi, nous pouvons établir une nouvelle liste des énynes de type **20** pour lesquels la séquence réactionnelle Straus/électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π est efficace (Tableau 45).

Tableau 45 : Enynes efficaces dans la séquence réactionnelle Straus/électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π

Enynes de type 20	page référence
20f **20k** OH **20l** OTBS **20b** OH	Chapitre III page 107, 118, 120, 125,
20e 5 **20g** Ph **20j** Ph	Chapitre IV page 145, 147, 148
20h **20c** OH	Chapitre IV page 147, 153

Des conditions de mise en œuvre relativement simples employant notamment un solvant et des catalyseurs couramment utilisés ont ainsi permis en moins de trois heures et à des températures d'irradiation inférieures à 130 °C de conduire à différents polycycles fusionnés 6-4-8 de type **50** avec des rendements compris entre 51 et 98 % si l'on excepte le cas de l'ényne **20l** (Figure 68 à Figure 71).

I.6.3. Limitations de la méthode

Par diverses méthodes d'irradiation de 30 min à trois heures, à des températures comprises entre 100 et 130 °C, nous sommes parvenus à former le cyclooctatriène de type **50** en tant que produit majoritaire de la réaction dans tous les cas prévus au départ avec un rendement supérieur à 50 %, sauf celui de l'ényne silylé **20l**.

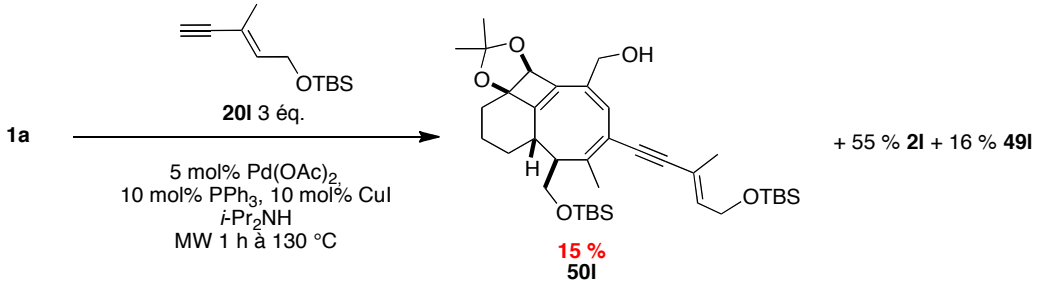


Schéma 159 : Echec de la synthèse du cyclooctatriène 50l en tant que produit majoritaire

Ce résultat est d'autant plus surprenant que le fenestradiène **49l** a été synthétisé avec un rendement de 72 % dans les conditions optimales de la synthèse de fenestradiènes. Ce résultat indique que la

réaction de Straus est performante, ainsi que la séquence de réactions électrocycliques 8π et 6π. Nous proposons par conséquent que l'énergie d'activation nécessaire à l'électrocyclisation 8π menant au cyclooctatriène **50l** est très élevée. Ou alors que le fenestradiène est très stable et ne réagit pas dans la séquence rétro 6π/rétro 8π/8π.

Dans tous les autres cas, le cyclooctatriène de type **50** est le produit majoritaire de la réaction. Ceci nous montre que mis à part l'ényne **20l**, les énynes efficaces dans la synthèse « one-pot » de fenestradiènes **49** le sont également dans la synthèse « one-pot » de cyclooctatriènes **50**.

I.6.4. Comparaison avec la littérature

À notre connaissance, la seule méthode permettant d'accéder à des polycycles condensés 6-4-8 a été décrite par l'équipe de Winkler en 1991.[224] Elle consiste à irradier le cyclooctène **IV.1** sous une lampe à mercure et par réaction photochimique, le polycycle 6-4-8 **IV.2** est synthétisé avec un rendement de 82 % (Schéma 160).

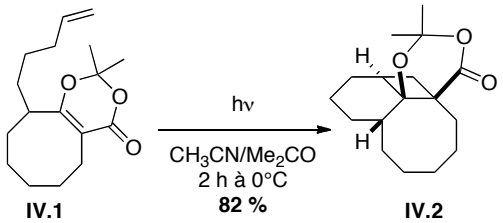


Schéma 160 : Méthode décrite dans la littérature de synthèse de polycycle 6-4-8

Cette méthode est efficace, mais il faut avoir synthétisé le cycle à huit carbones au préalable, contrairement à la stratégie que nous avons développée, où les cyclooctanoïdes **50** sont formés à partir d'un substrat relativement simple **1a** et avec des rendements pouvant atteindre 98 %.

Par ailleurs, nous avons vu dans le chapitre I que plusieurs méthodes permettent de mener à des systèmes bicycliques 8-6 employant des métaux comme le titane.[91] Cet exemple est rappelé ici (Schéma 31). La réaction de couplage de McMurry permet d'effectuer une cyclisation intramoléculaire du céto-ester **I-101**.

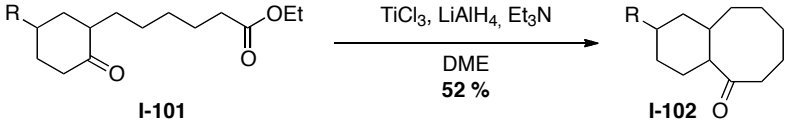


Schéma 161 : Couplage de McMurry permettant l'accès à des cyclooctanones

Un autre type de bicycle 6-8 est préparé par métathèse cyclisante par Grubbs *et al.* (Schéma 33).[93]

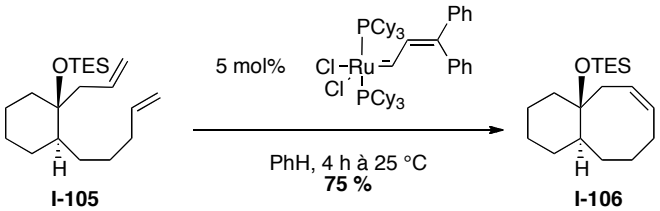


Schéma 162 : Métathèse cyclisante utilisée pour conduire à des cyclooctanoïdes

Enfin, des méthodes de cyclisation radicalaires ont été développées par l'équipe de Pattenden menant aux cycles B et C des taxanes (Schéma 163).[92]

[224] Winkler, J. D.; Hong, B. C.; Hey, J. P.; Williard, P. G., ibid.**1991,** *113*.
[91] McMurry, J. E.; Miller, D. D., ibid.**1983,** *105*.
[93] Miller, S. J.; Kim, S. H.; Chen, Z. R.; Grubbs, R. H., ibid.**1995,** *117*.
[92] J. Houldsworth, S.; Pattenden, G.; C. Pryde, D.; M. Thomson, N., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**.

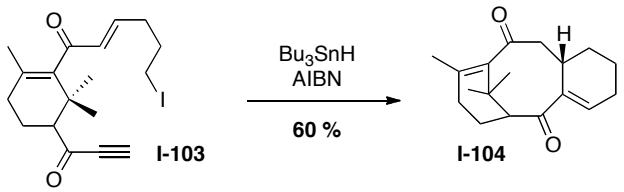


Schéma 163 : Accès aux cycles A et B des taxanes cyclisation radicalaire

Notre méthode permet ainsi d'obtenir des polycycles uniques relativement tendus 6-4-8 par une voie de synthèse simple et avec des rendements aussi élevés que pour les méthodes décrites dans la littérature, qui permettent d'obtenir polycycles analogues de type 8-6 ou 6-8-6.

De plus, cette méthode permet de d'obtenir l'isomère cyclooctatriène, qui ne réalise pas l'électrocyclisation 6π menant au bicycle 4-6 généralement observé (Figure 24).

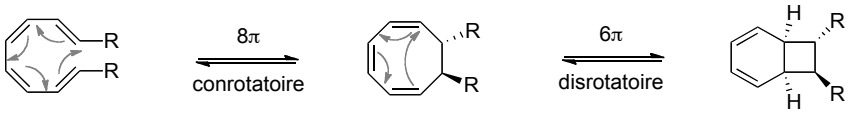


Figure 72 : Equilibre du cyclooctatriène avec son isomère bicyclique

II. Cyclooctatriènes fusionnés 7-4-8

II.1. Introduction

L'objectif suivant de notre travail est de développer des conditions réactionnelles de synthèse « one-pot » de polycycles complexes de type cyclooctratriène **63** et fenestradiène **65** à partir de l'alcool propargylique **61a** comportant un motif cycloheptène (Schéma 164).

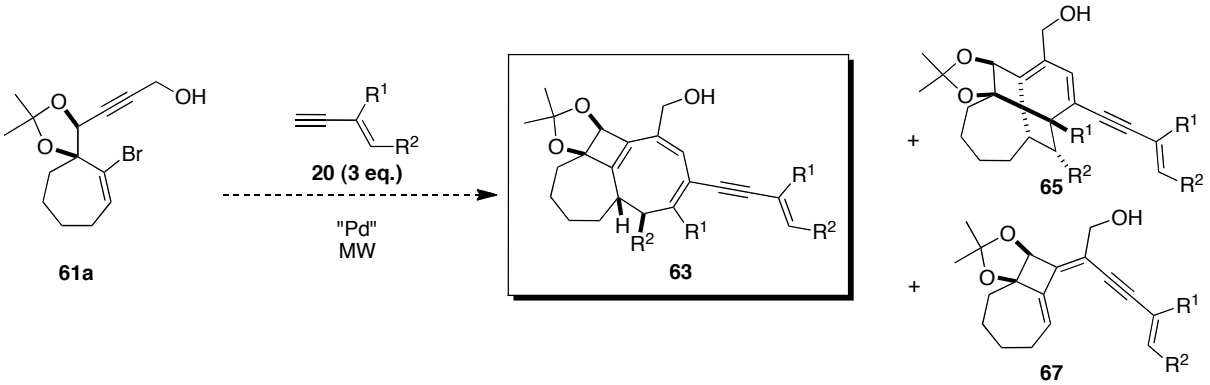


Schéma 164 : Synthèse one-pot de polycycles fusionnés 7-4-8

Ces travaux font suite aux résultats du Dr. Catherine Hulot concernant la synthèse de polycycles fusionnées 7-4-8 de type **11** (Schéma 165).[120] Ils ont été obtenus dans les conditions de semi-hydrogénation de la triple liaison des triènynes de type **10**.

[120] Hulot, C.; Amiri, S.; Blond, G.; Schreiner, P. R.; Suffert, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2009,** *131*.

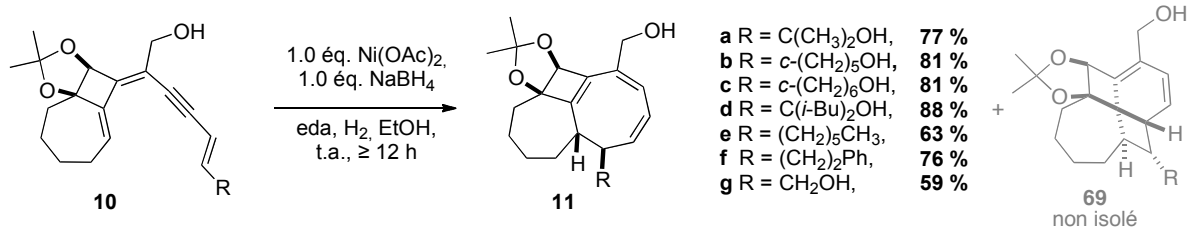


Schéma 165 : Synthèse de cyclooctatriènes type 11 par semi-hydrogénation du triènyne 10

Les calculs théoriques réalisés ont démontré que les fenestradiènes de type **69** et **72**, ainsi que le cyclooctatriène de type **71** sont instables (Schéma 166). Les conformations des cycloheptanes contenus dans ces structures présentent des énergies relatives très élevées. Seul le cycloheptane contenu dans le polycycle de type **11** de conformation *chaise twistée* possède une énergie suffisamment basse. Les cyclooctatriènes de type **11** ont ainsi été isolés avec des rendements compris entre 59 et 88 %. Ici le cyclooctatriène de type **11** est considéré à la fois comme le produit cinétique et thermodynamique.

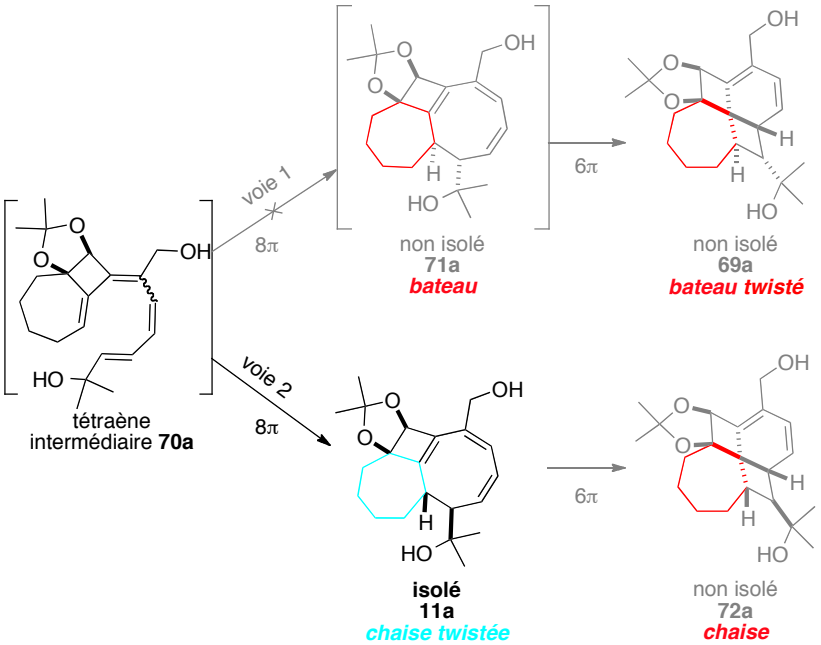


Schéma 166 : Conformation des cycles à sept carbones dans les structures 70a, 71a, 11a et 72a

Ainsi, les fenestradiènes de type **65** ne devraient pas être obtenus (Schéma 164).

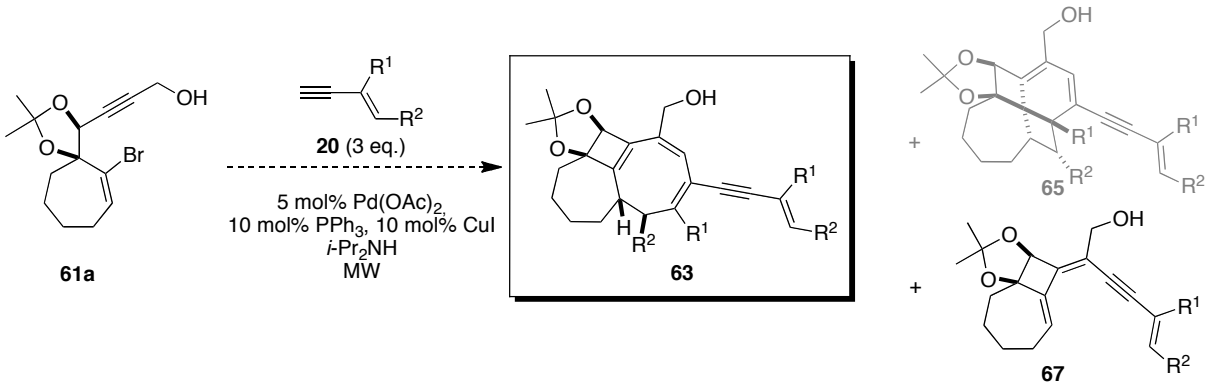


Schéma 167 : Synthèse one-pot de cyclooctatriènes 63

Nous nous sommes également basés sur les résultats obtenus auparavant sur la synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type **49** (cf. Chapitre III) de cyclooctatriènes de type **50** (cf. Chapitre IV, section I). Nous nous attendons à isoler les triènynes de type **67** qui ne subissent pas la réaction d'addition d'alcyne. Les conditions standard définies précédemment sont employées. Les premières conditions d'irradiations sous micro-ondes sont une heure à 100 °C. Puis différentes possibilités sont étudiées, une irradiation douce plus longue à 100 °C ou une irradiation d'une heure à une température plus élevée.

Les énynes de type **20** engagés sont ceux qui ont été sélectionnés dans la synthèse one pot de polycycles condensés 6-4-8 de type **50** (Figure 73).

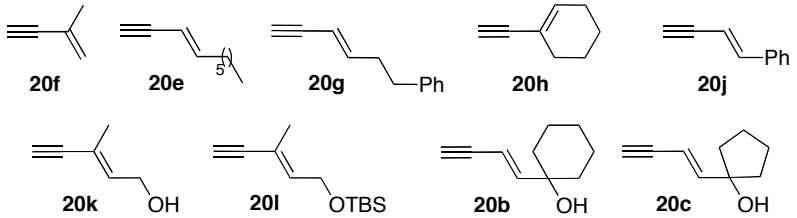


Figure 73 : Enyne engagés dans la synthèse « one-pot » de polycycles 7-4-8

Après avoir présenté la synthèse des substrats **61a**, les résultats de la synthèse « one-pot » de cyclooctatriènes de type **63** avec les énynes de type **20** seront rapportés.

II.2. Synthèse du substrat cycloheptène 61a

La voie de synthèse a été mise au point précédemment au laboratoire[225] et s'avère plus longue que celle des substrats **1a** comportant un cyclohexène. En effet, quatre étapes sont nécessaires pour arriver à l'énone bromée **76** contre une seule pour synthétiser la cyclobromohexènone **23**.

Le dibromocarbène, formé *in situ* à partir de *t*-BuOK et de $CHBr_3$ dans le pentane, réagit quantitativement, à température ambiante, avec le cyclohexène commercial pour donner le système bicyclique **73** comportant un *gem*-dibromocyclopropane.[226] En présence de $AgNO_3$, de NaOAc et d'acide acétique concentré, ce *gem*-dibromocyclopropane se réarrange avec une extension de cycle pour donner l'acétate de 2-bromocycloheptényle correspondant **74** avec un excellent rendement.[220] La déprotection de l'acétate est effectuée en présence de LiOH dans un mélange THF/H_2O, et conduit à l'alcool allylique **75**. L'oxydation de ce composé par du PCC à température ambiante permet finalement d'obtenir la bromocycloheptènone **76** (Schéma 168).

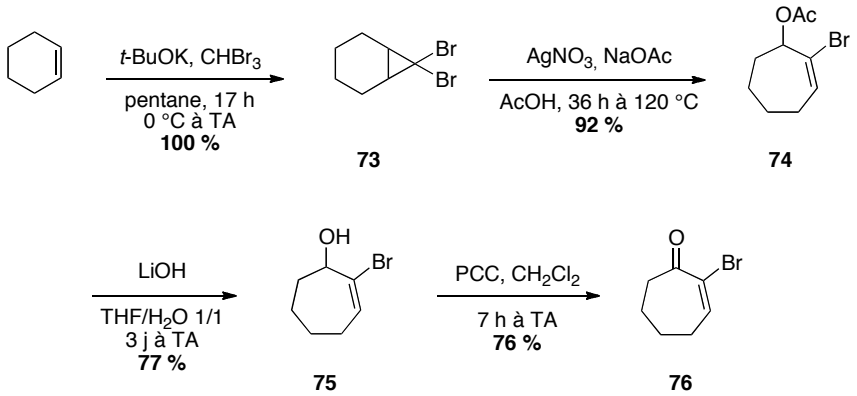


Schéma 168 : Préparation de la cycloheptènone bromée 76

La suite de la synthèse est similaire à celle développée auparavant pour les substrats comportant un cyclohexène. L'addition de la solution de bromocycloheptènone **76** à la solution du lithien formé *in*

[225] Blond, G.; Bour, C.; Salem, B.; Suffert, J., *Org. Lett.* **2008,** *10.*
[226] Sandler, S. R., *J. Org. Chem.* **1967,** *32.*

situ à partir de l'alcool propargylique diprotégé **22** dans le THF à -78 °C conduit à un mélange des deux alcools diastéréoisomères (Schéma 169). Ces acétals intermédiaires ne sont pas isolés mais directement déprotégés en présence de PPTS dans le MeOH, conduisant au mélange de diastéréoisomères *anti* **77a** et *syn* **77b** séparés par chromatographie.

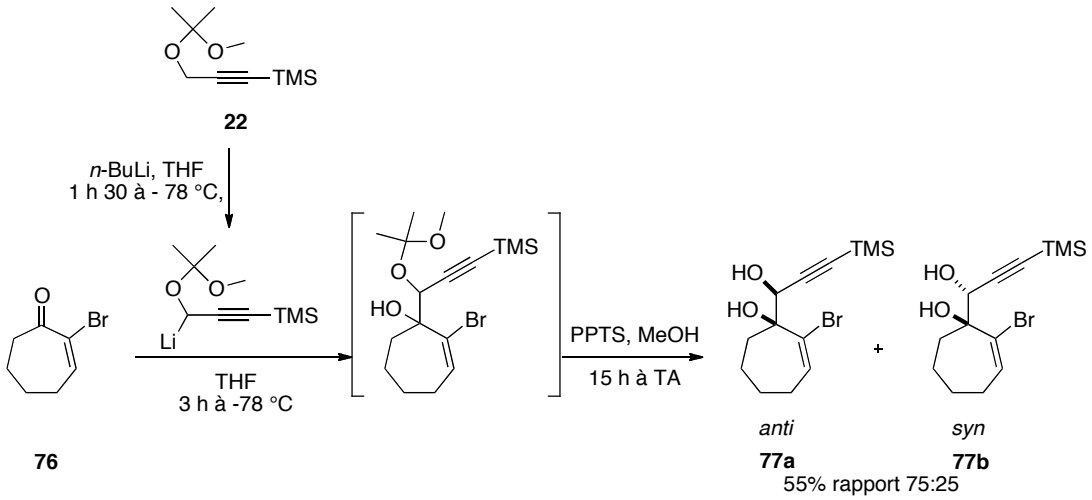


Schéma 169 : Synthèse des diols 77a-b

La protection du diol *anti* **77a** en dioxolane **61c** est effectuée dans l'acétone en catalyse acide. La désilylation du diol *anti* protégé **61c** conduit ensuite à l'alcyne vrai **78**, lequel est ensuite lithié et condensé avec le paraformaldéhyde pour donner l'alcool propargylique **61a** avec un rendement de 73 % (Schéma 170).

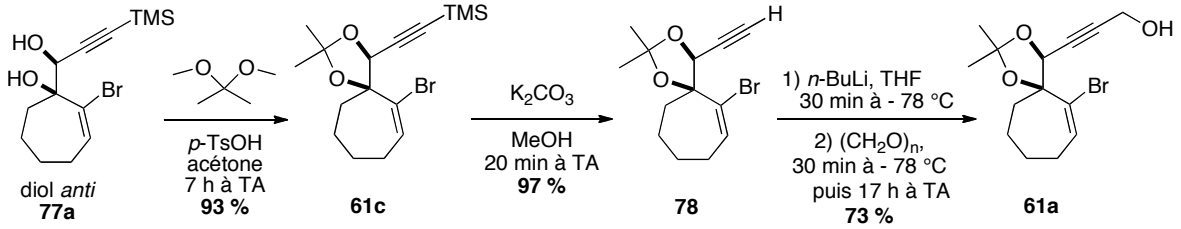


Schéma 170 : Obtention de l'alcool propargylique 61a

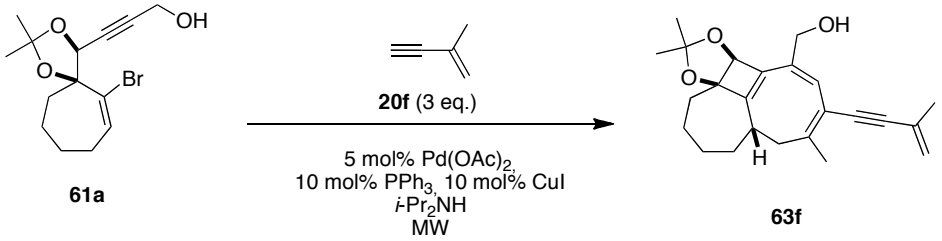
II.3. Résultats avec les énynes carbonés aliphatiques 20e-h

II.3.1. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20f

Pour commencer cette étude, l'ényne modèle **20f** est engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle avec le substrat **61a** comportant un motif cycloheptène, sous irradiation standard d'une heure à 100 °C (Tableau 46, Entrée 1). Un rendement de 85 % en polycycle 7-4-8 **63f** est obtenu.

Étant donné que ce substrat **61a** est engagé dans la cascade réactionnelle pour la première fois, nous avons utilisé les conditions qui se sont révélées efficaces dans la synthèse du cyclooctratriène **50f** (Tableau 36). Ainsi, une irradiation de 30 min à 130 °C mène au polycycle souhaité **50f** avec un rendement de 86 % (Entrée 2)

Tableau 46 : Synthèse du cyclooctatriène 63f avec l'ényne 20f



Entrée	Conditions MW (min)	Rendement 63f (%)
1	60 min à 100 °C	85
2	30 min à 130 °C	86

Des rendements similaires de 85 et 86 % sont obtenus pour le cyclooctatriène **63f** après des irradiations de 60 min à 100 °C (Entrée 1) et de 30 min à 130 °C (Entrée 2). Dans les deux cas, une fraction de quelques mg d'un composé plus polaire est aussi isolée. On pourrait penser qu'il s'agit du cyclooctatriène isomère **79f** pour lequel l'addition du bras ényne s'est effectuée sur le carbone acétylénique 14 en α du groupement CH_2OH (Figure 74).

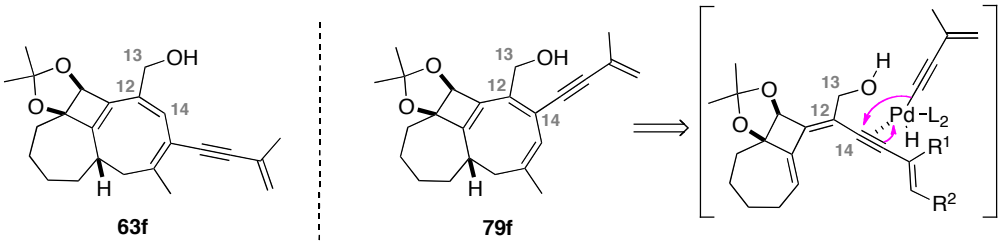


Figure 74 : Les cyclooctatriènes isomères 79f et 63f

Le produit est obtenu en quantité très faible et en mélange avec un autre produit inséparable non identifié. Cette hypothèse n'a pas pu être confirmée par RMN 2D. Toutefois le signal des hydrogènes 13 en RMN du proton est tout à fait différent par rapport à son homologue du cyclooctatriène **63f** (Figure 75). Les protons 13 de **63f** forment un système AB de constante J_{AB} = 12,8 Hz et de $\Delta\nu_{AB}$ = 14,3 Hz tandis que les protons 13 de **79f** forment système AB de constante J_{AB} = 12,1 Hz et de $\Delta\nu_{AB}$ = 66,9 Hz. Effectivement l'équivalence des protons 13 est largement supérieure dans le cas du cyclooctatriène **63f**. L'environnement autour des protons 13 du cyclooctatriène **79f** est modifié par rapport au cyclooctatriène **63f**. Toutefois cette analyse ne nous permet pas de conclure sur la structure du composé.

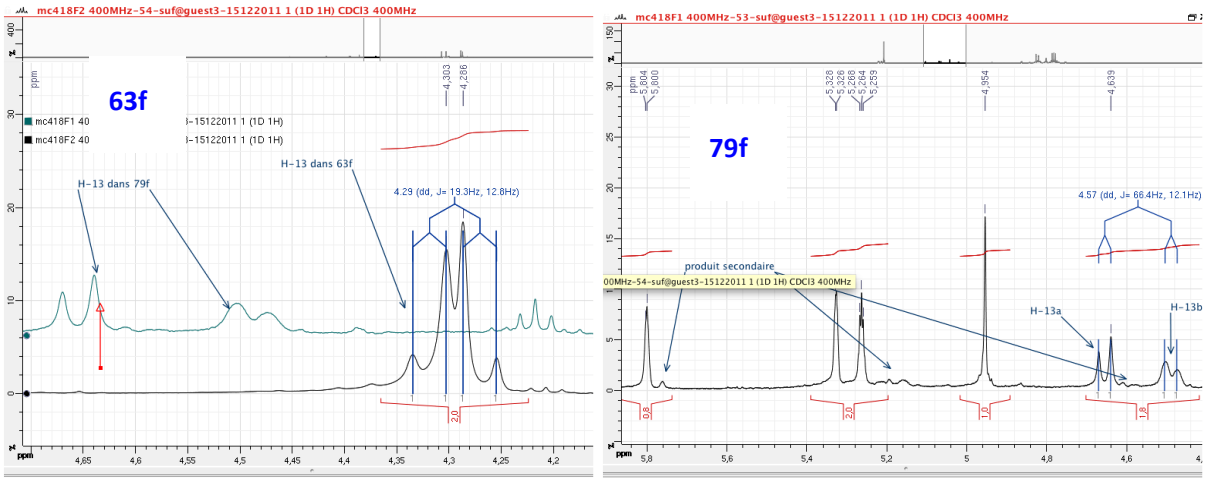


Figure 75 : comparaison des signaux des protons 13 des composés 63f et 79f

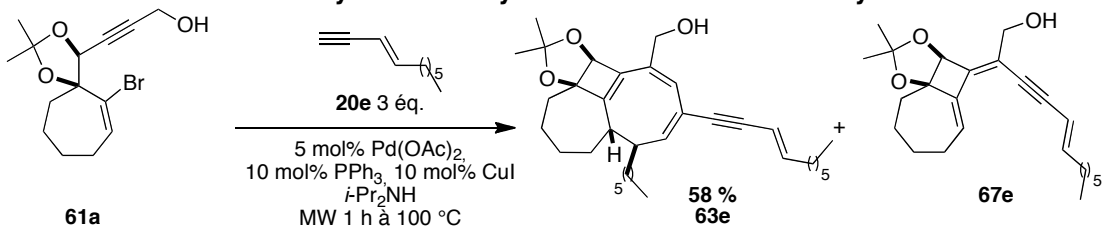
En conclusion, le substrat cycloheptène **61a** est très efficace dans la synthèse du cyclooctatriène **63f** avec l'ényne modèle **20f** puisqu'il est isolé avec un rendement de 85 % dans les conditions standard de la cascade réactionnelle et de 86 % après une irradiation de 30 min à 130 °C. Les conditions standard sont effectivement judicieuses et seront appliquées systématiquement dans les autres cas d'étude.

II.3.2. Cascade réactionnelle avec le (*E*)-dec-3-èn-1-yne 20e

Le premier ényne aliphatique **20e** est engagé dans les conditions référence de la cascade réactionnelle d'une heure à 100 °C avec le substrat **61a** comportant un motif cycloheptène (Tableau 47). Un rendement satisfaisant de 58 % de cyclooctatriène **63e** est isolé. Le triènyne **67e** n'a pas entièrement réagit dans la suite de la cascade réactionnelle, il est isolé en mélange avec un produit secondaire inséparable et non identifié. Son rendement est estimé à environ 20 %.

À ce stade, l'objectif était de déterminer des conditions réactionnelles permettant de convertir l'intermédiaire triènyne **67e** qui s'est formé en une heure à 100 °C. Les conditions réactionnelles qui se sont révélées efficaces dans la synthèse du polycycle 6-4-8 **50e** sont employées et ce second essai de trois heures à 100 °C permet d'obtenir le cyclooctatriène **63e** en mélange inséparable avec un composé non identifié. Son rendement est estimé à environ 40 %. Le triènyne **67e** n'est pas isolé, mais 6 % de l'alcool propargylique **61a** est récupéré.

Tableau 47 : Synthèse du cyclooctatriène 63e avec l'ényne 20e



Entrée	Conditions MW	Rendement 63e (%)	Rendement 67e (%)	Rendement 61a (%)
1	1 h à 100 °C	58	≈ 20	0
2	3 h à 100 °C	≈ 40	0	6

Les conditions d'irradiation de trois heures à 100 °C semblent être les plus efficaces puisque le cyclooctatriène **63e** est isolé en tant que produit unique de la réaction, accompagné d'une quantité relativement faible de substrat de départ **61a** et que le triènyne intermédiaire **67e** n'est pas isolé.

Toutefois le faible rendement pourrait nous faire penser qu'une irradiation moins longue est nécessaire, mais dans ce cas la conversion serait probablement diminuée.

II.3.3. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20g

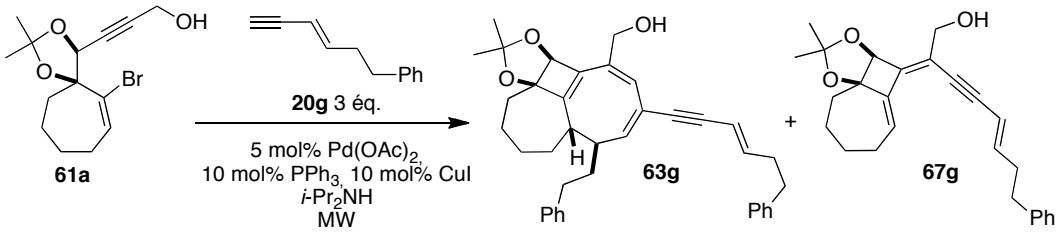
L'ényne aliphatique **20g** est ensuite engagé dans les conditions de la cascade réactionnelle avec le substrat **61a**, sous irradiation d'une heure à 100 °C (Tableau 48, Entrée 1). Le cyclooctatriène **63g** est isolé avec un rendement de 29 %, en mélange avec l'alcool propargylique **61a**, récupéré à hauteur de 42 %.

Ici aussi, les conditions de référence ne permettent pas d'isoler le composé visé **63g** en tant qu'unique produit de la réaction. Il faut donc apporter de l'énergie supplémentaire.

Dans le cas de la synthèse du polycycle 6-4-8 **50g**, nous avons observé des résultats surprenants et nous avons conclu que ce cas était particulier (Tableau 38, page 147). Nous avons aussi remarqué que les rendements globaux étaient inférieurs aux autres cas d'études et que ces composés pourraient être sensibles à la chaleur.

Pour ce second essai, nous choisissons donc une irradiation de trois heures à 100 °C, par crainte de la décomposition du cyclooctatriène **63g** et pour le comparer à l'étude précédente avec l'ényne carboné linéaire **20e**. Un rendement en polycycle 6-4-8 **50g** de 89 % est obtenu (Entrée 2). Aucune trace du triènyne **67g** ou du substrat **61a** n'est observée.

Tableau 48 : Synthèse du cyclooctatriène 63g avec l'ényne 20g



Entrée	Conditions MW	Rendement 63g (%)	Rendement 67g (%)	Rendement 61a (%)
1	1 h à 100 °C	29 [a]	≈ 15	42 [a]
2	3 h à 100 °C	89	0	0

[a] : Rapport calculé par analyse RMN

Il est intéressant de comparer cet essai à la cascade réactionnelle menant au polycycle 6-4-8 **50g**, (Tableau 38, page 147). Ici le triènyne intermédiaire **67g** est obtenu au bout d'une heure à 100 °C, alors que son analogue **2g** n'a jamais été observé dans le cas du substrat de départ **1a** comportant le cyclohexène, ce qui montre probablement une différence de réactivité au niveau de la réaction de Straus.

II.3.4. Cascade réactionnelle avec l'éthynylcyclohexène 20h

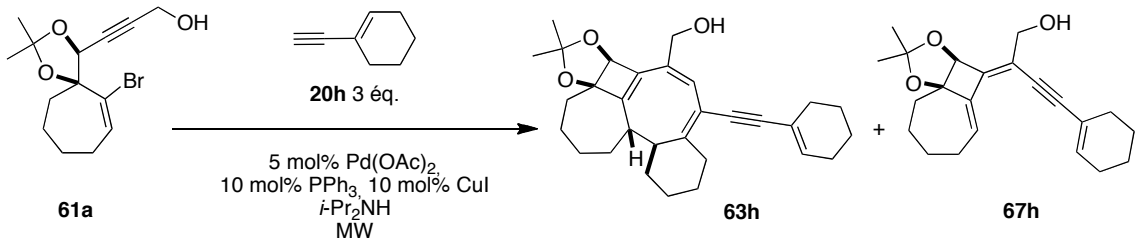
Puis c'est l'éthynylcyclohexène **20h** qui est engagé dans la cascade réactionnelle (Tableau 49). Une heure d'irradiation à 100 °C fournit une majorité de triènyne **67h**, isolé avec un rendement de 70 % tandis que le rendement en cyclooctatriène **63h** s'élève à seulement 29 % (Entrée 1). Ici également, les conditions de référence ne permettent pas d'isoler le composé visé **63h** en tant qu'unique produit de la réaction et de l'énergie supplémentaire est requise.

Le premier choix de trois heures à 100 °C s'est révélé bénéfique dans le cas précédent puisqu'il a permis d'isoler le polycycle 7-4-8 **63g** avec un rendement de 89 %. Malheureusement, dans le cas de

l'ényne **20h**, ce choix ne s'avère pas efficace, puisque le rendement en cyclooctatriène **63h** reste relativement faible, à 32 % (Entrée 2).

Le troisième essai est mené à 130 °C pendant une heure, mais le rapport entre les produits formés n'est pas modifié (Entrée 3). Le meilleur rendement obtenu en composé visé **63h** s'élève donc à 32 %.

Tableau 49 : Synthèse du cyclooctatriène 63h avec l'ényne 20h



Entrée	Conditions MW	Rendement 63h (%)	Rendement 67h (%)
1	1 h à 100 °C	29	70
2	3 h à 100 °C	32	68
3	1 h à 130 °C	30	70

En comparaison avec la synthèse de polycycle 6-4-8 **50h**, le cycloheptène **61a** est moins efficace dans la cascade réactionnelle. Le cyclohexène **1a** a permis d'isoler le cyclooctatriène **50h** avec un rendement de 77 % (Tableau 39, page 148). Donc l'ényne **20h** est performant dans la réaction de Straus avec le cyclohexène **1a**.

Nous savons aussi que le substrat cycloheptène **61a** est performant dans la cascade réactionnelle avec un ényne adéquat tel que **20f** par exemple, puisque nous avons vu dès le premier exemple que le cyclooctatriène **63f** a été isolé avec un rendement de 86 % (Tableau 46, page 163).

Le faible rendement en cyclooctatriène **63h** peut donc être expliqué pour les raisons suivantes :

- La réaction de Straus avec le cycloheptène **61a** *et* l'ényne **20h** est inhibée bien que chacun de ces substrats soient efficaces avec d'autres partenaires.
- La barrière d'activation de l'électrocyclisation 8π de la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **63h** est trop haute.

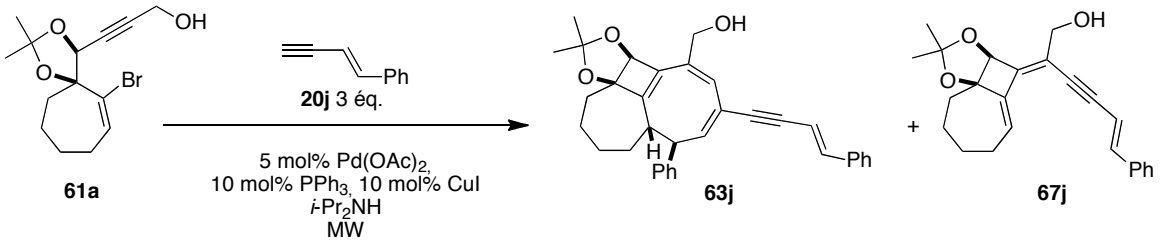
II.4. Enyne aromatique 20j

Puis c'est l'ényne aromatique **20j** qui est engagé dans la cascade réactionnelle en présence du substrat comportant un cycloheptène **61a** sous irradiation micro-ondes d'une heure à 100 °C (Tableau 50). Le polycycle 7-4-8 **63j** ainsi que le triènyne **67j** sont isolés avec le même rendement de 42 % (Entrée 1).

Un premier essai d'irradiation de trois heures à 100 °C est effectué, mais il ne permet pas d'obtenir le cyclooctatriène **63j** en tant que produit unique de la réaction, il est isolé en mélange avec le triènyne **67j** dans des rendements respectifs de 45 et 52 % (Entrée 2).

Enfin, un essai d'irradiation d'une heure à 130 °C est réalisé et permet de modifier légèrement la proportion triènyne **67h**/cyclooctatriène **63h** en faveur du produit souhaité **63h**, le rendement augmente à 50 %, toutefois le triènyne **67h** est encore isolé avec un rendement de 45 %.

Tableau 50 : Synthèse du cyclooctatriène 63j avec l'ényne 20j



Entrée	Conditions MW	Rendement 63j (%)	Rendement 67j (%)
1	1 h à 100 °C	42 [a]	42 [a]
2	3 h à 100 °C	45 [a]	52 [a]
3	1 h à 130 °C	50	45

[a] : Rapport calculé par analyse RMN

Bien que ce soit ici une irradiation d'une heure à 130 °C qui mène au meilleur rendement isolé en composé souhaité **63j**, ce cas de figure est très proche du précédent, le cyclooctatriène **63j** est formé, mais il est accompagné du triènyne intermédiaire **67j** formé en quantité non négligeable. Les mêmes arguments sont avancés pour expliquer ce résultat :

- La réaction de Straus avec le cycloheptène **61a** *et* l'ényne **20j** est inhibée bien que chacun de ces substrats soient efficaces avec d'autres partenaires.
- La barrière d'activation de l'électrocyclisation 8π de la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **63j** est trop haute.

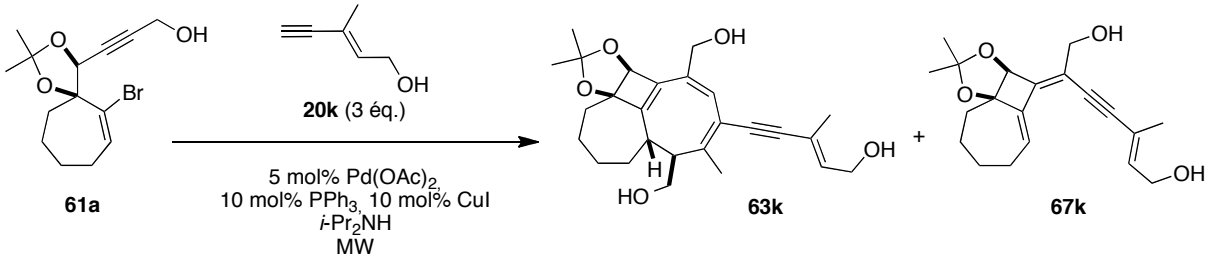
II.5. Cascade réactionnelle avec l'ényne comportant un alcool libre 20k

L'ényne étudié suivant est celui comportant un alcool allylique primaire libre **20k**. Il est irradié en présence de l'alcool propargylique **61a** dans les conditions référence de la cascade réactionnelle, une heure à 100 °C (Tableau 51). Des rendements respectifs de 56 et 24 % en cyclooctatriène **63k** et en triènyne **67k** sont obtenus (Entrée 1).

La même stratégie que dans les cas précédents est suivie pour augmenter le rendement en cyclooctatriène **63k**. Une irradiation douce de trois heures à 100 °C permet d'augmenter le rendement en composé d'intérêt **63k** à 60 %, celui du composé intermédiaire **67k** augmente aussi à 35 %.

Ensuite, c'est un essai d'irradiation d'une heure à 130 °C qui est effectué, mais le triènyne **67k** est encore isolé avec un rendement de 11 % et celui en cyclooctatriène **63k** ne s'améliore pas. Les composés semblent se décomposent à cette température si l'on compare le rendement global de l'entrée 3 avec ceux des entrées 1 et 2.

Tableau 51 : Synthèse du cyclooctatriène 63k avec l'ényne 20k



Entrée	Conditions MW	Rendement 63k (%)	Rendement 67k (%)	Rendement global (%)
1	1 h à 100 °C	56	24	80
2	3 h à 100 °C	60	35	95
3	1 h à 130 °C	53	11	64

Comme dans le cas de l'ényne **20h** et **20j**, le cyclooctatriène **63k** est isolé avec une proportion importante de triènyne **67k** et les mêmes conclusions sont tirées :

- La réaction de Straus avec le cycloheptène **61a** *et* l'ényne **20k** est inhibée bien que chacun de ces substrats soient efficaces avec d'autres partenaires.
- La barrière d'activation de cette électrocyclisation 8π de la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **63k** est trop haute.

II.6. Cascade réactionnelle avec l'ényne substitué par un éther silylé 20l

Puis c'est l'ényne comportant un éther silylé allylique **20l** qui est engagé dans la cascade réactionnelle (Tableau 49). Le premier essai d'irradiation standard d'une heure à 100 °C permet d'isoler le composé souhaité **63l** accompagné du triènyne **67l** avec des rendements respectifs de 64 et 29 % (Entrée 1).

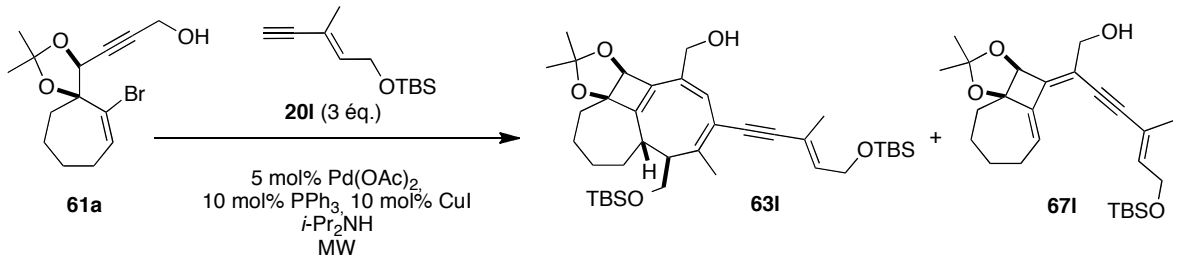
La même stratégie est suivie, une irradiation plus longue de trois heures à 100 °C fournit un rendement inférieur en composé désiré **63l** : 47 %, en présence de 46 % de triènyne **67l** (Entrée 2).

Il est alors intéressant de voir l'influence de températures plus hautes. Dans le cas du substrat comportant un motif cyclohexène **1a**, le meilleur rendement en cyclooctatriène **50l** de 15 % a été obtenu après une irradiation d'une heure à 130 °C, accompagné du triènyne **2l** isolé avec un rendement de 55 % (Tableau 42, page 151).

Dans le cas du substrat de départ comportant un cycloheptène **61a**, une irradiation d'une heure à 130 °C mène également au triènyne intermédiaire **67l**, isolé majoritairement avec un rendement de 68 %, accompagné du cyclooctatriène souhaité **63l** avec un rendement de 31 % (Entrée 3).

Le meilleur résultat est donc obtenu après irradiation dans les conditions référence d'une heure à 100 °C, le cyclooctatriène **63l** est isolé avec un rendement de 64 % (Entrée 1).

Tableau 52 : Synthèse du cyclooctatriène 63l avec l'ényne 20l



Entrée	Conditions MW	Rendement 63l (%)	Rendement 67l (%)
1	1 h à 100 °C	64	29
2	3 h à 100 °C	47	46
3	1 h à 130 °C	31	68

Ce résultat est tout d'abord comparé aux autres cas d'étude de synthèse de polycycles 7-4-8 de type **63** et ici aussi, le triènyne **67l** est isolé avec un rendement qui s'élève de 29 à 68 % suivant les irradiations effectuées. Nous évoquons donc les mêmes causes de moindre compatibilité entre ce substrat cycloheptène **61a** *et* l'ényne **20l** mais également la barrière d'activation de cette électrocyclisation 8π de la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **63k** qui semble élevée.

Par ailleurs, Ce résultat est comparé avec l'étude de ce même ényne engagé avec le substrat de départ cyclohexène **1a** (Tableau 42, page 151) où le cyclooctatriène **50l** n'avait pas été obtenu avec un rendement supérieur à 15 %. Il semblerait que la cascade réactionnelle soit plus efficace avec le substrat cycloheptène **61a** qu'avec le substrat cyclohexène **1a**.

Nous constatons tout de même la même réactivité surprenante dans le sens où les rendements en cyclooctatriène **50l** et **63l** diminuent lorsque la température ou la durée d'irradiation augmente, tandis que le rendement en triènyne **2l** et **67l** augmente.

II.7. Enyne comportant un alcool allylique tertiaire 20b-c

II.7.1. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20b

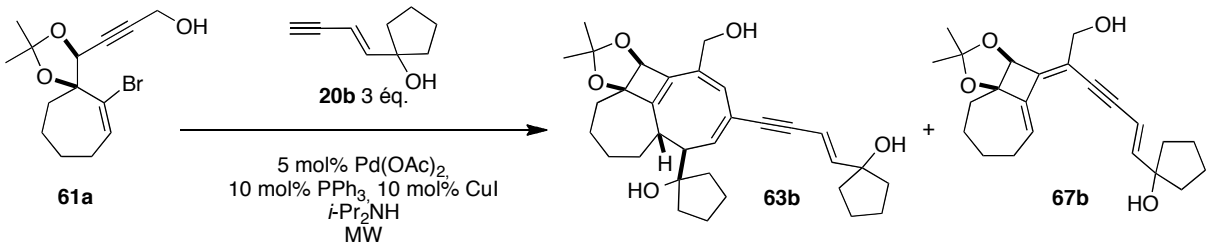
L'ényne comportant un cyclopentanol **20b** est engagé dans la cascade réactionnelle dans les conditions d'irradiation référence d'une heure à 100 °C et les résultats sont consignés dans le Tableau 53. Le triènyne **67b** est majoritaire, avec un rendement de 83 %. Le cyclooctatriène **63b** souhaité est observé à l'état de traces (Entrée 1).

La stratégie adoptée ici est celle qui a le plus été utilisé avec le substrat cycloheptène **61a**, l'irradiation de trois heures à 100 °C. En effet, contrairement à l'exemple précédent, des traces du cyclooctatriène désiré **63b** sont observées et le polycycle analogue 6-4-8 **50b** s'était formé efficacement avec un rendement de 81 % lors de la synthèse « one-pot » de cyclooctatriène de type **50**.

Un rendement de 45 % du composé souhaité **63b** a été isolé, en présence d'encore 40 % de composé intermédiaire **67c** (Entrée 2).

Un troisième essai d'irradiation d'une heure à 130 °C est tenté mais les proportions sont similaires et le meilleur rendement est obtenu après l'irradiation (Entrée 3) de trois heures à 100 °C (Entrée 2).

Tableau 53 : Synthèse du cyclooctatriène 63b avec l'ényne 20b



Entrée	Conditions MW	Rendement 63b (%)	Rendement 67b (%)
1	1 h à 100 °C	traces	83
2	3 h à 100 °C	45	40
3	1 h à 130 °C	40	57

Comme pour la majorité des énynes engagés avec l'alcool propargylique **61a** (**20h**, **20j-l**), une fraction importante de triènyne de type **67** est isolée après irradiation de trois heures à 100 °C. Dans les cas précédents, la conversion en cyclooctatriène de type **63** n'a jamais été complète en appliquant d'autres conditions d'irradiation.

La réaction de Straus entre l'accepteur triènyne **63b** et le donneur ényne **20b** semble également défavorisée ici.

Nous pouvons plus particulièrement comparer ce cas avec l'étude sur l'ényne **20k** comportant un alcool primaire allylique. Dans les deux cas, les meilleurs rendements sont obtenus par une irradiation de trois heures à 100 °C, qui a fourni des rendements en cyclooctatriène **63k** et en triènyne **67k** s'élevant respectivement à 60 et 35 % (Tableau 51, Entrée 2). Ici la différence structurale en position allylique de l'ényne de type **20** semble défavoriser la réaction puisque le rendement en composé souhaité **63b** est inférieur, il ne s'élève qu'à 45 % (Entrée 2).

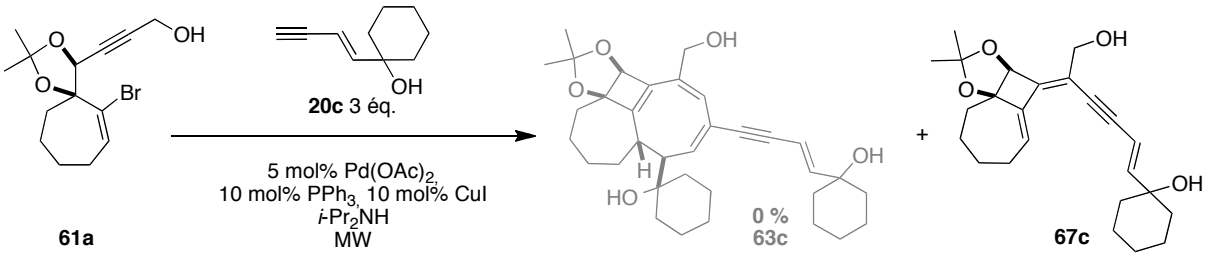
II.7.2. Cascade réactionnelle avec l'ényne 20c

Puis c'est l'ényne comportant un alcool allylique tertiaire **20c** qui est engagé dans la cascade réactionnelle (Tableau 54). Le premier essai référence d'irradiation d'une heure à 100 °C permet d'isoler le triènyne **67c** avec un rendement de 95 % en tant qu'unique produit de la réaction (Entrée 1)

La stratégie adoptée ici diffère des autres cas (3 heures à 100 °C), étant donné que le cyclooctatriène visé **63c** n'est pas observé après l'irradiation de référence d'une heure à 100 °C. Malgré une possibilité de décomposition des produits à haute température, nous voulons vérifier s'il est possible de former le cyclooctatriène **63c**. Le choix d'irradiation de trois heures à 100 °C est généralement établi pour prolonger la réaction et augmenter la conversion du triènyne intermédiaire de type **67** en cyclooctatriène de type **63**.

Après irradiation à 130 °C pendant une heure, le constat est le même, le cyclooctatriène **63c** n'est toujours pas observé et le triènyne **67c** est isolé avec un rendement de 80 % (Entrée 2). La diminution du rendement par rapport à l'irradiation référence laisse penser que ce composé **67c** se dégrade effectivement à 130 °C.

Tableau 54 : Synthèse du cyclooctatriène 63c avec l'ényne 20c



Entrée	Conditions MW	Rendement 63c (%)	Rendement 67c (%)
1	1 h à 100 °C	0	95
2	1 h à 130 °C	0	80

La réaction de Straus entre l'accepteur triènyne **63c** et le donneur ényne **20c** ne s'effectue pas du tout dans ce cas. Nous pouvons une fois de plus évoquer la raison de la barrière d'activation de l'électrocyclisation 8π de la ***voie 2*** menant au cyclooctatriène **63c** qui semble élevée.

II.8. Conclusion

II.8.1. Conclusion sur la méthode

L'objectif de synthétiser des polycycles fusionnés 7-4-8 de type **63**, en une seule étape à partir de l'alcool propargylique **61a** a été atteint avec différents énynes de type **20**.

Les conditions développées précédemment pour la synthèse de différents types de systèmes polycycliques complexes tels que des fenestradiènes de type **49** et des polycycles 6-4-8 de type **50** à partir d'un substrat comportant un motif cyclohexène **1a** s'appliquent également à des substrats possédant un cycloheptène dans la structure **61a** (Schéma 170). Les rendements obtenus pour les énynes **20b-c**, **20e-h**, **20k-l** sont compris entre 0 et 89 %.

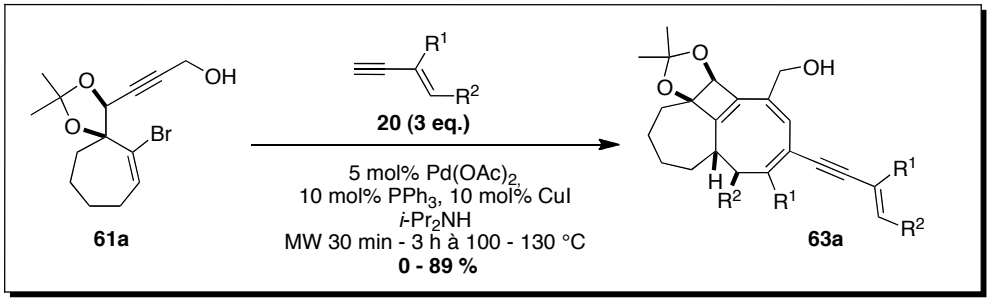


Schéma 171 : Synthèse de polycycles fusionnées 7-4-8 à partir de l'alcool propargylique 61a

II.8.2. Comparaison avec la littérature

À notre connaissance, aucune autre méthode ne permet de préparer des polycycles condensés 7-4-8 de type **63**. Le bicycle 7-8 **IV.4** a été synthétisé par voie radicalaire par l'équipe de Dowd.[227]

[227] Dowd, P.; Zhang, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1991,** *113.*

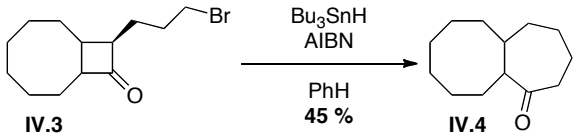


Schéma 172 : Cyclisation radicalaire par Dowd *et al.* permettant d'accéder au bicycle 7-8

II.8.3. Comparaison des résultats entre les énynes de type 20

*II.3.2.34. Cas 1 : Formation d'un unique produit, le cyclooctatriène de type **63***

Les énynes carbonés **20f-g** ont permis d'obtenir les polycycles 7-4-8 **63f** et **63g** en tant que produits uniques de la réaction, bien que les conditions réactionnelles employées diffèrent (Figure 76).

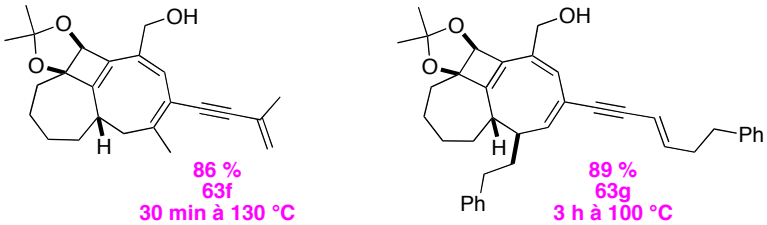


Figure 76 : Cyclooctatriènes 63f-g obtenus avec des rendements de 86-89 %

Les exemples étudiés dans ce cas 1 nous permettent de conclure que des énynes donneurs tels que **20f-g** sont performants dans la cascade réactionnelle avec le substrat cycloheptène **61a**.

II.3.2.35.** Cas 2 : majorité de cyclooctatriène de type **63** et fraction minoritaire de triènyne de type **67

Ce cas rassemble la majorité des études traitées : celles des énynes **20e**, **20j-l**, **20b** (Figure 77). Les conditions d'irradiation sont de 1 – 3 heures à 100 – 130 °C et les rendements sont compris entre 45 et 64 %. Les rendements en triènyne de type **67** sont compris entre 29 et 45 %. Lorsque l'on compare les rendements en composés souhaités entre une irradiation de trois heures à 100 °C et d'une heure à 130 °C, une faible différence est généralement constatée, sauf dans le cas de l'ényne **20l**.

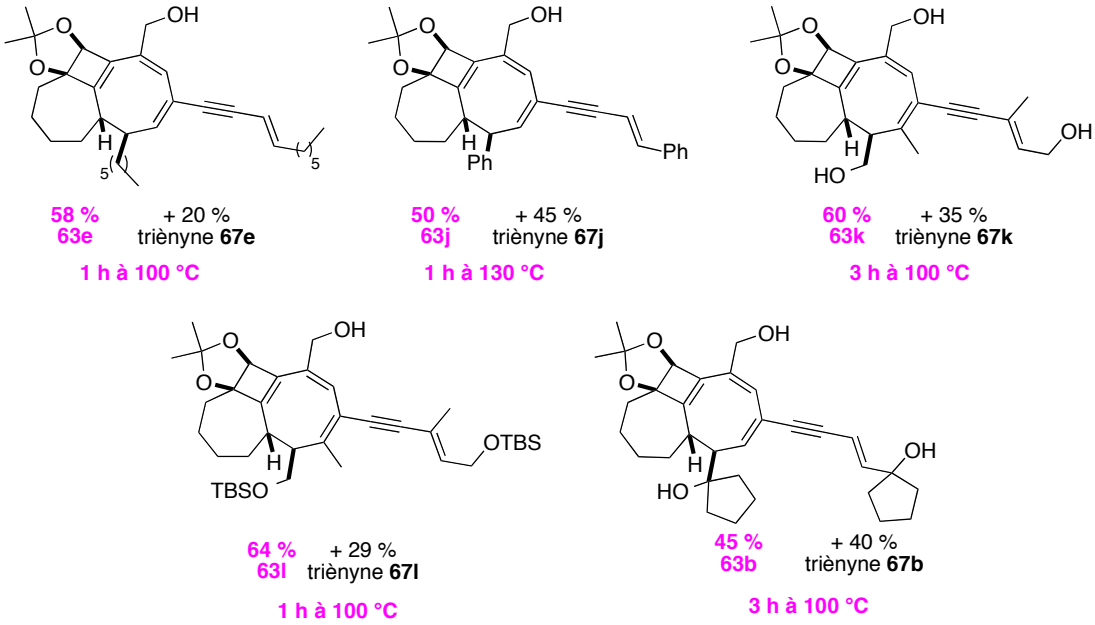


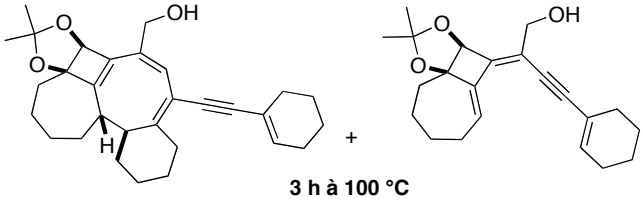
Figure 77 : Cyclooctatriènes de type 63 obtenus en présence de triènyne de type 67

Deux raisons peuvent encore être évoquées pour expliquer ce résultat du cas 2 :

- La barrière énergétique d'activation de l'électrocyclisation 8π de la ***voie 2*** est relativement élevée
- La réaction de Straus où le partenaire donneur est l'ényne **20e**, **20j-l** ou **20b** n'est pas efficace avec le partenaire accepteur triènyne **67e**, **67j-l** ou **67b.**

*II.3.2.36. Cas 3 : majorité de triènyne de type **67** et fraction minoritaire de cyclooctatriène de type **63***

Le résultat de l'étude de la cascade réactionnelle sur le substrat cycloheptène **61a** avec l'ényne **20h** est tout à fait différent des autres, le meilleur rendement obtenu en cyclooctatriène 7-4-8 **63h** est de 32 % (Figure 78). Cependant, les mêmes arguments sont évoqués, un problème au niveau de la réaction de Straus ou du niveau d'énergie d'activation de l'électrocyclisation 8π de la ***voie 2.***



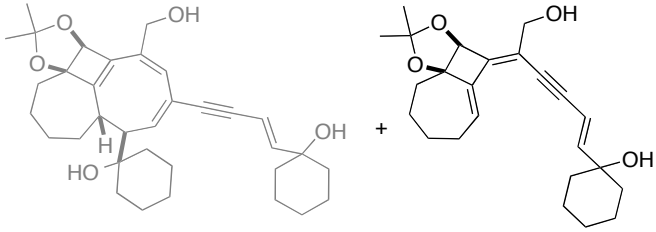
3 h à 100 °C
32 % 63h + 68 % **67h**

Figure 78 : Cyclooctatriène 63h formé de façon minoritaire

*II.3.2.37. Cas 4 : Formation d'un unique produit, le triènyne de type **67***

Ici le cyclooctatriène **63c** n'est pas du tout observé et des problèmes au niveau de la réaction de Straus ont déjà été remarqués avec cet ényne **20c** lors des précédentes études (Figure 79) :

- 47 % de rendement pour le triènyne intermédiaire **2c** lorsque le rendement maximum en fenestradiène **49c** est obtenu.
- 30 % de rendement pour **2c** dans les conditions optimales de synthèse du cyclooctatriène **50c**.



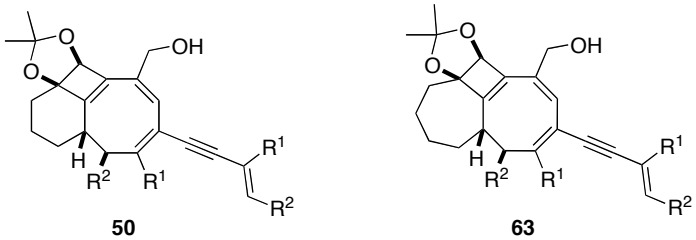
1 h à 100 °C
0 % 63c + 95 % **67c**

Figure 79 : Echec de la formation du cyclooctatriène 63b

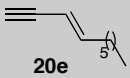
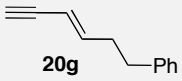
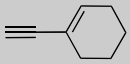
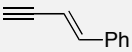
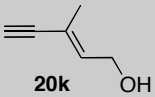
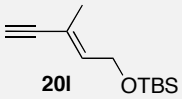
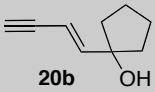
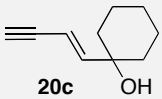
II.8.4. Comparaison avec la synthèse de polycycle 6-4-8 de type 50

Afin de tirer de meilleures conclusions de ce travail, les rendements obtenus en polycycles 6-4-8 de type **50** sont comparés avec ceux obtenus pour les polycycles analogues 7-4-8 de type **63** le Tableau 55:

Tableau 55 Comparaison des résultats des polycycles 6-4-8 et 7-4-8



50 **63**

Entrée	Enyne 30	Rendement 50 (%) conditions MW	Rendement 63 (%) conditions MW
1	**20f**	**50f** : 98 % 30 min à 130 °C	**63f** : 86 % 30 min à 130 °C
2	 **20e**	**50e** : 72 % 3 h à 100 °C	**63e** : 58 % 1 h à 100 °C
3	 **20g**	**50g** : 59 % 1 h à 110 °C	**63g** : 89 % 3 h à 100 °C
4	 **20h**	**50h** : 77 % 2 h à 100 °C	**63h** : 32 % 3 h à 100 °C
5	 **20j**	**50j** : 68 % 3 h à 100 °C	**63j** : 50 % 1 h à 130 °C
6	 **20k**	**50k** : 80 % 2 h à 130 °C	**63k** : 60 % 3 h à 100 °C
7	 **20l**	**50l** : 15 % 1 h à 130 °C	**63l** : 64 % 1 h à 100 °C
8	 **20b**	**50b** : 81 % 1 h à 130 °C	**63b** : 45 % 3 h à 100 °C
9	 **20c**	**50c** : 51 % 3 h à 100 °C	**63c** : 0 %

Les résultats entre la synthèse d'un polycycle 6-4-8 de type **50** et celle d'un polycycle 7-4-8 de type **63** diffèrent pour dans toutes les entrées, sauf pour l'entrée 1. En revanche, dans tous les cas l'alcool propargylique de départ **1a** ou **61a** est consommé et nous pouvons tout de même classer les résultats dans plusieurs catégories :

- Les résultats entre les deux substrats cyclohexène et cycloheptène sont similaires, avec un rendement supérieur à 45 % pour chacun des deux polycycle **50** et **63**. Il s'agit des entrées 1 - 3, 5 - 6 et 8.
- Le polycycle 6-4-8 de type **50** est isolé avec un rendement supérieur à 50 % mais pas le polycycle 7-4-8 de type **63**. Il s'agit des entrées 4 et 9.
- À l'inverse, le polycycle 7-4-8 **63l** est isolé avec un rendement supérieur à 50 % mais pas le polycycle 6-4-8 de type **50l**. Il s'agit de l'entrée 7.

A part dans ce dernier cas, les rendements en polycycles 7-4-8 de type **63** sont généralement moins élevés que ceux en polycycles 6-4-8 de type **50**. Toutefois, nous ne pouvons pas conclure que le mécanisme réactionnel est moins efficace sur le substrat **61a** comportant un cycloheptène car les polycycles 7-4-8 **63f** et **63g** sont obtenus en tant que produits uniques de la réaction avec des rendements respectifs de 86 et 89 %.

Les différences de rendements peuvent alors s'expliquer au niveau de la réaction de Straus, ou des énergies d'activations des électrocyclisations 8π menant aux polycycle 7-4-8 de type **63** qui semblent relativement élevées.

En ce qui concerne la comparaison avec la synthèse « one-pot » de fenestradiènes, nous pouvons tout de même conclure les tendances générales suivantes :

- Les substituants méthyle en α de la triple liaison sur les énynes ne gênent pas la formation des cyclooctatriènes. En effet, l'ényne **20f** est très réactif dans les conditions de la cascade (Entrée 1, 4, 5), tout comme dans le chapitre III. La seule exception est le polycycle 6-4-8 **50l** de l'entrée 7 (Tableau 55) qui n'est isolé qu'avec un rendement de 15 % malgré plusieurs essais. Le faible rendement provient donc d'une autre cause. Des calculs théoriques sur les énergies relatives des composés permettraient sans doute d'apporter des réponses.
- Lorsque la positon allylique de l'ényne est très encombrée comme dans le cas du groupement cyclohexane de l'ényne **20b**, le rendement du polycycle est moins élevé, que ce soit pour le fenestradiène **49b** (39 %) ou pour les cyclooctatriènes **50b** (51 %) et **63b** (0 %) (Tableau 55, Entrée 8).

III. Synthèse de polycycles fusionnés 4-8

Les conditions de la cascade réactionnelle sont maintenant étendues à un substrat acyclique **62a** dans le but de synthétiser en une étape les cyclooctatriènes de type **64** (Schéma 173).

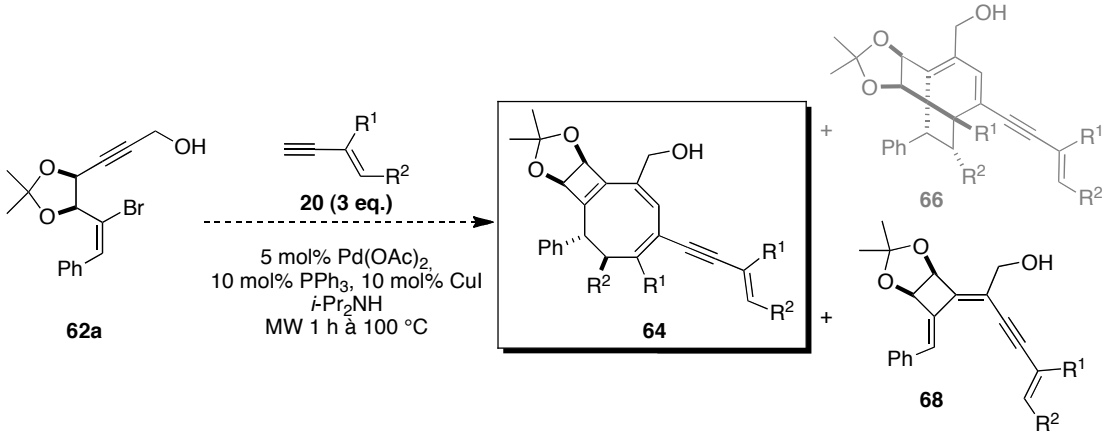


Schéma 173 : Synthèse de cyclooctatriènes 64 à partir du substrat acyclique 62a

Ces travaux font également suite aux résultats obtenus par le Dr. Catherine Hulot concernant la synthèse de polycycles fusionnées 4-8 de type **13** (Schéma 174).[123] Ils ont été obtenus dans les conditions de semi-hydrogénation de la triple liaison des triènynes de type **12**. Les [4.6.4]fenestradiènes de type **80** n'ont jamais été observés, ce qui nous laisse envisager que les [4.6.4]fenestradiènes de type **66** ne devraient pas non plus être obtenus dans notre cas. Par contre, nous nous attendons à isoler les triènynes de type **68**.

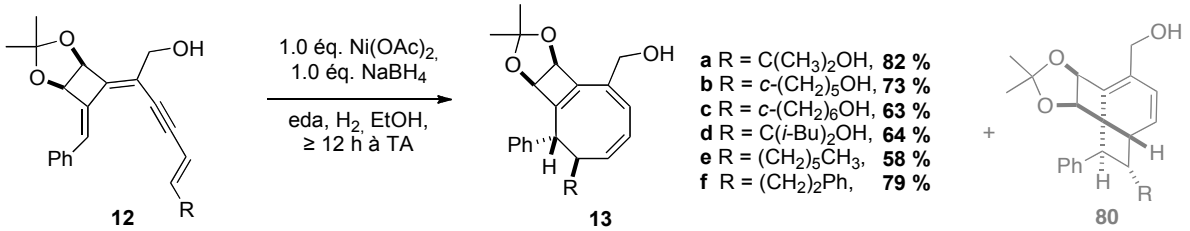


Schéma 174 : Synthèse de polycycles 4-8 de type 13 par semi-hydrogénation des triènynes 12

Nous proposons le mécanisme réactionnel suivant pour la formation des polycycles de première génération 4-8 de type **13** (Schéma 175) :

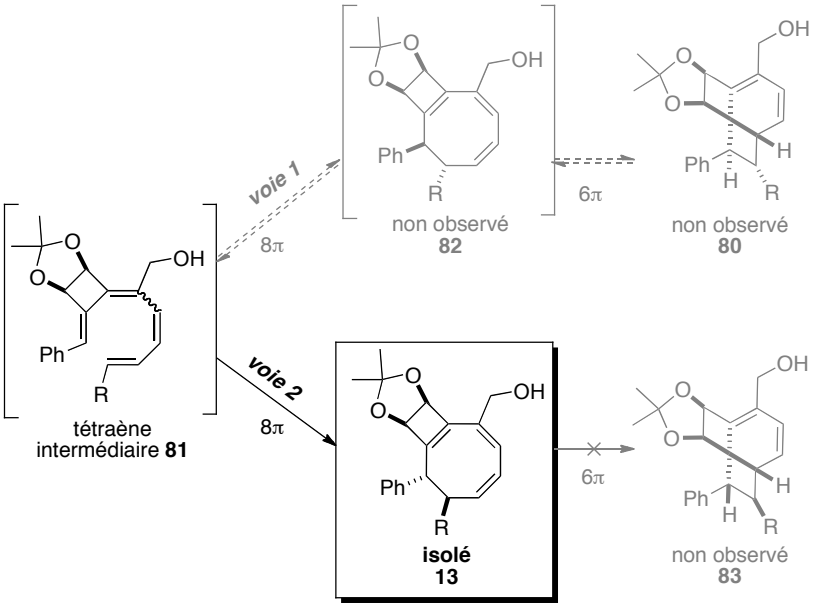


Schéma 175 : Mécanisme réactionnel de la formation du cyclooctatriène

Le tétraène intermédiaire **81** n'emprunte pas la ***voie 1*** conduisant au fenestradiène **80**. Cet intermédiaire subit l'électrocyclisation 8π menant au cyclooctatriène **13**, qui n'effectue pas l'électrocyclisation 6π. Par conséquent, parmi les polycycles de type **80-83** et **13**, seul le dernier est isolé.

Après avoir présenté la synthèse des substrats **62a**, les résultats de la synthèse « one-pot » de cyclooctatriènes de type **64** avec les énynes de type **20** seront rapportés (Schéma 173).

III.1. Synthèse du substrat acyclique 62a

Lors de précédents travaux au laboratoire, le substrat **84** a été synthétisé à partir de l'acroléine commerciale puis mis dans les conditions réactionnelles d'une cascade 4-*exo*-dig/Stille.

[123] Thèse du Dr. Catherine Hulot

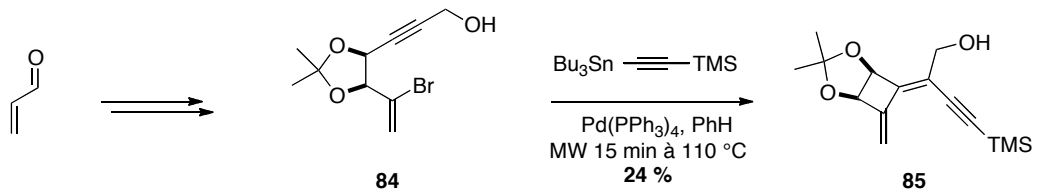


Schéma 176 : Synthèse et réactivité d'un premier substrat acyclique 84

Un rendement de seulement 24 % du diènyne attendu **85** avait été obtenu, par conséquent un autre substrat a ensuite été étudié. La synthèse de ce nouveau substrat **62a** est similaire à celle développée pour les alcools propargyliques **1a**, **61a** et même **84**. Elle débute par l'addition électrophile de dibrome sur le *trans* cinnamaldéhyde commercial, suivie de l'élimination d'acide bromohydrique après l'ajout d'une base aminée conduit aux stéréoisomères α-bromés cinnamiques **86a** et **86b** avec un rendement de 84 % (Schéma 177).[228]

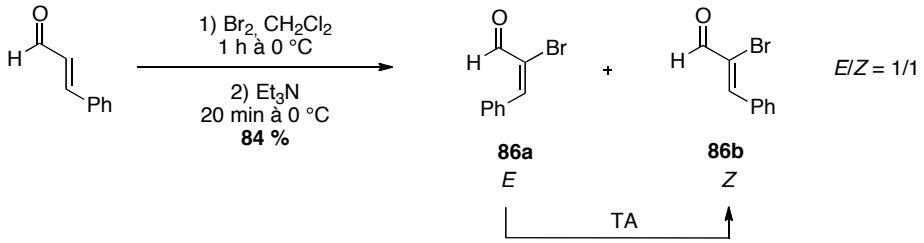


Schéma 177 : Séquence dibromation/débromation du *trans* cinnamaldéhyde

L'addition rapide de triéthylamine entraîne la formation d'un mélange des produits cinétique (*E*) **86a** et thermodynamique (*Z*) **86b** , dans un rapport 1/1. Après séparation par chromatographie, le composé (*E*) **86a** est rapidement engagé dans la réaction suivante, car il s'isomérise en quelques heures vers le produit thermodynamique (*Z*) **86b**. L'addition de la solution du composé α-bromé cinnamique **86a** à la solution du lithien formé *in situ* à partir de l'alcool propargylique diprotégé **2** dans le THF à -78 °C conduit à un mélange des deux alcools diastéréoisomères (Schéma 178). Ces acétals intermédiaires sont directement déprotégés en présence de PPTS dans le MeOH. Le mélange de diastéréoisomères *anti* **87a** et *syn* **87b** obtenus est séparé par chromatographie.

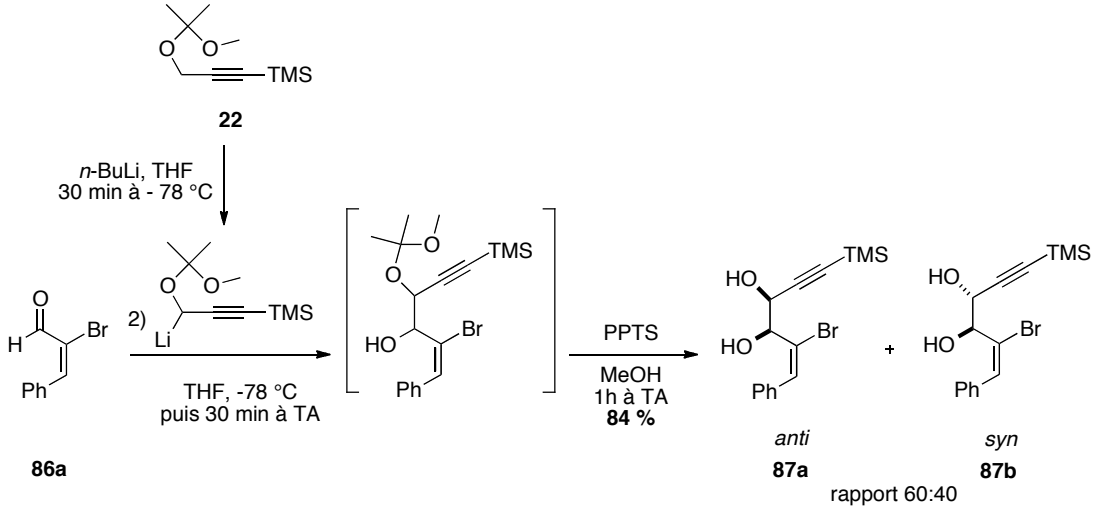


Schéma 178 : Synthèse des diols acycliques 87a-b

La protection du diol *anti* **87a** en dioxolane **62c** est effectuée dans l'acétone en catalyse acide. La désilylation du diol protégé **62c** conduit à l'alcyne vrai **88**, lequel est ensuite lithié et condensé sur le

[228] Bour, C.; Suffert, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**.

paraformaldéhyde pour obtenir l'alcool propargylique **62a** avec un rendement de 80 % (Schéma 179).

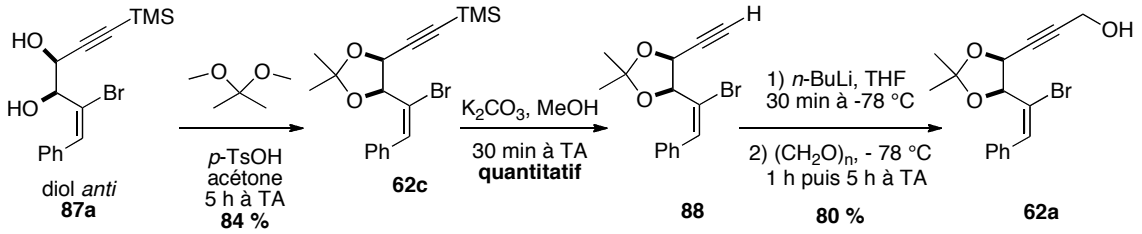


Schéma 179 : Synthèse de l'alcool propargylique 62a

III.2. Premiers essais avec les énynes 20f-g et 20l

Le substrat acyclique **62a** est mis à réagir dans les conditions de la cascade réactionnelle, pendant une heure à 100 °C, en présence de différents énynes **20** afin de conduire à différents cyclooctatriènes de type **64.** Les énynes retenus pour une première série d'essais sont les suivants (Figure 80) :

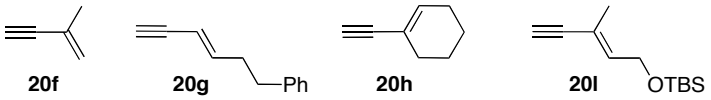


Figure 80 : Enynes engagés dans la cascade réactionnelle avec le substrat acyclique 62a

Les énynes carbonés **20f-g** se sont révélés très efficaces dans les synthèses du polycycle 6-4-8 **50f** (Tableau 36145), ainsi que des polycycles 7-4-8 **63f** (Tableau 46, page 163) et **63g** (Tableau 48, page 165).

L'ényne carboné **20h** est aussi retenu dans cette première série d'essais puisque contrairement à l'ényne **20g**, il a permis d'isoler un rendement élévé en polycycle 6-4-8 **50h** de 77 %, mais seulement de 32 % en polycycle 7-4-8 **63h**.

Enfin, l'ényne comportant un éther silylé en position allylique **20l** n'ayant pas permis d'isoler un rendement en polycycle 6-4-8 **50l** supérieur à 15 % est à l'étude. Il a permis d'isoler un rendement satisfaisant de 64 % en polycycle 7-4-8 **63l**.

Dans chacun des trois cas employant les énynes **20f-g** ainsi que l'ényne **20l**, le même constat est établi : un mélange de produits inséparables et non identifiés est obtenu (Schéma 180). Aucune trace du cyclocotatriène **64** ou du trièyne **68** n'est observée.

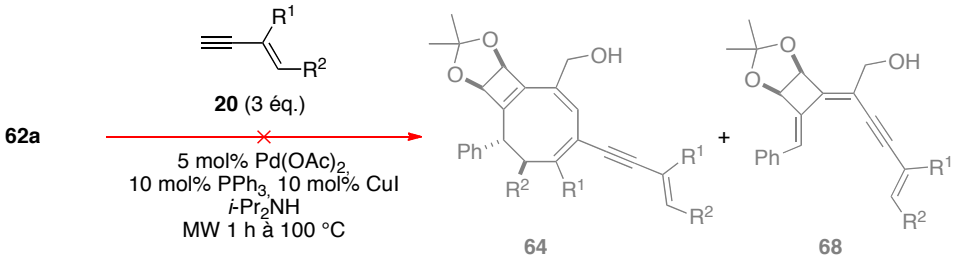


Schéma 180 : Echec de synthèse de cyclooctatriènes de type 64 avec les énynes 20f-g et 20l

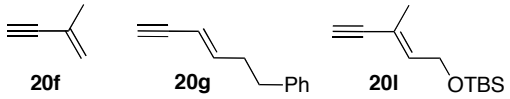


Figure 81 : Enynes 20 engagés dans les premiers essais avec le substrat acyclique 62a

Le problème peut tout d'abord provenir du substrat de départ **62a**, qui ne permet pas de réaliser la cascade réactionnelle. Le triènyne de type **68** n'est pas observé, ce qui signifie que soit ce composé

de type **68** s'est dégradé, soit que le substrat de départ **62a** n'effectue pas la première étape 4-*exo*-dig/Sonogashira (Schéma 180).

Or les composés visés ou des analogues ont déjà été synthétisés au laboratoire par des méthodes différentes. L'alcool propargylique **62a** a précédemment été utilisé dans des cascades de type 4-*exo*-dig/Stille sous irradiation de quinze minutes à 130 °C avec un rendement en diènyne **89** de 60 %. Ensuite la séquence déprotection de la triple liaison/couplage de Sonogashira qui se déroule à température ambiante permet de mener aux triènynes de type **12** (Schéma 181). Les rendements sont compris entre 70 et 79 % pour ces deux étapes.

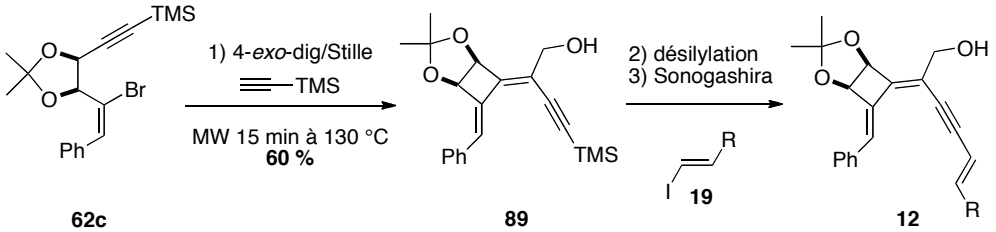


Schéma 181 : Synthèse de triènyne 12 par la voie 4-*exo*-dig/Stille

Nous avons ainsi la preuve que le triènyne de type **68** est stable à température ambiante. Le triènyne **68g** qui n'a pas été observé après une heure d'irradiation à 100 °C dans les conditions de notre cascade réactionnelle a été synthétisé avec un rendement de 47 % en trois étapes à partir du substrat **62a**. Ceci nous permet de conclure que soit le substrat **62a** ne permet pas de réaliser la réaction domino 4-*exo*-dig/Sonogashira, soit que les composés formés se dégradent à 100 °C.

Par ailleurs, des polycycles fusionnés 4-8 **90** ont déjà été obtenus par une cascade analogue de type 4-*exo*-dig/Stille avec un stannane diènique, sous irradiation micro-ondes de 20 min à 130 °C, ce qui provoque l'électrocylisation 8π spontanée (Schéma 182).[116]

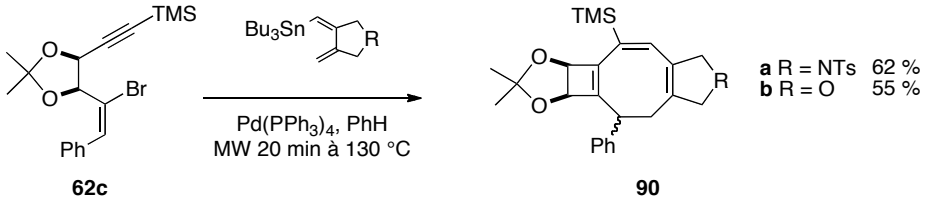


Schéma 182 : Synthèse de polycycles fusionnés 4-8 par 4-*exo*-dig/Stille/8π

Le substrat **62c** diffère de l'alcool propargylique **61c** par le substituant sur l'alcyne. Bien que les cyclooctatriènes **90** sont seulement des analogues des plycycle 4-8 de type **64** ceux que nous visons, le problème ne semble pas provenir du substrat **62a**.

De plus, les énynes de type **20** engagés ici ont prouvé leur efficacité dans les conditions réactionnelles de synthèse des fenetradiènes de type **49** et des cyclooctatriènes de type **50**-**63**.

Ainsi nous pouvons formuler l'hypothèse que les polycycles que nous cherchons à atteindre, les cyclooctatriènes de type **64** et les triènynes de type **68** semblent se décomposer lorsqu'ils sont irradiés 100 °C, au moins pour les exemples **68f**, **68g**, **68l** et **64f**, **64g**, **64l**. En espérant que ce n'est pas le cas quel que soit l'ényne de type **20** engagé, un nouvel essai est réalisé sur l'éthynylcyclohexène **20h**

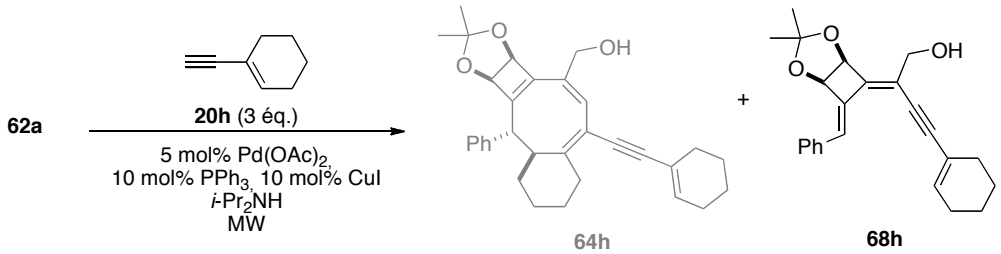
III.2.1. Cascade réactionnelle avec l'éthynylcyclohexène 20h

Un essai de cascade réactionnelle au départ du substrat acyclique **62a** est ensuite effectué avec l'éthynylcyclohexène **20h** (Tableau 56). Alors que les conditions réactionnelles ont semblé ne pas être performantes avec les énynes précédents **20f-g** et **20l**, elles ont mené ici à une majorité de

[116] Bour, C.; Blond, G.; Salem, B.; Suffert, J., *Tetrahedron* **2006,** *62.*

triènyne **68h** dans les mêmes conditions, après une heure d'irradiation à 100 °C (Entrée 1). Le composé **68h** est isolé avec des impuretés inséparables et comme aucune trace de substrat **62a** n'est observée, nous supposons que de la dégradation a déjà lieu, par conséquent plusieurs essais d'irradiation avec des durées réduites ont été entrepris.

Tableau 56 : Cascade réactionnelle avec l'éthynylcyclohexène 20h



Entrée	Conditions MW	Rendement 68h (%)
1	60 min à 100 °C	75
2	20 min à 100 °C	62
3	10 min à 100 °C	82
4	5 min à 100 °C	100
5	2 min à 100 °C	81

Après 20 min d'irradiation à 100 °C, l'alcool propargylique **62a** est également consommé entièrement et le triènyne **68h** est le produit majoritaire (Entrée 2). Il est encore isolé avec des impuretés inséparables.

Après 10 min d'irradiation à 100 °C, le triènyne **68h** est isolé pur avec un rendement de 82 % (Entrée 3).

Le même résultat est obtenu en irradiant le milieu réactionnel 5 min à 100 °C (quantitatif, Entrée 4) et même seulement 2 min (81 %, Entrée 5).

L'apport d'énergie requis pour former le triènyne de type **68** est beaucoup plus faible dans le cas où le substrat est de type acyclique **62a** que dans le cas des substrats cycliques **1a** et **61a**. Néanmoins, ce composé semble non réactif vis-à-vis de la séquence réaction de Straus/électrocyclisation 8π. En effet, le triènyne **68h** se forme en seulement 2 min à 100 °C, mais une prolongation de l'irradiation jusqu'à 60 min ne permet pas d'effectuer cette séquence.

III.3. Conclusion

La formation majoritaire du triènyne **68h** dans le cas où l'éthynycyclohexène **20h** est engagé nous permet de conclure que le substrat **62a** est performant dans la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira avec un ényne adéquat.

Nous allons chercher dans un premier temps à expliquer pourquoi l'éthynylcyclohexène **20h** fournit un résultat différent des trois premiers énynes testés **20f**, **20g** et **20l**.

Dans un deuxième temps, le résultat avec l'éthynylcyclohexène **20h** (Tableau 56) sera discuté et notamment pourquoi le cyclooctatriène **64h** n'est pas isolé.

III.3.1. Comparaison entre les énynes 20f, 20g, 20l et l'éthynylcyclohexène 20h

De manière générale, plusieurs raisons peuvent expliquer la différence de résultat d'un ényne de type **20** par rapport à d'autres pour une même voie réactionnelle.

II.3.2.38. Réactivité

De manière générale, deux résultats différents à l'issue de la cascade réactionnelle peuvent se justifier par la réactivité des deux énynes engagés, que ce soit au niveau des propriétés électroniques ou géométriques. Dans notre cas, l'éthynylcyclohexène **20h** possède les mêmes propriétés électroniques que les énynes aliphatiques **20f** et **20g**.

Au niveau de ses propriétés géométriques, le cycle dans sa structure impose plus de tensions géométriques que les énynes linéaires **20f**, **20g** et **20l** (Figure 82) Mais le constat de son encombrement stérique supérieur devrait plutôt limiter sa réactivité. Cette raison n'explique pas la meilleure réactivité de l'éthynylcyclohexène **20h**.

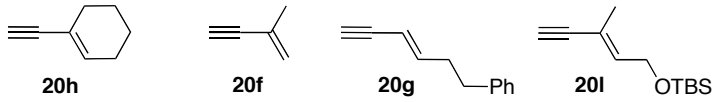


Figure 82 : Comparaison de la structure géométrique des énynes engagés avec le substrat 62a

II.3.2.39. Stabilité des produits formés

La deuxième raison est plus simplement la stabilité des polycycles formés. En comparant les différents exemples irradiés dans les mêmes conditions, l'éthynylcyclohexène a fournit un rendement en triènyne de 75 % alors que seulement de la décomposition a été observée dans les trois autres cas (**20f**, **20g** et **20l**). Nous pouvons par conséquent envisager que le triènyne **68h** soit plus stable que les produits formés lors de la cascade réactionnelle avec les énynes, que ce soit les triènynes **68** ou les cyclooctatriènes **64**.

Il est également à souligner que le polycycle 7-4-8 **63h** et le triènyne **67h** ont également montré une bonne stabilité puisqu'ils sont isolés avec des rendements respectifs de 30 et 70 % après une irradiation d'une heure à 130 °C (Tableau 49).

III.3.2. Inhibition de la séquence Straus/électrocyclisation 8π

Le triènyne **68h** semble non réactif vis-à-vis de la séquence réaction de Straus/électrocyclisation 8π. En effet, il se forme en seulement 2 min à 100 °C, mais une prolongation de l'irradiation jusqu'à 60 min ne permet pas d'effectuer cette séquence. Cette fois, nous ne pouvons pas avancer l'argument de la décomposition du cyclooctatriène **64h** après une irradiation de 60 min à 100 °C puisque le triènyne **68h** est formé avec un rendement de 75 %.

Les cyclooctatriènes de première génération **13** ont bien été formés à température ambiante avec des rendements compris entre 58 et 82 % (Schéma 174) et les polycycles de type **90** ont été synthétisés après 20 min d'irradiation à 130 °C avec des rendements compris entre 55 et 62 % (Schéma 182). La seule différence structurale entre le cyclooctatriènes **13** et le composé visé **64** est l'ajout du bras ényne et ne peut pas être responsable de l'instabilité de ce nouvel analogue de type **64** (Schéma 183).

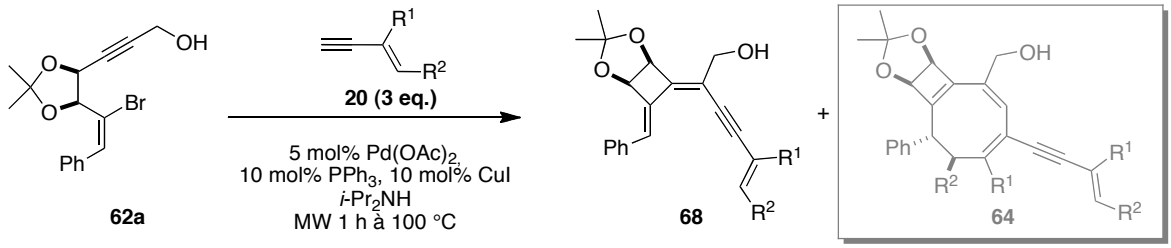


Schéma 183 : Echec de synthèse « one-pot » du polycycle 4-8 de type 64

L'inhibition de la séquence réaction de Straus/électrocyclisation 8π viendrait plutôt de la difficulté de mise en œuvre de la réaction de Straus sur la triple liaison du triènyne **68**. Nous proposons d'expliquer cette difficulté d'addition de l'alcyne par des raisons de propriétés électroniques du substrat **62a**. Il dispose d'un degré de conjugaison supérieur du fait de la présence du phényle qui est un groupement électroattracteur (Schéma 184).

En ce qui concerne l'électrocyclisation 8π, le groupement phényle ne défavorise pas la réaction puisqu'elle est performante pour synthétiser les cyclooctatriènes de première génération de type **13** (Schéma 174).

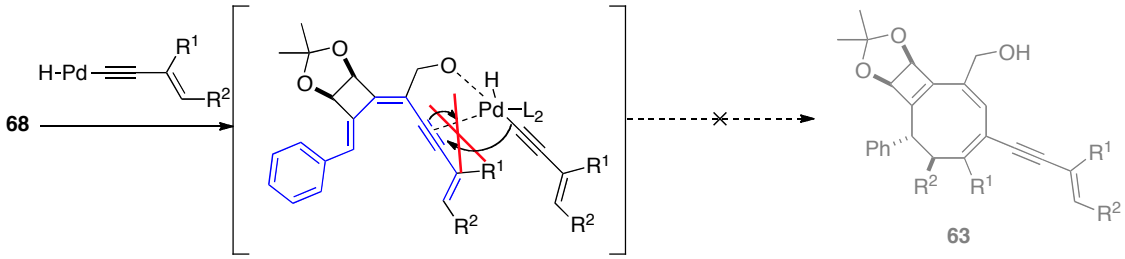


Schéma 184 : Intermédiaire réactionnel de la cascade à partir du substrat acyclique

IV. Conclusion sur la synthèse « one-pot » de cyclooctatriènes

La première conclusion à tirer provient de la comparaison des substrats **1a**, **61a** et **62a** au départ de la cascade réactionnelle.

Le substrat **1a** comportant un cyclohexène permet de réaliser efficacement la séquence réaction de Straus/électrocyclisations, puisque les cyclooctatriènes de type **50** sont isolés jusqu'à 98 % de rendement (Schéma 185).

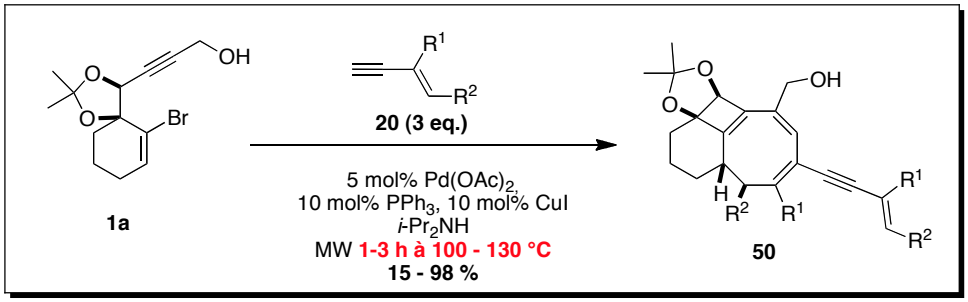


Schéma 185 : Synthèse « one-pot » de polycycles fusionnés 6-4-8 de type 50

Le substrat **61a** comportant un cycloheptène permet de réaliser la même séquence réactionnelle avec un peu moins d'efficacité puisque le triènyne intermédiaire de type **67** est isolé dans la majorité des cas. Les rendements en triènyne de type **67** et cyclooctatriène de type **63** s'élèvent respectivement à 32 – 89 % et 29 – 60 %.

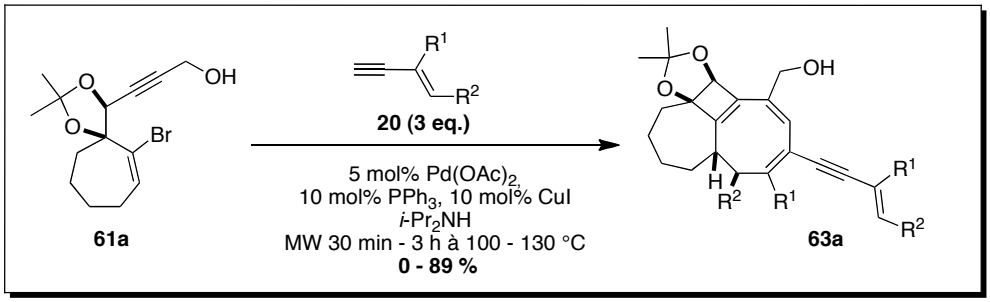


Schéma 186 : Synthèse « one-pot » de polycycles fusionnés 7-4-8 de type 63

Cette cascade réactionnelle est performante sur deux exemples, les énynes **20f** et **20g** puisque les cyclooctatriène **63f-g** ont été isolés avec des rendements compris entre 86 et 89 %. Pour tous les autres exemples, le triènyne **67** est isolé avec un rendement compris entre 29 et 60 %, ce qui laisse suggérer que cette cascade réactionnelle sur ce substrat cycloheptène **61a** fonctionne au cas par cas, de par les valeurs plus ou moins élevées des énergies d'activation de l'électrocyclisation 8π de la ***voie 2*** menant au polycycle 7-4-8 de type **63**.

En ce qui concerne le substrat acyclique **62a**, sa structure moins rigide ne permet pas un au palladium d'être à la fois proche de la triple liaison et de la fonction alcool. Les conditions mises au point pour la synthèse « one-pot » des fenestradiènes de type **49**, des cyclooctatriènes de type **50** ainsi que des cyclooctatriènes de type **63** ne permettent pas de conduire aux cyclooctatriènes de type **64** (Schéma 187). Nous savons déjà que la réaction domino 4-*exo*-dig/Sonogashira menant au triènyne intermédiaire de type **68** est rapide. Elle ne nécessite que quelques minutes d'irradiation à 100 °C avec l'ényne **20h**. Nous avons de plus constaté que le triènyne **68h** semble non réactif dans les conditions optimales de la cascade réactionnelle, ce qui laisse envisager que la réaction de Straus ne s'effectue pas sur ce substrat, dans ces conditions. Une nouvelle optimisation de conditions réactionnelles serait nécessaire.

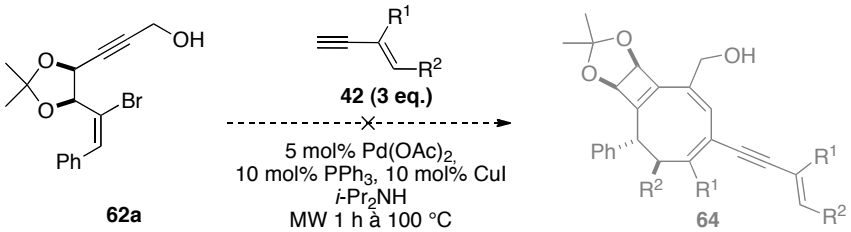
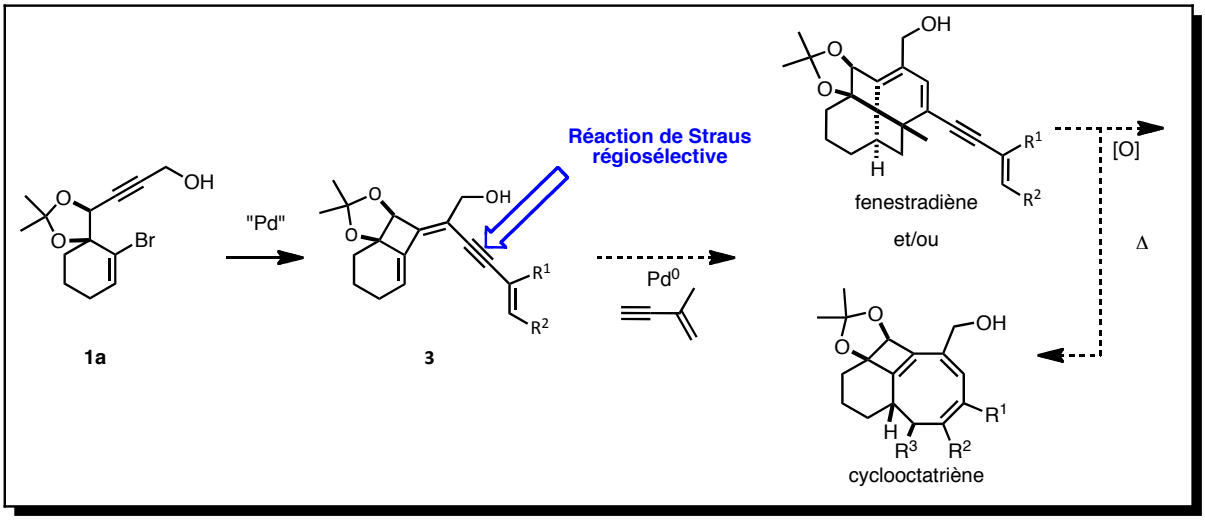


Schéma 187 : Echec de synthèse de cyclooctatriènes de type 64 dans les conditions optimisées

Le chapitre V qui suit est consacré à l'étude du mécanisme de la cascade réactionnelle et de la réactivité des polycycles synthétisés.


OH
O
O
Br
1a
"Pd"
OH
O
O
R1
R2
3
Réaction de Straus
régiosélective
Pd0
OH
O
O
H
R1
R2
fenestradiène
et/ou
[O]
Δ
OH
O
O
H
R3
R2
R1
cyclooctatriène

Cette partie est consacrée à l'étude de la cascade réactionnelle à différents niveaux. La réactivité des polycycles formés de type **49** et **50** sera discutée et des comparaisons seront établies avec les fenestradiènes de première génération de type **5** issus de la méthode de semi-hydrogénation. Par ailleurs, le mécanisme réactionnel sera étudié et plus particulièrement la réaction de Straus. Nous tenterons notamment d'expliquer pourquoi cette addition d'ényne sur la triple liaison du triènyne de type **2**, **67** ou **68** présente toujours la même régiosélectivité.

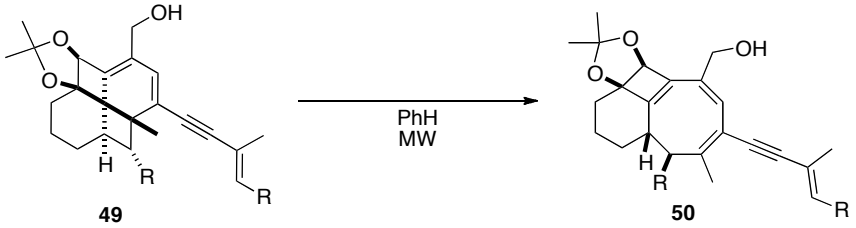
I. Comparaison avec les fenestradiènes de première génération **5**

Il est intéressant de voir si les réactions effectuées au départ des fenestradiènes de première génération de type **5** peuvent être réalisées sur ceux de deuxième génération de type **49**.

I.1. Réarrangement en cyclooctatriène 50

Afin de confirmer que les fenestradiènes **49** et les cyclooctatriènes **50** sont bien respectivement les produits cinétiques et thermodynamiques de la cascade réactionnelle, les composés **49f** et **49l** sont irradiés sous micro-ondes dans le benzène (Tableau 57).

Tableau 57 : Réarrangement du fenestradiène de type 49 en cyclooctatriène de type 50



Entrée	R	Conditions MW	50 (%)
1	CH_2OTBS	30 min à 110 °C + 30 min à 130 °C + 30 min à 150 °C + 30 min à 180 °C	26
2	H	30 min à 130 °C + 30 min à 130 °C	28

Le premier essai est réalisé sur le fenestradiène **49l** (Entrée 1). Plusieurs séquences consécutives d'irradiation sont nécessaires pour former le cyclooctatriène **50l** car il reste du fenestradiène **49l**. La température est augmentée graduellement jusqu'à 180 °C. Un rendement en 26 % est obtenu pour le produit thermodynamique **50l**. Ce résultat médiocre est sans doute dû à l'apport conséquent d'énergie requis, qui semble dégrader la molécule. Afin de limiter cette dégradation, la température n'est pas augmentée lors du deuxième essai avec le fenestradiène **49f** (Entrée 2). Comme lors du premier exemple, il devient difficile de discerner la tache du produit de départ à la CCM à cause de la dégradation. Seulement deux séquences d'irradiation sont réalisées sur le deuxième exemple, mais le rendement n'est pas meilleur. Néanmoins l'hypothèse est confirmée.

I.2. Epoxidation du fenestradiène 49 et réarrangement en fenestrène 91

Une réaction d'époxidation par le dioxygène de l'air peut avoir lieu sur les fenestradiènes **5** possédant un alcool en α du carbone 16 (Chapitre I). Il est intéressant de voir s'il en est de même sur les fenestradiènes de seconde génération concernés **49b**, **49c** et **49k**.

Le réarrangement spontané n'a pas lieu. La seule transformation observée est de la dégradation, au bout de quelques semaines. (Schéma 188).

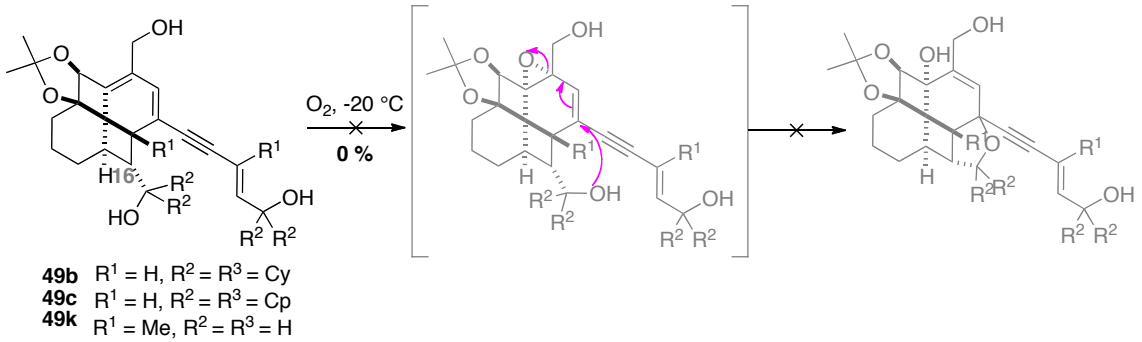


Schéma 188 : Pas de réaction entre le dioxygène et le fenestradiène 49b-c ou 49k

Ensuite c'est une oxydation en présence d'un acide perbenzoïque qui est étudiée mais seulement au départ du fenestradiène **49k**. En effet, les composés **49b** et **49c** possèdent également un alcool en α du carbone 16 mais les positions allyliques sont trop encombrées et ceci peut nuire au déroulement de la réaction. De la même manière qu'avec les fenestradiènes de première génération, l'époxidation avec un acide perbenzoïque est également suivie du réarrangement menant au fenestrène **91k** avec un rendement de 90 % (Schéma 189).

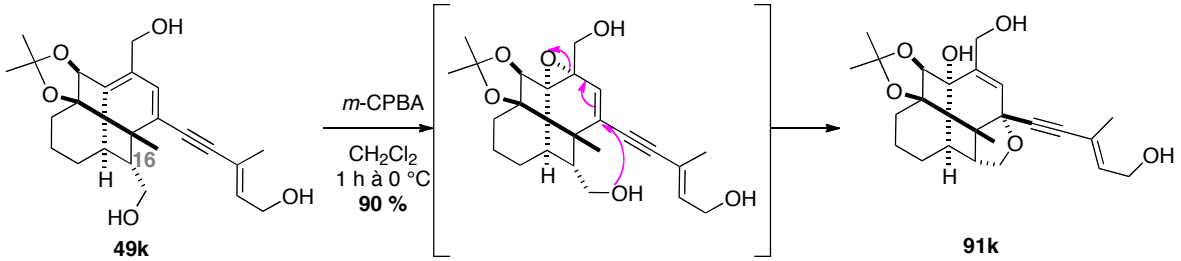


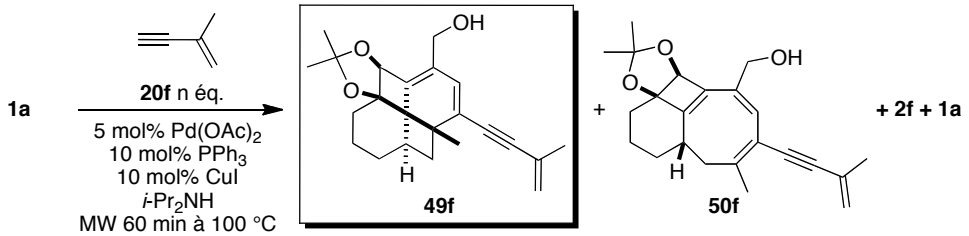
Schéma 189 : Epoxidation/réarrangement par action de l'acide *m*-chloroperbenzoïque du fenestradiène 49k en fenestrène 91k

II. Étude du mécanisme de la cascade réactionnelle

II.1. Nécessité des trois équivalents

Afin de vérifier qu'un excès d'ényne **20** est nécessaire, l'alcool proprgylique **1a** est engagé dans les conditions de la cascade réactionnelle avec seulement 2,1 équivalents d'ényne (Tableau 58).

Tableau 58 : Etude de la nécessité d'un excès d'ényne 20



Entrée	n éq.	49f (%)	50f (%)	2f (%)	1a (%)
1	**3**	73	15 [b]	0	11 [b]
2	**2,1**	23 [a]	8 [b]	18 [a]	26 [b]

[a] : Rendement déterminé par analyse RMN ^{1}H car **2f** et **49f** sont inséparables ; [b] : Rendement déterminé par analyse RMN ^{1}H car **50f** et **1a** sont inséparables.

Dans l'entrée 1 sont rappelés les résultats obtenus lorsque trois équivalents d'énynes **50f** sont engagés. Si seulement 2,1 équivalents sont engagés dans la cascade réactionnelle, le triènyne **2f** est formé avec un rendement de 18 %, les rendements des composés visés chutent de 73 à 23 % pour le fenestradiène **49f** et de 15 à 8 % pour le cyclooctatriène **50f** (Entrée 2). Le choix d'engager un excès d'ényne à hauteur de 3 équivalents est donc bien justifié.

II.2. Nécessité de l'irradiation micro-ondes

Les premières réactions assistées par micro-ondes ont été publiées en 1986 par les groupes de Giguere[229] et de Gedye/Smith/Westaway.[230] De nombreuses revues traitent aujourd'hui de cette méthode d'activations[231] et toutes s'accordent sur les bénéfices apportés :

- Rapidité des réactions : les temps d'irradiation ne durent que quelques minutes à des températures élevées et sont souvent combinés à des effets de pressions
- Propreté des réactions : la pureté des produits isolés est élevée grâce à la durée relativement courte d'exposition aux températures élevées
- Rendements augmentés

Les micro-ondes utilisées en synthèse organique opèrent à une fréquence fixe de 2,45 GHz, pour une longueur d'onde de 12,24 cm afin de ne pas interférer avec les réseaux de communication. L'énergie du photon émis est ainsi de 0,0016 eV, ce qui est insuffisant pour casser les liaisons chimiques. En effet, l'énergie du mouvement brownien est supérieure. Les micro-ondes ne peuvent pas induire de réactions chimiques.[232] Effectuer une réaction chimique par irradiation sous micro-ondes est en réalité le résultat d'interactions entre les molécules. En effet, une partie de l'énergie apportée par l'onde électromagnétique est réellement convertie en chaleur par les mouvements des molécules en tant que dipôles. Ce sont ces mouvements qui induisent des tensions d'agitation et des frictions qui seront dissipées par un dégagement de chaleur homogène. Traditionnellement en synthèse organique, l'apport d'énergie provient d'une source externe de chaleur. En fonction des matériaux utilisés, le transfert énergétique est ralenti et perd de son efficacité, ce qui se traduit par une

[229] Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G., *Tetrahedron Lett.* **1986,** *27.*
[230] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J., ibid.
[231] Langa, F.; DelaCruz, P.; DelaHoz, A.; DiazOrtiz, A.; DiezBarra, E., *Contemporary Organic Synthesis* **1997,** *4*; Dzierba, C. D.; Combs, A. P., *Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol 37* **2002,** *37*; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A., *Acc. Chem. Res.* **2002,** *35*; Stone-Elander, S.; Elander, N., *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002,** *45*; Xu, Y.; Guo, Q. X., *Heterocycles* **2004,** *63.*
[232] Kappe, C. O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004,** *43.*

température de réacteur supérieure au mélange réactionnel. Au contraire, l'irradiation sous micro-ondes fournit directement un chauffage de type volumétrique intranucléaire des molécules (solvants, réactifs, catalyseurs) présentes dans la solution. La répartition de la chaleur dans le réacteur est concentrée là où les échanges énergétiques sont prépondérants.

Depuis que cette méthode est appliquée en synthèse organique, bien des auteurs s'accordent sur un effet non-thermique des micro-ondes. Le débat et les controverses sont toujours d'actualité.[233] Les effets non-thermiques se traduisent par une accélération du rendement qui n'a pas pu être rationalisé par des effets thermocinétiques.

Afin de mesurer l'importance de tels effets dans notre cascade réactionnelle, un essai a été réalisé par chauffage au bain d'huile en tube scellé (Schéma 190).

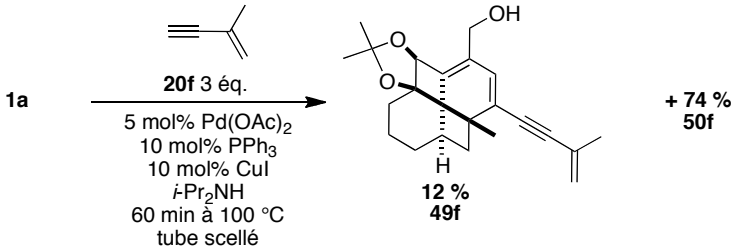


Schéma 190 : Cascade réactionnelle en tube scellé avec l'ényne 20f

Les résultats attendus sont une majorité de substrat **1a** ou de triènyne **2f** puisque moins d'énergie est sensée être apportée au système. Finalement, le fenestradiène **49f** est isolé avec des impuretés inséparables avec un rendement d'environ 12 %, accompagné du cyclooctatriène pur **50f** avec un rendement de 74 %. Une étude d'optimisation sur la durée du chauffage et/ou la température serait nécessaire pour vérifier si le rendement de 73 % en fenestradiène **49f** obtenu par irradiation micro-ondes peut être amélioré. Il semble possible de réaliser les cascades réactionnelles en chauffant le milieu au bain d'huile, mais plus d'impuretés sont formées et polluent les composés hautement tendus comme les fenestradiènes de type **49**. Toutefois ces impuretés peuvent sans doute être diminuées si l'apport d'énergie est moindre.

III. Étude de la réaction de Straus

III.1. Cascade réactionnelle avec un ényne deutéré 92

Afin de prouver le passage par une réaction de Straus lors de la cascade réactionnelle, l'ényne **92** deutéré est synthétisé (Schéma 191).

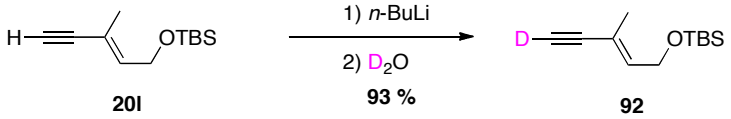


Schéma 191 : Deutération de l'ényne 20l

Cet ényne **92** a ensuite été engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle (Schéma 192). D'après le mécanisme réactionnel postulé, nous avons pensé obtenir le même triènyne **2l**, accompagné d'un analogue du fenestradiène **49l** avec un deutérieum en position 13, de même pour le cyclooctatriène **50l**.

[233] Kuhnert, N., ibid.**2002,** *41*.

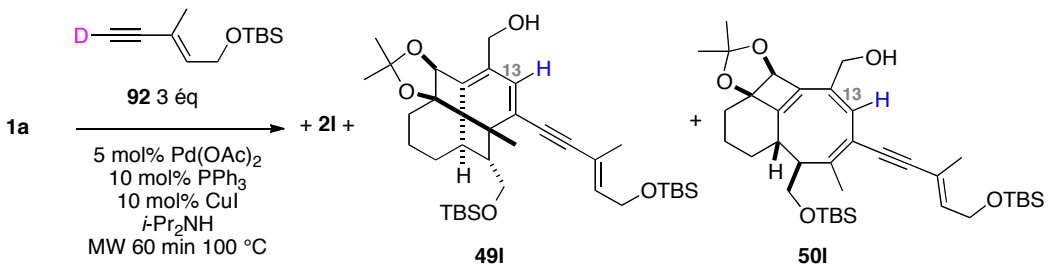


Schéma 192 : Cascade réactionnelle avec l'ényne deutéré 91

Il s'avère que les analyses RMN du proton des composés obtenus sont rigoureusement les mêmes que celles des composés **49l** et **50l** obtenus précédemment. Les atomes en position 13 du fenestradiène **49l** et du cyclooctatriène **50l** sont bien des protons. L'échange hydrogène-deutérium a sans doute lieu sur le palladium, dans la diisopropylamine protique.

III.2. Réaction de Straus effectuée seule

Une des interrogations persistante concernant le mécanisme réactionnel est de savoir si cette réaction d'addition du deuxième équivalent d'ényne **20** peut être effectuée aussi bien au départ d'un triènyne de type **2** qu'à la suite du couplage de Sonogashira *in situ* comme c'est le cas dans les cascade réactionnelle étudiées ici.

La stratégie retenue est de faire réagir l'intermédiaire triènyne de type **2** formé à la suite de la séquence 4-*exo*-dig/Sonogashira en tant que produit de départ dans les conditions de la cascade réactionnelle, avec un ényne de type **20** engagé à hauteur de 1,2 - 1,5 équivalents.

Afin de favoriser cette réaction de Straus, il faut choisir un triènyne de départ **2** qui s'est avéré réactif dans cette alcynylation lors des études des synthèses des fenestradiènes de type **49** et cyclooctatriènes de type **50** et **63**. Le problème est que les composés de ce type n'ont par conséquent pas été isolés. Les triènyne **2f**, ou **2g** se sont notamment avérés très efficaces dans cette réaction de Straus puisqu'ils ont rarement été isolés (Schéma 193). Lorsque n = 3, les triènynes **2f** et **2g** ne sont pas isolés. Lorsque n = 2,1 le triènyne **2f** est observé mais en mélange avec le fenestradiène **49f**. Il est donc difficile de les utiliser en tant que substrat de départ.

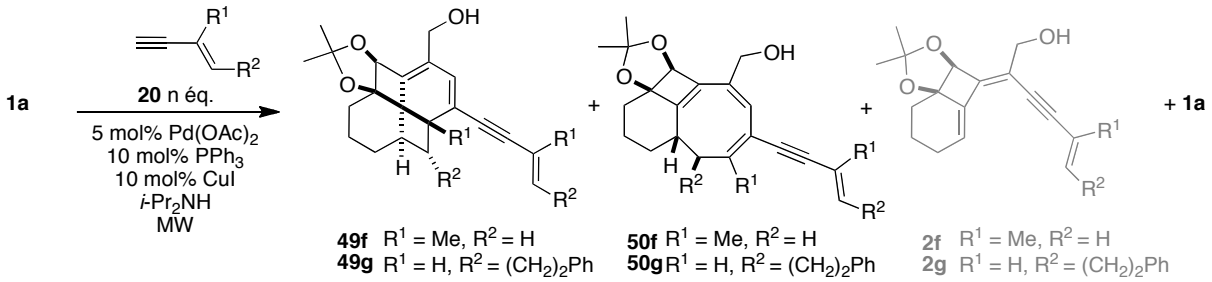


Schéma 193 : Enynes ne permettant pas d'isoler le triènyne de type 2

III.2.1. Réaction au départ du triènyne 2l

Toutefois, un des meilleurs rendements en fenestradiène de type **49** avait été obtenu à partir de l'ényne comportant un éther silylé **20l** (72 %, Chapitre III, Tableau 30, page 120), la réaction de Straus sur le triènyne intermédiaire **2l** est donc supposée performante. De plus, il est isolé avec un rendement de 5 %, par conséquent, c'est celui-ci qui est choisi en tant que produit de départ dans cet essai (Schéma 194).

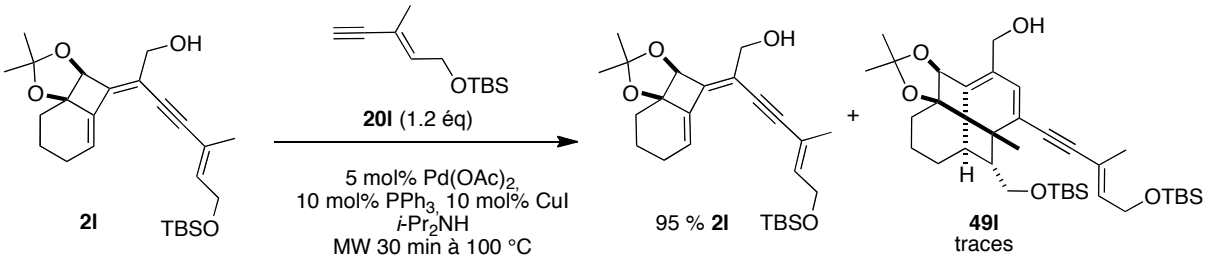


Schéma 194 : Réaction de Straus à partir du triènyne 2l

Ainsi, des conditions strictement identiques à celles ayant mené au fenestradiène **49l** avec un rendement de 72 % sont utilisées ici à partir de **2l**. L'ényne **20l** est ajouté à hauteur d'1,2 équivalent. Après 30 min d'irradiation à 100 °C, le fenestradiène **49l** n'est observé qu'à l'état de traces et le triènyne de départ **2l** est récupéré à 95 %.

Ce résultat est plutôt surprenant. Le fait que l'intermédiaire supposé **2l** ne réagisse pas dans les conditions de la cascade réactionnelle peut signifier que ce n'est peut être pas un intermédiaire réactionnel. Dans ce cas, nous pouvons formuler l'hypothèse que c'est le produit secondaire issu du tandem 4-*exo*-dig/Sonogashira et que la réaction de Straus s'effectue <u>avant</u> le couplage avec le substrat, selon le mécanisme n°2 (Schéma 195).

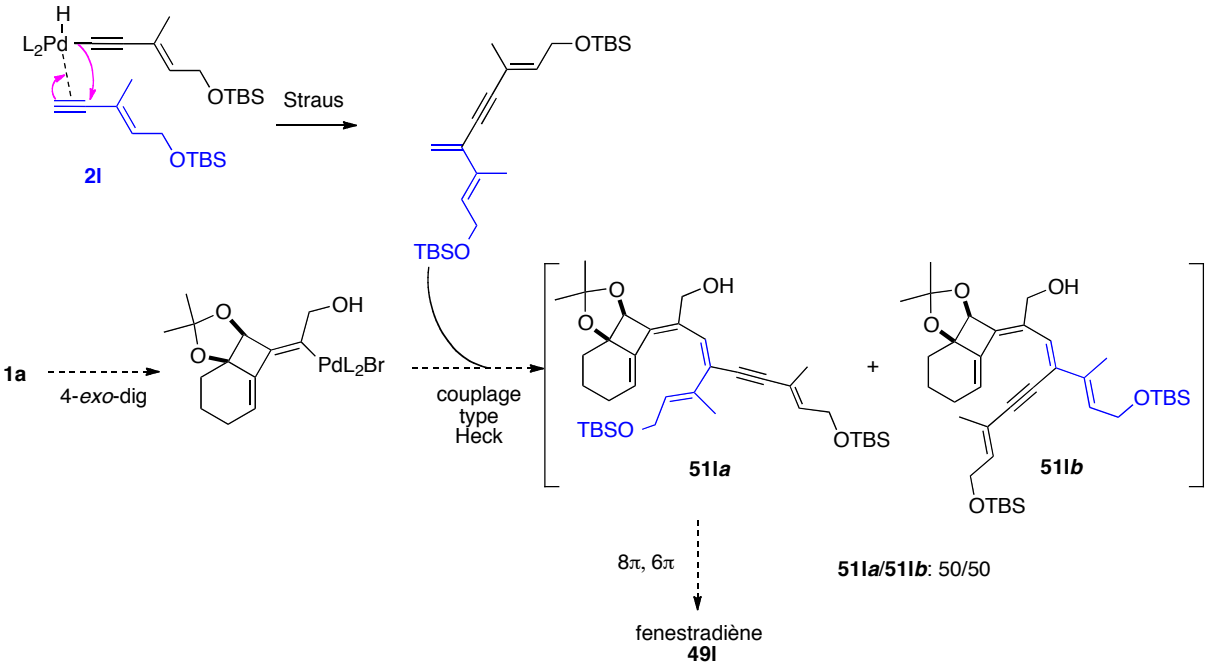


Schéma 195 : Hypothèse de mécanisme n°2

Dans ce cas, d'un point de vue purement théorique, nous devrions obtenir un melange 50/50 des deux stéréoisomères. Cependant, compte tenu de l'encombrement et des contraintes stéréoélectroniques, la β-élimination de l'espèce hydrido-palladée ne conduit probablement qu'au stéréoisomère **51lb** seul, bien que deux espèces hydrido-palladées conduisant à **51l*a*** et **51l*b*** sont vraisemblablement en équilibre. L'autre régioisomère n'a jamais été observé, toutefois il était intéressant de tenter dimérisation de l'ényne **20l** dans les conditions de la cascade réactionnelle (Schéma 196). En effet, si le produit issu du couplage de Straus **94** est isolable, nous pouvons ensuite envisager de le mettre à réagir dans les conditions de la cascade réactionnelle en présence du substrat **1a** (Schéma 195).

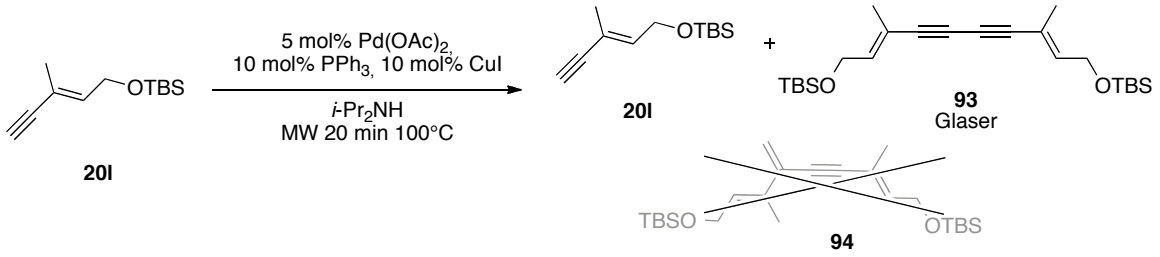


Schéma 196 : Dimérisation de l'ényne 20l dans les conditions de la cascade réactionnelle

Après 20 min d'irradiation à 100 °C, l'ényne de départ **20l** est présent dans le brut réactionnel, accompagné du produit de couplage de Glaser **93** uniquement. Le produit du couplage de Straus **94** n'est pas présent.

III.2.2. Réaction au départ du triènyne 2f

Une autre façon d'éliminer l'hypothèse du mécanisme n°2 est de tester de nouveau la réaction de Straus seule à partir d'un autre triènyne de type **2**. Nous revenons à la solution du triènyne **2f** qui s'est avéré très réactif vis-à-vis de la réaction de Straus. Lors de l'étude d'optimisation de la cascade réactionnelle de la synthèse « one-pot » de fenestradiènes de type **49**, le triènyne **2f** a été observé avec un rendement de 23 % en mélange inséparable avec le fenestradiène **49f** lorsque l'alcool propargylique **1a** est irradié 20 min à 100 °C dans les conditions optimisées et en présence de seulement 1,1 équivalent de l'ényne **20f**. Le substrat de départ **1a** est récupéré à hauteur de 60 %. Toutefois, le mélange triènyne **2f**/fenestradiène **49g** est mis à réagir dans les conditions de la cascade réactionnelle en présence de 1,5 équivalent d'ényne **20f** (Schéma 197). Après 20 min à 100 °C, le triènyne **2f** n'est plus présent, seul le fenestradiène **49f** est observé, avec un rendement de 65 %.

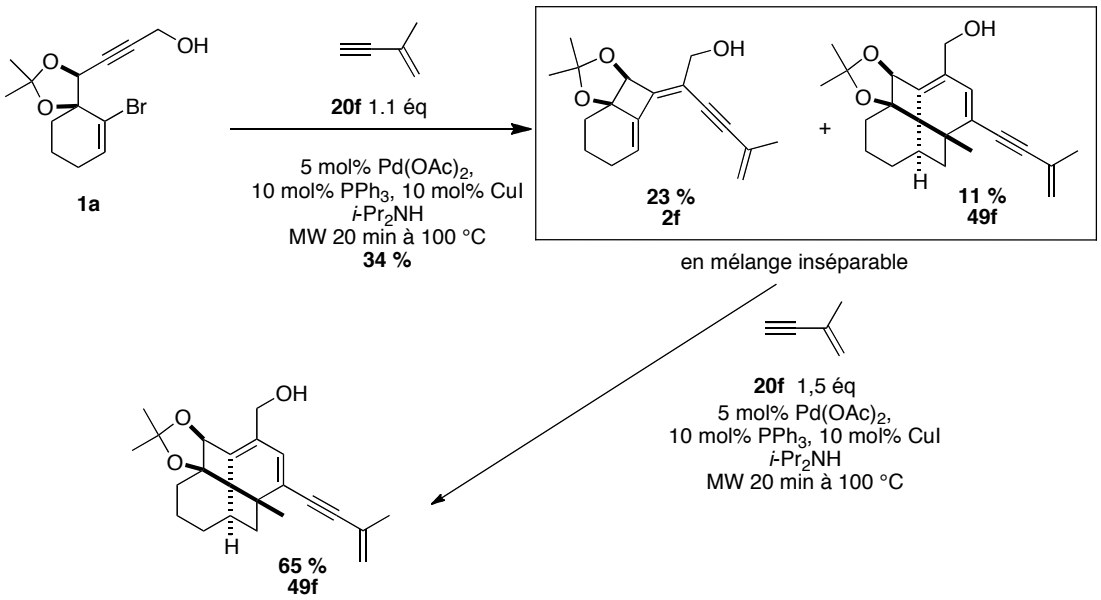


Schéma 197 : Conversion du triènyne 2f en fenestradiène 49f

Après ce résultat, il était intéressant de voir si le triényne **2f** seul pouvait subir l'addition de l'ényne **20f**, et notamment un ényne différent **20'**. Étant donné que la méthode 4-*exo*-dig/Sonogashira ne fournit le triènyne qu'avec un rendement de 23 %, la voie 4-*exo*-dig/Stille a été envisagée pour le synthétiser, après préparation de l'ényne stannylé correspondant **95**. Dans les conditions optimisées précédemment au laboratoire pour ce type de cascade 4-*exo*-dig/Stille, le triènyne désiré **2f** n'est pas isolé, mais le cyclooctatriène **50f** est obtenu en tant que produit unique de la réaction, accompagné d'impuretés inséparables, avec un rendement d'environ 50 % (Schéma 198).

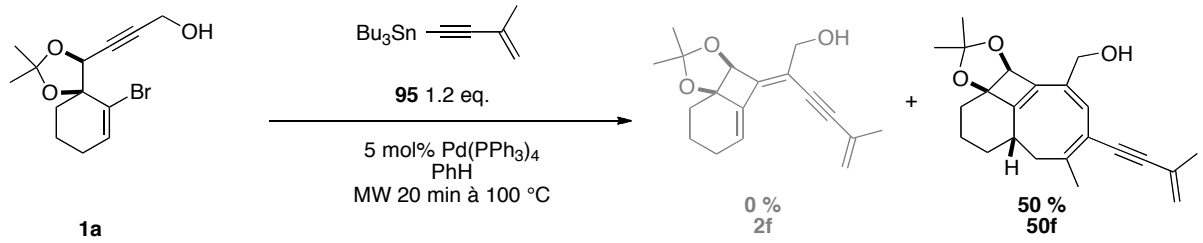


Schéma 198 : Tandem 4-*exo*-dig/Stille avec l'ényne stannylé 95

Nous ne pouvons pour l'instant nous baser que sur l'essai précédant de conversion d'un mélange triènyne **2f** et fenestradiène **49f** en fenestradiène **49f** seul pour affirmer que le triènyne de type **2** est bien un intermédiaire réactionnel. Nous n'avons pas, à l'heure actuelle, de réponse à fournir sur l'échec de la réaction de Straus sur le triènyne **2l** étant donné que la réaction fonctionne sur un autre exemple avec l'ényne **20f**.

Toutefois, le résultat de ce tandem 4-*exo*-dig/Stille fournissant uniquement le cycloocatriène **50f** est tout à fait intéressant puisqu'il nous permet d'affirmer que le cuivre n'est pas nécessaire dans la réaction de Straus. Il serait alors uniquement requis pour le couplage de Sonogashira.

Une autre conclusion que l'on peut tirer de cette expérience est qu'un alcyne vrai n'est pas nécessaire en tant que partenaire donneur dans la réaction de Straus, puisque l'ényne engagé dans la 4-*exo*-dig/Stille est un ényne stannylé **95**. L'échange palladium-étain permet d'additionner le synthon ényne sur le triènyne **2f** formé au cours de la cascade réactionnelle. Ce qui est plus étonnant est qu'au bout de 20 min seulement à 100 °C le seul composé de la réaction soit le produit thermodynamique **50f**, sans trace ni du fenestradiène **49f**, ni du triènyne **2f**, ni de l'alcool propargylique **1a**.

Afin de vérifier si l'ényne stannylé **95** peut éventuellement former le fenestradiène **49f**, il est engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle en présence de l'alcool propargylique **1a** (Schéma 199). Le résultat est en accord avec les études déjà menées sur ce type de couplage.[234] L'emploi de ces conditions réactionnelles mène à une majorité de couplage de Stille direct sur le bromure vinylique conduisant au composé **96**, en mélange avec l'alcool propargylique de départ **1a**. Le cycloocatriène **50f** est tout de même formé mais en faible proportion. Le rapport **96**/**1a**/**50f** est de **55**/**26**/**8**. On ne peut pas tirer de conclusion de cet essai car le couplage direct est favorisé par rapport à la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig.

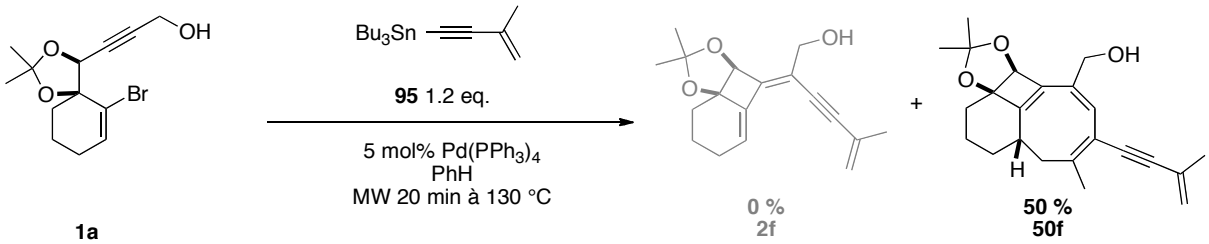


Schéma 199 : 4-*exo*-dig/Stille dans les conditions de la cascade réactionnelle

[234] Thèse du Dr. Bahaâ Salem

III.3. Réaction de Straus mixte

Bien que nous n'ayons pas encore déterminé de conditions réactionnelles permettant de réaliser la réaction de Straus au départ du triènyne de type **2**, il est intéressant de réfléchir à une éventuelle voie de synthèse d'un fenestradiène mixte **97,** étant donné que deux unités énynes sont insérées dans le squelette du composé de type **49** (Schéma 200). Il serait obtenu en engageant un deuxième ényne **20'** différent du premier ényne **20**.

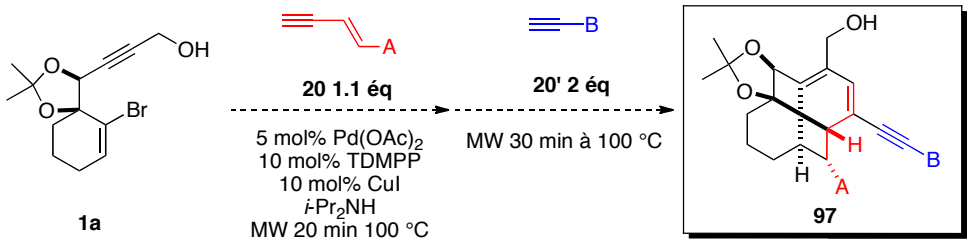


Schéma 200 : Proposition de synthèse d'un fenestradiène mixte 97

Ainsi l'alcool propargylique **1a** est mis à réagir dans les conditions réactionnelles optimisées de la cascade mais sous irradiation micro-ondes différentes. L'ényne **20l** choisi est celui qui a montré une bonne réactivité vis-à-vis de la réaction de Straus (Schéma 201). Il a permis d'isoler 72 % du fenestradiène **49l**.

Le milieu réactionnel est irradié 20 min à 100 °C puis le TMS-éthyne est ajouté à hauteur de 2 équivalents. Une nouvelle irradiation de 30 min à 100 °C est effectuée. Un mélange complexe de produits a été formé en présence de 35 % de l'alcool propargylique **1a**. Parmi les produits formés ont été identifiés le fenestradiène **49l**, le triènyne **2l** et le diènyne **17a**.

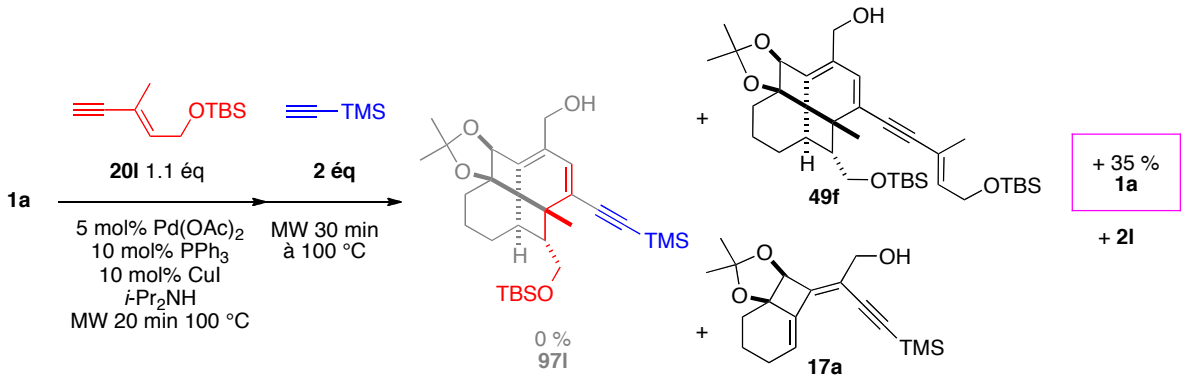


Schéma 201 : Essai de réaction multicomposant vers le fenestradiène 94l

Le retour à température à l'ambiante avant d'ajouter le TMS-éthyne ne rompt pas le cycle catalytique puisque le diènyne **17a** est formé.

Ces conditions ne sont clairement pas adéquates pour synthétiser le fenestradiène mixte **97l**, trop de réactions secondaires peuvent se produire dans de telles conditions réactionnelles et notamment une compétition entre les deux alcynes pour le couplage de Sonogashira.

Nous émettons également l'hypothèse d'une combinaison donneur/accepteur pas idéales pour réaliser la réaction de Straus en priorité devant les autres réactions secondaires possibles. Le TMS-éthyne que nous avons utilisé dans l'essai précédent est rapporté dans la littérature comme un alcyne donneur.[157,170] Il s'agit maintenant de savoir si l'addition d'un alcyne silylé sur un ényne de type **20l** est reporté dans la littérature.

[157] Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Ruhter, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1997,** *119*.
[170] Hayashi, M.; Saigo, K., *Tetrahedron Lett.* **1997,** *38*.

Nous avons vu dans le chapitre III.1. Considérations bibliographiques que la plupart des additions d'alcynes s'effectuent sur des acétylènes activés où symétriques. Le seul exemple rapporté d'addition d'un alcyne donneur sur un alcyne interne non activé a été rapporté par l'équipe de Tsukada et Inoue en 2007 (Schéma 100).[175] Il s'agit d'additions de triisopropylsilylacétylène (TIPSA) sur des alcynes non activés symétriques catalysées par des complexes de palladium binucléaires avec des N,N'-bis[2-(diphenylphosphino)-phenyl]amidinate (DPFAM) en tant que ligand (Schéma 202) :

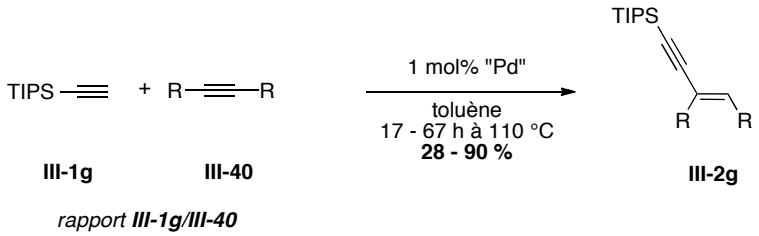


Schéma 202 : Addition d'un alcyne vrai sur un acétylène non activé par Tsukada et Inoue *et al.*

Les rendements élevés sont compris entre 86 et 90 % pour des alcynes internes symétriques. Aucun exemple n'est rapporté d'addition d'alcynes vrais sur des acétylènes internes non activés asymétriques à notre connaissance.

Plusieurs raisons peuvent donc expliquer que l'addition du TMS-éthyne sur le triènyne **2l** soit peu privilégiée : cet alcyne silylé est un partenaire donneur moins performant que le TIPSA et le triènyne **2l** présente également un faible caractère accepteur, bien que la dimérisation semble performante lors de la cascade réactionnelle. Pour réaliser une réaction de Straus mixte, il semble d'abord nécessaire de définir un couple donneur/accepteur performant. Lorsque la combinaison est déterminée, les deux énynes peuvent être mis à réagir avec l'alcool propargylique **1a** dans les conditions de la cascade réactionnelle (Schéma 203).

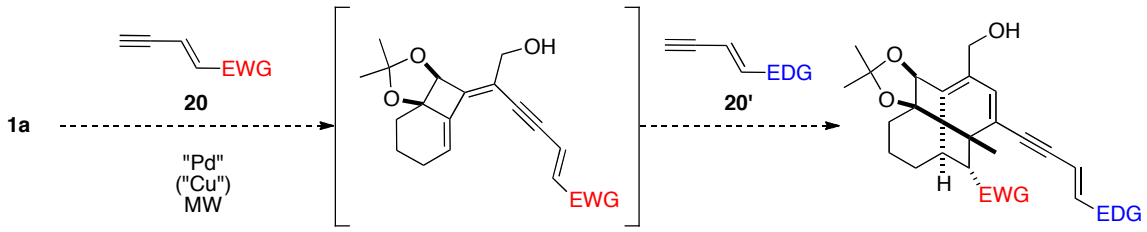


Schéma 203 : Synthèse envisagée d'un fenestradiène mixte « one-pot »

En effet, la compétition entre les deux alcynes donneur et accepteur sera évitée, mais si l'ényne est vraiment activé, c'est plutôt l'ényne donneur qui sera couplé au produit de 4-*exo*-dig et pas l'accepteur. Ce point constitue le premier problème.

Ensuite, d'autres réactions secondaires peuvent être envisagées comme le couplage entre les énynes donneurs de type **20'** et accepteur de type **20** sans réaction avec le substrat de départ **1a**. De plus, des réactions de Glaser et de Straus sont possibles. Ceci peut être évité en ajoutant un excès des deux énynes. Malgré tout, si une petite proportion seulement de fenestradiène mixte de type **96** se forme, cela peut constituer déjà un résultat satisfaisant.

Par conséquent, une étude est menée sur la meilleure combinaison des partenaires énynes parmi les énynes de type **20** utilisés lors des synthèses de fenestradiènes de type **49** et de cyclooctatriènes de type **50** et **63** (Schéma 204). Comme aucun de ceux-ci ne possède de groupement électro-attracteur, les pseudo-accepteurs de type **20** désignés sont ceux qui possèdent un atome plus électronégatif que le carbone, les énynes substitués par un alcool primaire **20k**, ou tertiaire **20b-c** (Figure 83).

Comme nous l'avons déjà souligé dans la conclusion du chapitre III (section III.1, page 129), les alcools propargyliques sont suffisamment activés pour diriger l'attaque du donneur d'après Trost *et*

[175] Tsukada, N.; Ninomiya, S.; Aoyama, Y.; Inoue, Y., *Org. Lett.* **2007**, *9*.

al.,[169] bien qu'ils ne soient pas aussi réactifs que les énynes substitués par un groupement ester ou sulfone. L'avantage de ces « pseudo-accepteurs » est que le couplage de Sonogashira devrait s'effectuer facilement. Nous supposons de manière analogue que les énynes **20b-c** et **20k** avec un alcool en position allylique sont « pseudo-activés ».

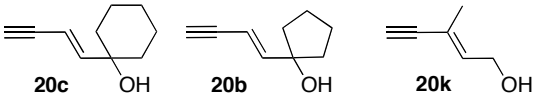


Figure 83 : Enyne de type 20 « pseudo-accepteurs »

De la même façon, une sélection des meilleurs énynes donneurs de type **20'** est effectuée parmi les énynes de type **20** utilisés lors des synthèses de fenestradiènes de type **49** et de cyclooctatriènes de type **50** et **63** (Figure 84). L'éthynylcyclohexène **20h** est également utilisé par l'équipe de Trost sur les accepteur pseudo-accepteurs.[169] Les énynes **20f** et **20l** sont également utilisés dans cette fonction. L'ényne donneur de type **20'** est donc mis à réagir avec l'ényne accepteur de type **20** dans un rapport 1/1 dans les conditions standard. Nous avons pensé qu'une irradiation de 20 min à 100 °C serait suffisante pour nous renseigner sur la faisabilité de la réaction.

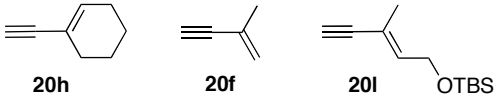


Figure 84 : Enyne de typ 20' donneur

Les différents produits possibles sont les suivants : les composés issus d'un couplage de Straus : l'ényne (*E*)-tête-à-tête **98**, l'ényne (*Z*)-tête-à-tête **99**, l'ényne (*E*)-tête-à-queue **100** et les produits mixtes et d'homocouplage de Glaser **101**. L'analyse par RMN du proton et du carbone ne peut apporter que peu d'informations, par conséquent, les réactions sont suivies par GCMS, au moins pour connaître la conversion des énynes **20** et **20'** de départ.

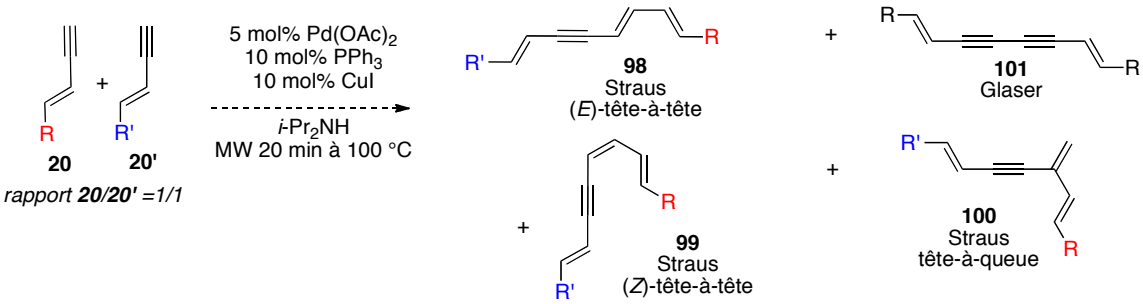


Schéma 204 : Détermination d'une combinaison adéquate ényne donneur 20'/accepteur 20

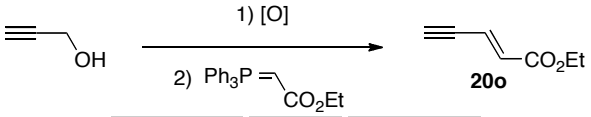
Dans la plupart des cas, c'est un mélange complexe qui est obtenu, des énynes de départ **20** et **20'** et divers produits issus de couplage de Glaser, homocouplage ou mixte de type **101**.

Un des produits de la réaction de Straus est minoritairement lorsque l'ényne donneur **20l** est engagé avec l'ényne **20c**. Mais nous ne pouvons pas déterminer sa nature puisqu'il est en mélange avec les différents produits issus du couplage de Glaser de type **101** et des énynes **20l** et **20c** de départ. Le couplage des autre partenaires donneurs **20f** et **20h** fournit uniquement des produits secondaires de Glaser de type **101** et des énynes de départ **20l** et **20c**.

Afin de savoir si nos conditions réactionnelles peuvent permettrent d'obtenir uniquement le produit de couplage de Straus, un ényne **20o** substitué par un ester est synthétisé par une séquence oxydation/réaction de Wittig à partir de 2-propyn-1-ol (Tableau 59).[235]

[169] Trost, B. M.; McIntosh, M. C., *Tetrahedron Lett.* **1997,** *38*.
[235] Maiti, A.; Yadav, J. S., *Synth. Commun.* **2001,** *31*.

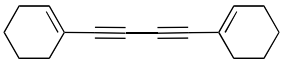
Tableau 59 : Préparation de l'ynènoate 20o par oxydation/Wittig du 2-propyn-1-ol



Entrée	[O]	20o (%)
1	MnO_2	11
2	IBX	20

Lorsque l'oxydation est réalisée avec du dihydroxyde de manganèse, l'oléfine de configuration (*Z*) est aussi isolée avec un rendement de 2 %. Le rendement faible semble provenir de la décomposition lors de la purification sur colonne de silice (Entrée 1). En deuxième essai, l'oxydation est réalisée par l'acide 2-iodoxybenzoïque et la purification s'effectue sur un patch de silice de 10 cm traitée à 5 % avec de la triéthylamine. Le rendement toujours faible provient de la forte réactivité de cet ynènoate **20o** qui se dégrade rapidement à l'air.

Lorsque l'éthynycyclohexène **20h** est additionné sur un l'ényne activé **20o**, le produit issu du couplage de Glaser de l'ényne donneur **101h** est isolé en tant qu'unique produit de la réaction mais avec un rendement de seulement 15 % (Figure 85). L'ynènoate **20o** s'est visiblement dégradé à cause de sa forte réactivité.



101h

Figure 85 : Produit unique de la réaction entre l'éthynycyclohexène 20h et l'ynènoate 20o

Nous avons vu dans la première partie que les auteurs utilisent un atome de silicium en substitut du proton.[157] Dans notre cas, il faudrait alors ajouter des ions fluorures afin d'effectuer un couplage de Sila-Sonogashira avant l'addition de l'ényne donneur de type **20'** (Schéma 205).

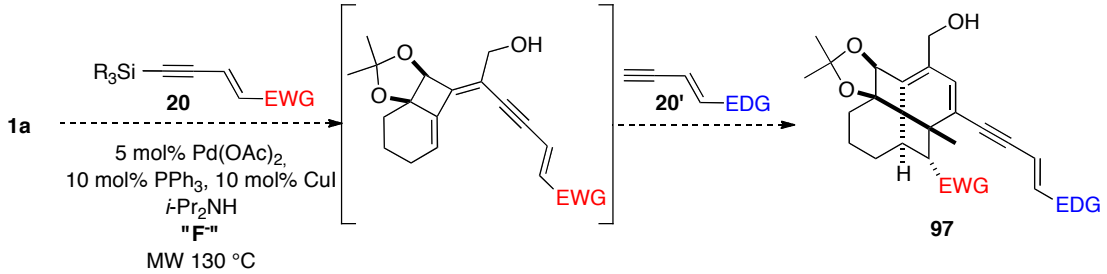


Schéma 205 : Utilisation d'un ényne activé silylé pour la synthèse d'un fenestradiène mixte 97

III.4. Influence de l'alcool libre dans la réaction de Straus

Nous postulons pour le mécanisme réactionnel (Chapitre III, II.2. Mécanisme postulé, page 108) que la présence du groupement CH_2OH en α de la triple liaison pourrait permettre d'expliquer la régiosélectivité de l'addition du résidu ényne, qui s'effectue toujours sur le carbone 14 (Schéma 206). Cette régiosélectivité observée lors de la réaction de Straus peut être expliquée par une interaction entre le palladium et l'oxygène.

[157] Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Ruhter, G., *J. Am. Chem. Soc.* **1997,** *119*.

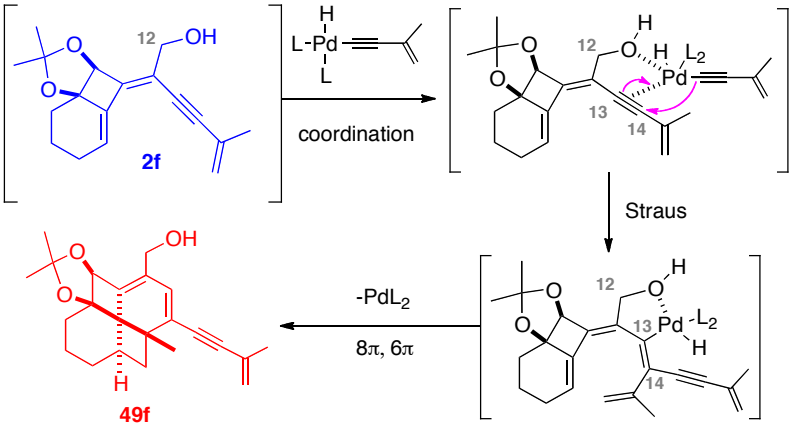


Schéma 206 : Origine de la régiosélectivité de la réaction de Straus

Dans un seul cas étudié, nous avons obtenu le régioisomère **79f** avec le résidu ényne en position 14, en tant que produit minoritaire de la synthèse du cyclooctatriène 7-4-7 **63f** (Chapitre IV, Tableau 46, page 163, Figure 86).

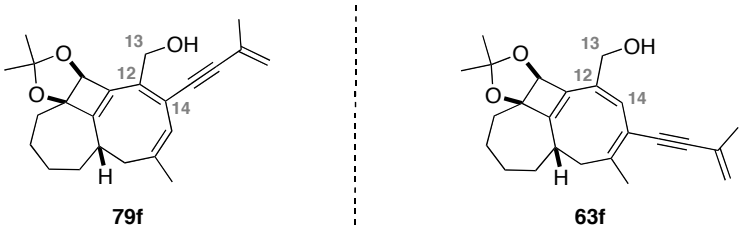


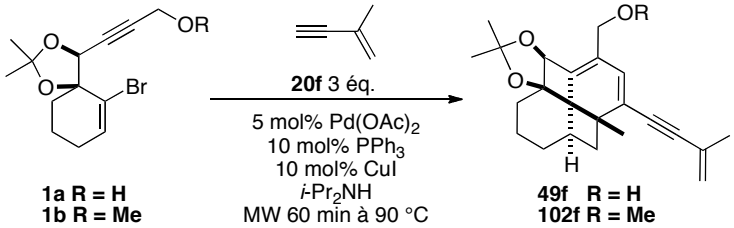
Figure 86 : Obtention minoritaire du régioisomère 79f

Afin d'étudier l'influence de cet alcool libre en position 13, plusieurs essais ont été effectués sur des substrats différents (Tableau 60). Le résultat issu de l'optimisation des conditions réactionnelles au départ de l'alcool propargylique **1a** et de l'ényne carboné **20f** pris comme référence est rappelé dans l'entrée 1.

*II.3.2.40. Substrat **1b** comportant un groupement méthoxyle en position propargylique*

Le premier essai a été réalisé sur le substrat **1b** comportant un groupement méthoxyle (Entrée 2). Il a été engagé dans les conditions optimisées de la cascade réactionnelle (Chapitres III et IV). L'oxygène est encore en mesure d'interagir avec le palladium, mais son environnement est plus encombré. Effectivement, le fenestradiène **103f** est obtenu avec un rendement de seulement 51 % et accompagné de plusieurs produits secondaires inséparables entre eux et non identifiés.

Tableau 60 : Influence du groupement sur l'oxygène sur l'efficacité de la cascade réactionnelle



Entrée	R	Rendement (%)
1	H	73 (**49f**)

2	Me	51 (**102f**)

*II.3.2.41. Substrat **1c** comportant un TMS sur la triple liaison*

Nous avons voulu ensuite mesurer l'efficacité d'un substrat exempt d'oxygène en position propargylique. Le substrat **1c** portant un alcyne silylé répond à ce critère. Il a été étudié précédemment au laboratoire lors de l'optimisation de la cascade domino 4-*exo*-dig/Sonogashira (Schéma 207). Dans les conditions optimisées de la réaction avec le TMS-éthyne, le diènyne **17c** est isolé à l'état de traces, en présence de 78 % de substrat **1c**.

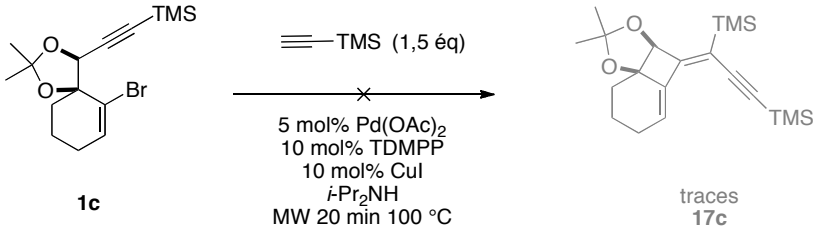


Schéma 207 : Essai de la cascade réactionnelle sur le substrat silylé 1c

Le substrat silylé **1c** n'est pas efficace dans la première étape de la cascade réactionnelle conduisant au fenestradiène de type **49**, par conséquent un nouveau substrat doit être étudié.

*II.3.2.42. Substrat **1d** comportant un groupement méthyle sur la triple liaison*

Ensuite, c'est un nouveau substrat **1d** comportant un méthyle sur l'alcyne qui est étudié. Il est préparé par une séquence déprotonation au *n*-butyllithium suivie d'une addition nucléophile sur l'iodure de méthyle à partir du substrat **25** comportant un alcyne vrai (Schéma 208).

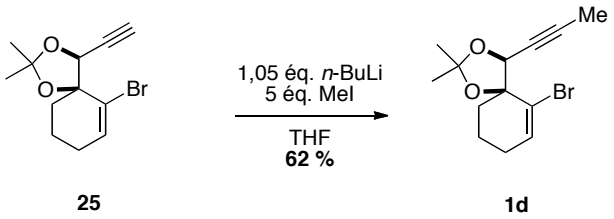
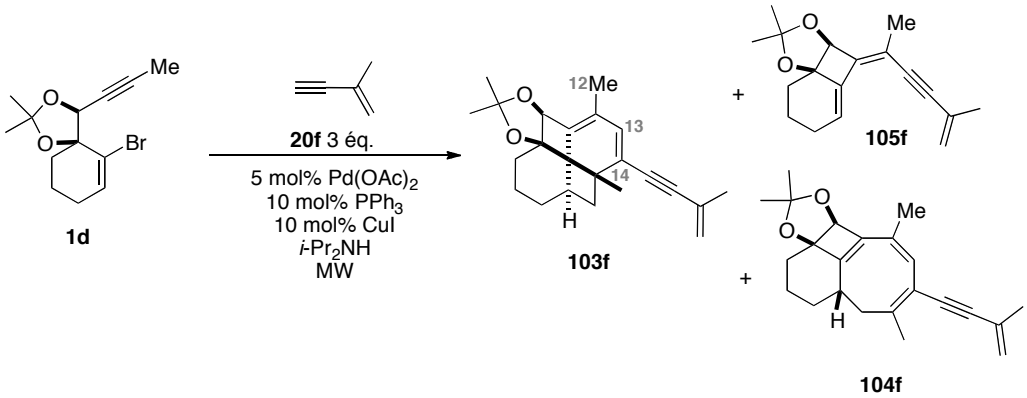


Schéma 208 : Synthèse du substrat 1d

Le substrat **1d** est directement engagé dans les conditions optimisées avec l'ényne **20f** dans le but de conduire au fenestradiène de type **49** (Tableau 61).

Tableau 61 : Etude des conséquences de l'absence de l'alcool libre en position 12 sur l'efficacité de la cascade réactionnelle



Entrée	Conditions MW	103f (%)	104f (%)	105f (%)	1d (%)
1	1 h à 90 °C	12 [a]	0	17 [a]	65
2	2 h à 100 °C	18 [a]	13 [b]	22 [a]	37 [b]
3	2 h à 130 °C	0	28 [b]	25	27 [b]

[a] : Rendement déterminé RMN ^{1}H car les composés **103f** et **104f** sont inséparables; [b] : Rendement déterminé RMN ^{1}H car les composés **103f** et **1d** sont inséparables.

Après le premier essai d'irradiation de 60 min à 90 °C, le substrat **1d** est récupéré à hauteur de 65 %, accompagné de 12 % de fenestradiène **103f** et de 17 % de triènyne **105f** (Entrée 1). L'absence de la fonction alcool en position 12 a pour conséquence un manque de réactivité de la cascade réactionnelle.

De plus, c'est effectivement le fenestradiène **103f** qui est obtenu, avec le résidu ényne en position 14. Il nous semblait alors intéressant d'effectuer d'autres essais permettant de prolonger la conversion, afin de connaître les conditions d'irradiation optimales conduisant à un rendement maximum en fenestradiène **103f** ou cyclooctatriène **104f**. L'objectif est de mesurer ainsi cette différence de réactivité avec l'alcool propargylique **1a**.

Ainsi, un essai d'irradiation de deux heures à 100 °C est effectué (Entrée 2). Le fenestradiène **103f**, le triènyne **105f** et le cyclooctatriène **104f** sont obtenus avec des rendements respectifs de 18, 22 et 13 %, accompagné de l'alcool propargylique **1d** récupéré à hauteur de 37 %. La conversion n'est toujours pas complète et afin de tenter de faire réagir l'intégralité du substrat **1d**, un essai de deux heures à 130 °C est effectué (Entrée 3). Il est récupéré à hauteur de 27 %, tandis que le triènyne **105f** et le cyclooctatriène **104f** sont obtenus avec des rendements respectifs de 25 et 28 %. Nous supposons que le fenestradiène **103f** se soit décomposé à cette température.

Lorsque le substrat **1a** possède la fonction alcool primaire sur le carbone 12, il est entièrement consommé en 30 min à 130 °C (cf. Chapitre IV.1, Tableau 36, page 145). En revanche, lorsque le substrat **1d** ne possédant pas cette fonction hydroxyle est engagé dans les mêmes conditions réactionnelles, une irradiation de deux heures à 130 °C ne permet pas de le convertir complètement. Nous pouvons ainsi conclure que la fonction alcool primaire sur le carbone 12 est bien nécessaire à la réaction et permet d'augmenter la réactivité du substrat. Par contre, la régiosélectivité de la réaction de Straus n'est pas affectée, le résidu ényne s'additionne toujours en position 14, le fenestradiène **103f** et le cyclooctatriène **104f** sont bien obtenus.

Nous pouvons imaginer que la présence de la fonction hydroxyle en position 12 permet de favoriser la réaction de Straus en maintenant le palladium proche de la triple liaison, mais la raison de la régiosélectivité est autre.

IV. Réarrangement en allène **106l**

IV.1. Conditions réactionnelles

Lors de la synthèse du fenestradiène **49l**, une réaction spontanée a été observée dans le chloroforme deutéré et sous atmosphère oxygénée. En quatre jours, le fenestradiène **49l** a été complètement consommé et un nouveau produit s'est formé de manière unique. Après des analyses par RMN 2D, la structure du fenestrallène **106l** a été identifié (Tableau 62, Entrée 1).

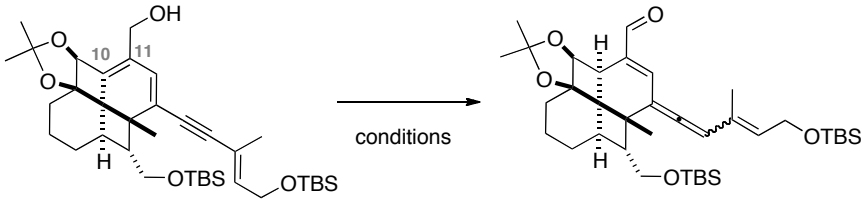
Un second essai a été réalisé en réutilisant des conditions strictement identiques sur 65 mg de fenestradiène **49l** (Entrée 2). Le fenestrallène **106l** se forme en 24 h mais la conversion est lente. Le fenestradiène **49l** est encore présent le 4è jour et une paillette de PPTS est ajoutée pour compléter la conversion. L'allène est obtenu avec un rendement de 48 % (Entrée 2). Ainsi sur les deux premiers essais, la conversion n'évolue pas de la même façon et l'ajout d'un acide de force modérée est nécessaire. Afin d'améliorer ce rendement de 48 %, d'autres conditions sont employées.

Les essais suivants des entrées 3 – 8, 11 – 14 sont réalisés sur 10 mg de fenestradiène **49l**, en piluliers et sont suivis par CCM. Lors des essais des entrées 1 – 2, le solvant de la réaction est le chloroforme deutéré non préalablement traité à l'alumine basique. Ainsi, nous pensons que ce sont des traces d'acidité qui provoquent la capture d'un proton par la double liaison la plus tendue du polycycle, celle en position 10 - 11. C'est pourquoi les autres conditions testées sont des acides de Brønsted (Entrées 1 – 10, 12) ou de Lewis (Entrée 11 et 13).

Afin de rester dans des conditions proches de celles qui se sont révélées performantes, le fenestradiène **49l** est solubilisé dans le chloroforme (Entrée 3) mais aucune conversion n'est observée. Puis le PPTS est de nouveau utilisé dans le chloroforme (Entrée 4) puis dans le chlorure de méthylène (Entrée 5) mais avec le même résultat.

Nous supposons ensuite que les problèmes de reproduction peuvent être liés au fait que les premiers essais ont été effectués à partir d'un fenestradiène **49l** qui pouvait contenir des traces de métaux, éventuellement responsables du réarrangement observé. Cependant, ajouter du palladium dans le milieu réactionnel (Entrée 6) ou du cuivre (Entrée 7) ne permet pas d'améliorer la conversion en allène **106l**.

Tableau 62 : Réarrangement du fenestradiène 49l en fenestrallène 106l



49l **104l**

Entrée	Conditions	Résultat
1	$CDCl_3$, air, 4 jours	Conversion totale
2	$CDCl_3$, air + PPTS 4 jours	48 %
3	$CHCl_3$	**49l**
4	PPTS, $CHCl_3$	**49l**

5	PPTS, CH_2Cl_2	**49l**
6	$CDCl_3$, air, 4 jours puis $Pd(OAc)_2$	**49l**
7	$CDCl_3$, air, 4 jours puis CuI	**49l**
8	HCl, 2M dans l'Et_2O	**49l**
9	SiO_2, CH_2Cl_2	**49l**
10	1) acide oxalique 10 % 2) SiO_2, CH_2Cl_2	**49l**
11	1) SiO_2, CH_2Cl_2, 2) acide oxalique 10 %	dégradation
12	montmorillonite.HCl CH_2Cl_2	**49l**
13	PBr_3, CH_2Cl_2, 10 min	dégradation
14	1 goutte PBr_3 à 0 °C	dégradation
15	$CDCl_3$, air, 4 jours	**49l**

Par la suite, des sources d'acidités différentes sont employées : une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique (Entrée 8) du gel de silice dans le chlorure de méthylène[236] (Entrée 9) puis le même réactif en présence d'une solution d'acide oxalique à 10 %[237] selon deux procédures différentes, qui ne fournissent pas le même résultat (Entrée 10 et 11). La première procédure ne permet pas au fenestradiène **49l** de réagir (Entrée 10) et la seconde, qui consiste simplement en une modification de l'ordre d'ajout des réactifs, le substrat de départ **49l** se décompose (Entrée 11).

Ensuite la montmorillonite est utilisée en tant qu'acide de Brønsted solide préparée par un traitement à l'acide chlorhydrique. Ce solide est ajouté à une solution de fenestradiène **49l** dans le chlorure de méthylène mais aucun produit ne se forme (Entrée 12).

Enfin, c'est un acide de Lewis qui est testé, le tribromure de phosphore. Un premier essai est effectué avec quelques gouttes additionnées à une solution de fenestradiène **49l** dans le chlorure de méthylène mais le substrat **49l** et éventuellement le produit se décompose. Dans un deuxième essai, une seule goutte de l'acide est additionnée à la même solution de substrat **49l** à 0 °C, mais cette fois aucune conversion n'est observée (Entrées 13, 14).

Les conditions qui se sont révélées efficaces lors du premier essai ont été réutilisées mais la réaction n'est pas reproductible (Entrée 15).

IV.2. Mécanisme réactionnel postulé

Le mécanisme postulé est le suivant (Schéma 209). Les éventuelles traces d'acidité provoquent la capture d'un proton par la double liaison très tendue située en tête de pont sur les carbones 10 – 11

[236] Airoldi, C.; Santos Jr, L. S., *Thermochim. Acta* **1986,** *104.*
[237] Huet, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M.; Conia, J. M., *Synthesis* **1978**.

et la formation du carbocation en position 11. L'énol allylique formé se réarrange en énone par capture du proton de la fonction hydroxyle pour former l'allène **106l**.

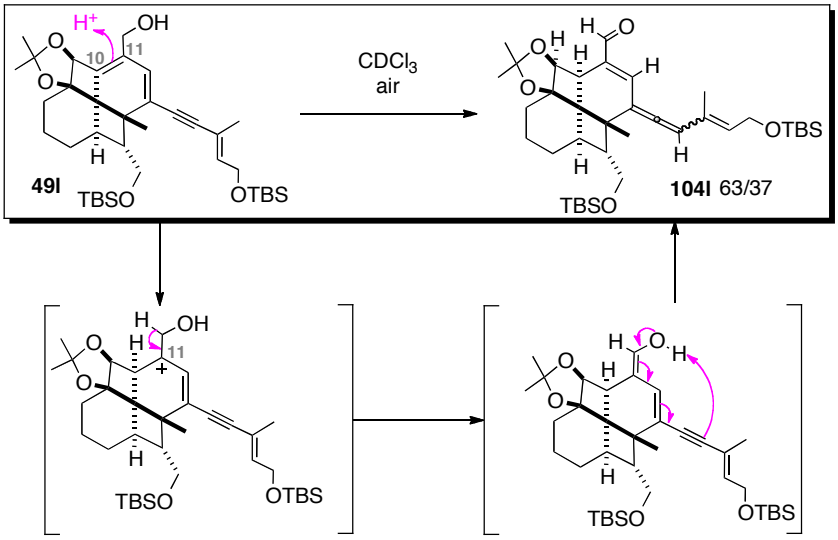


Schéma 209 : Mécanisme postulé de formation de l'allène 106l

Bien que la réaction ne soit pas reproductible ni dans les mêmes ni avec d'autres conditions, les spectres du premier réarrangement sont propres et nous ont permis de disposer d'un nouvel analogue de la famille des fenestrènes.

V. Conclusion

Les essais relatés dans ce chapitre V nous ont permis d'étudier plus en détail cette cascade réactionnelle permettant de mener au fenestradiène de type **49** en une seule étape à partir du substrat **1a**. Nous avons pu conforter notre hypothèse selon laquelle ces travaux sont basés sur les résultats obtenus pour les fenestradiènes de première génération de type **5**. Et notamment le fait que les fenestradiènes de deuxième génération de type **49** sont les produits cinétiques de cette nouvelle cascade réactionnelle palladocatalysée 4-*exo*-dig/Sonogashira/Straus/électrocyclisation 8π/électrocyclisation 6π tandis que les cyclooctatriènes de type **50** sont les produits thermodynamiques.

D'autres membres de cette famille ont été synthétisés comme le fenestrène **91k** et le fenestrallène **106l**.

Certains paramètres se sont révélés indispensables pour conduire à un rendement maximum en fenestradiène de type **49**, ce qui se traduit à la fois par une conversion maximum de l'alcool propargylique de départ **1a**, mais aussi par un rendement minimum en triènyne intermédiaire de type **2**. Trois équivalents de l'ényne de type **20** sont ainsi requis, une irradiation sous micro-ondes est préférée à un chauffage thermique principalement pour favoriser la pureté des produits. De plus, la présence d'une fonction hydroxyle primaire en position 12 permet une forte accélération de la réaction.

Il serait intéressant d'utiliser ces résultats pour mettre au point des conditions réactionnelles permettant de mener à un fenestradiène mixte de type **96** par le biais d'une réaction multicomposant.

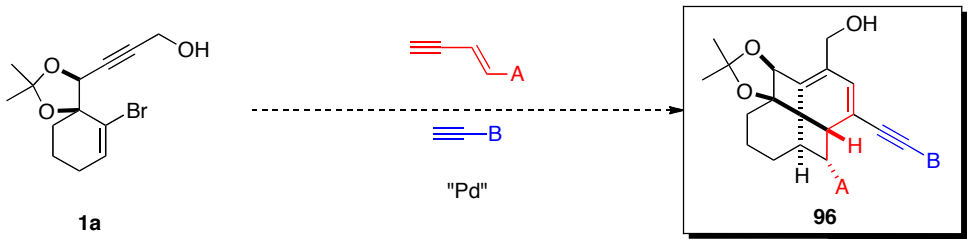


Schéma 210 : Réaction multicomposant menant au fenestradiène mixte de type 96

CONCLUSION GENERALE

Ces travaux de thèse ont permis de mettre au point plusieurs nouvelles voies de synthèse de polycycles complexes au départ de différents alcools propargyliques **1** (Schéma 211).

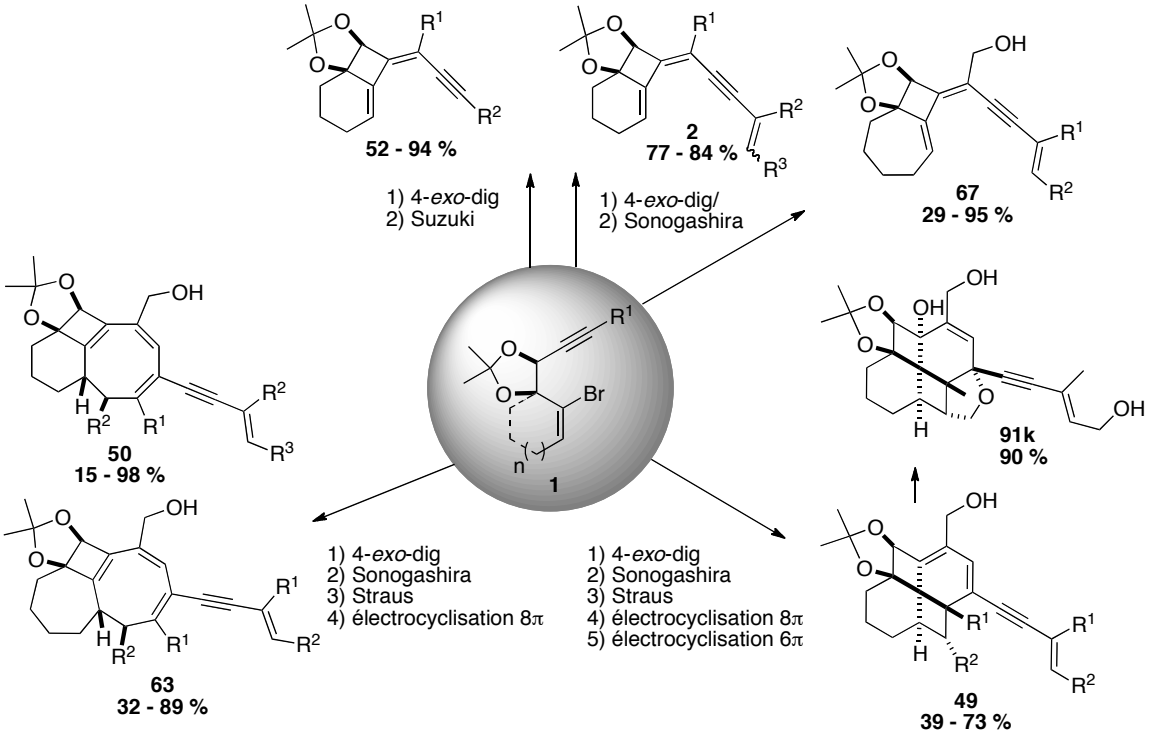


Schéma 211 : Bilan des molécules synhtétisées

Des structures diènynes et triènynes **2** ont été synthétisées par deux voies de synthèses différentes, en utilisant des réactifs et catalyseurs courants et en s'affranchissant de la manipulation des sels d'étain. La cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira est particulièrement performante avec une large variété d'alcynes comportant différentes fonctionnalités.[142]

L'objectif de synthétiser des fenestradiènes de type **49** de nouvelle génération en une étape à partir de l'alcool propargylique 1a a également été atteint, en présence d'un excès d'ényne **20** de 3 équivalents et 5 mol% de $Pd(OAc)_2$, 10 mol% de PPh_3, 10 mol% de CuI dans la diisopropylamine, sous irradiation micro-ondes inférieure à 100 °C.[222] Des fenestradiènes de type **49**, polycycles hautement tendus ont été synthétisés avec des rendements qui s'élèvent jusqu'à 73 %. Le fenestrène **91k** a été synthétisé avec un rendement de 90 % à partir du fenestradiène **49k**.

Enfin, différents polycycles 6-4-8 de type **50** et 7-4-8 de type **63** sont également obtenus avec des rendements s'élevant jusqu'à 98 %, en une étape à partir du même substrat de départ **1a**, simplement par modification des conditions réactionnelles.

La nouveauté par rapport aux travaux sur les polycycles de première génération de type **5** et **7** est une nouvelle voie d'accès au tétraène intermédiaire. Une addition d'alcyne sur la triple liaison permet de générer la quatrième double liaison permettant d'effectuer l'électrocyclisation 8π spontanément, sans recourir à l'utilisation de dihydrogène ou de nickel P2.

[142] Charpenay, M.; Boudhar, A.; Siby, A.; Schigand, S.; Blond, G.; Suffert, J., *Adv. Synth. & Catal.* **2011,** *353.*
[222] Charpenay, M.; Boudhar, A.; Blond, G.; Suffert, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012,** *51.*

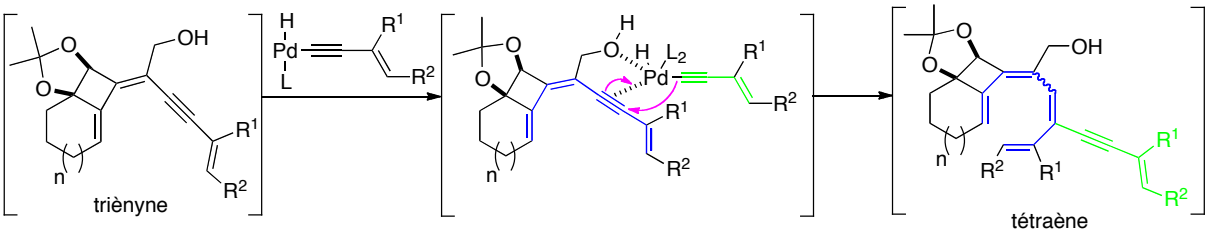


Schéma 212 : Réaction de Straus

La réaction de Straus qui se déroule dans cette cascade n'est pas décrite à ce jour dans la littérature, et nous sommes actuellement en train de déterminer les paramètres de sa remarquable efficacité.

EXPERIMENTAL DATA

SOMMAIRE

EXPERIMENTAL DATA :CHAPTER II **217**

I. PREPARATION OF STARTING MATERIAL 1A-C **219**

II. PREPARATION OF ENYNES 20D AND 20L-M **219**

II.1. ENYNE 20D 219
II.2. ENYNES 20L-M 220

III. 4-*EXO*-DIG/SUZUKI CASCADE REACTION **221**

IV. 4-*EXO*-DIG/SONOGASHIRA CASCADE REACTION **229**

EXPERIMENTAL CHAPTER III **239**

I. PREPARATION OF ENYNES 20 ..... **241**

I.1. ENYNES 20A-C BEARING A TERTIARY ALCOHOL 241
I.2. ENYNES 20E-H AND 20J 244
I.3. ENYNE 20I 248
I.4. ENYNE 20K-M 248
I.5. ENYNE 20N 249

II. FENESTRADIENES 49, CYCLOOCTATRIENES 50 AND TRIENYNES 2 SYNTHESIS **249**

III. FENESTRADIENES 60B SYNTHESIS **264**

EXPERIMENTAL DATA CHAPTER IV **267**

I. CYCLOOCTATRIENES 50 SYNTHESIS **269**

II. SYNTHESIS OF CYCLOCTATRIENES 63 AND TRIENYNES 67 ..... **275**

II.1. STARTING MATERIAL 61A 275
II.2. GENERAL PROCEDURE VIII 279
II.3. SYNTHESIS OF CYCLOOCTATRIENE 63 AND TRIENYNE 67 280

III. SYNTHÈSE DU TRIÈNYNE 68H **288**

EXPERIMENTAL DATA CHAPTER V **293**

GENERAL METHODS

I. Reagents, solvents and procedures

Reagents and chemicals were purchased from commercial sources (Acros, TCI, Strem Chemicals, Fluka, Lancaster and Sigma Aldrich) and were used without further purification, if not indicated otherwise,. *n*-BuLi was titrated according to the method of J. Suffert, with *N*-pivaloyl-*O*-toluidine.[238] All reactions were performed with dry solvents, either purchased in the required quality over molecular sieves or obtained by distillation under an argon atmosphere with the following drying agents:

solvent	drying agent
tetrahydrofurane	sodium (with benzophenone)
dichloromethane (amylene stabilized)	calcium hydride
diisopropylamine	potassium hydroxide
diethyl ether	sodium (with benzophenone)
ethanol	sodium

All reactions sensible to humidity or oxygen were carried out under argon atmosphere in dried glassware using Schlenk technique. Microwave irradiations were performed using a BIOTAGE Smith Creator apparatus.

The names of the compounds have been created using the software ChemSketch by ACD/Labs. The numbering of the atoms has been attributed without respecting IUPAC norms, but in a logical manner regarding the evolution of the syntheses of the compounds.

I.1. Chromatography

Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on Merck aluminium sheets silica gel 60 F_{254}. TLC spots were examined under UV light and revealed by sulphuric acid/anisaldehyde. The retention factor (**Rf**) for each compound was indicated with the analytical data in the following manner: **Rf** = value (eluent). The crude products were purified by flash column chromatography on Merck silica gel Si 60 (40-63 µm). For some compounds, with 5 % NEt_3 in Et_2O treated silica gel was used to avoid decomposition due to the acidity of the silica gel.

I.1.1. Nuclear Magnetic Resonance

All NMR spectra were recorded in $CDCl_3$ on a Bruker 500MHz, Ultrashield+, Avance III BBFO+ probe spectrometer and a Bruker Avance III 400 MHz BBFO+ probe spectrometer for ^{1}H analyses and 100 MHz for ^{13}C analyses, and a Bruker Avance 300 MHz dual probe spectrometer for some ^{1}H analyses. Proton chemical shifts are reported in ppm (δ), relatively to residual $CHCl_3$ (δ 7.26 ppm). Multiplicities are reported as follows: singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), broad singlet (bs), broad doublet (bd), combinations of those or multiplet (m). Coupling constants values J are given in Hz. Carbon chemical shifts are reported in ppm (δ), relatively to the internal standard ($CDCl_3$, δ 77.16 ppm). ^{1}H and ^{13}C NMR signals were assigned mostly on the basis of DEPT and 2D-NMR (COSY, HMBC, HMQC) experiments, and comparison with similar compounds. The description of the NMR data was indicated in the following manner:

[238] Suffert, J., *J. Org. Chem.* **1989,** *54.*

^{1}H NMR (field MHz, solvent) δ (ppm) = chemical shift (multiplicity, coupling constant, integration value, attribution).

^{13}C NMR (field MHz, solvent) δ (ppm) = chemical shift (attribution).

I.1.2. Infrared spectrometry, mass spectrometry and melting points

Chemical ionization (CI) mass spectra were recorded on a Thermo Trace GC/DSQ II GC/MS mass spectrometer. High Resolution Mass Spectral analysis (HRMS) was performed using an Agilent 1200 RRLC HPLC chain and an Agilent 6520 Accurate mass QToF. Infrared spectra (IR) were recorded on a FT IR Thermo Nicollet ATR 380 Diamant Spectrometer. The melting points of the solid compounds were messured with a Büchi B-450 device. These three analyses are indicated in the following manner:

GCMS (ionization type): found mass [type of ion], or **HRMS** (ionization type): calculated for empirical formula [type of ion], found (Diff: in ppm). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = values of the significant peaks. **Mp** = value in °C.

EXPERIMENTAL DATA :CHAPTER II

I. Preparation of starting material **1a-c**

The syntheses of the compounds **1a** and **1c** were performed following published methods[225] that are also used to prepare the analog cycloheptene starting material **61a**, described in the experimental data of chapter IV. The methylation of free alcohol of **1a** to give **1b** is also performed using published method[142] and is not described herein (Figure 87).

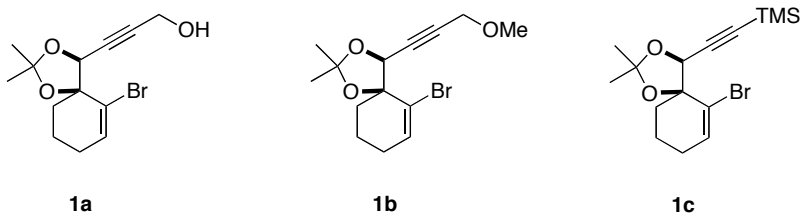
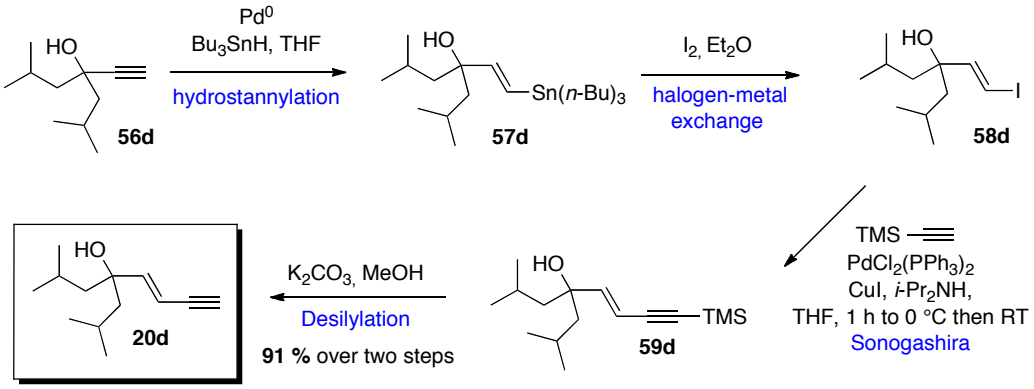


Figure 87 : Starting material 1a-c

II. Preparation of enynes **20d** and **20l-m**

II.1. Enyne 20d

The enyne **20d** was prepared according to the following Scheme 1:



Scheme 1 : Preparation of enyne 20d

The (*E*)-4-(2-iodovinyl)-2,6-dimethylheptan-4-ol **58d** was prepared from commercially available 4-ethynyl-2,6-dimethylheptan-4-ol **56d** by published methods.[119]

The silylated enyne **59d** was then synthesized from vinyl iodide **58d** according to **general procedure I**. The enyne **20d** was prepared from silylated enynes **59d** according to **general procedure II** (Scheme 1).

General procedure I :

To a solution of TMS-acetylene (1 equiv.) in anhydrous THF (0.13 M) was added at 0 °C a solution of vinyl iodide (1 equiv.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.03 equiv.), and CuI (0.1 equiv.) in anhydrous THF (0.8 M). Then diisopropylamine (12 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred 5 min at 0 °C and then 1 h at RT. The reaction was quenched with NH_4Cl and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic phases were washed with water, brine, dried over

[225] Blond, G.; Bour, C.; Salem, B.; Suffert, J., *Org. Lett.* **2008,** *10*.
[142] Charpenay, M.; Boudhar, A.; Siby, A.; Schigand, S.; Blond, G.; Suffert, J., *Adv. Synth. & Catal.* **2011,** *353*.
[119] C. Hulot, G. Blond, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*, 5046;

Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel to afford the corresponding silylated enyne.

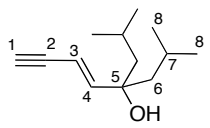
General procedure II :

The silylated enyne was dissolved in MeOH (0.2 M) and K_2CO_3 was added (1 equiv.). The reaction mixture was stirred 1 h at RT, quenched with NH_4Cl and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et_2O and the combined organic phases were washed with water, brine and then dried over Na_2SO_4. The solvent was removed under reduced pressure before purification.

Enyne 20d

The enyne **20d** was prepared following the **general procedures I** and **II** starting from a solution of TMS-acetylene (400 μL, 2.87 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (22 mL, 0.13 M), a solution of (*E*)-4-(2-iodovinyl)-2,6-dimethylheptan-4-ol **58d** (850 mg, 2.87 mmol, 1 equiv.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (60 mg, 0,09 mmol, 0.03 equiv), CuI (55 mg, 0,29 mmol, 0.1 equiv.) in THF (4 mL, 0.8 M), and diisopropylamine (5 mL, 34.4 mmol, 12 equiv.). The crude product was then directly deprotected with K_2CO_3 (400 mg, 2.87 mmol, 1 equiv.) in MeOH (15 mL, 0.2 M). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (treated with 5 % Et_3N) (elution: pentane/Et_2O = 9/1), to afford 509 mg of **20d** (91 % in two steps) as an orange oil.

(E)-4-isobutyl-2-methyloct-5-en-7-yn-4-ol



20d

$C_{13}H_{22}O$

MW : 194.31

orange oil

91 %

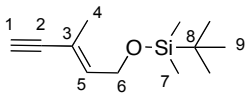
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.36 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H, H-4), 5.83 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H, H-3), 1.90-1.85 (m, 2 H, H-6), 1.75-1.64 (m, 8 H, H-6, H-7), 0.19 (s, 9 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.6 (C-4), 107.3 (C-3), 103.7 (C-2), 95.1 (C-1), 82.2 (C-5), 40.7 (2C, C-6 or C-7), 23.9 (2C, C-6 or C-7), 0.08 (C-8). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3371, 2959, 2359, 2141, 1437, 1407, 1249, 1059, 958, 837, 758, 638.

II.2. Enynes 20l-m

Enyne 20l

To a solution of freshly distilled (*E*)-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol **20k** (2.29 g, 23.8 mmol, 1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (150 mL, 0.16 M) was added imidazole (2.43 g, 35.7 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (291 mg, 2.38 mmol, 0.1 equiv.). The reaction was cooled at 0 °C and *tert*-butyl(chloro)dimethylsilane (5.37 g, 35.7 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was stirred 90 min at RT and quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 99/1). 535 mg (99 %) of **20l** were isolated as a yellow oil.

(E)-tert-butyldimethyl((3-methylpent-2-en-4-yn-1-yl)oxy)silane



20l

$C_{12}H_{22}OSi$

MW : 210.39

yellow oil

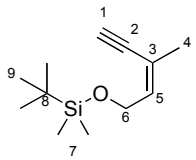
99%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.01 (td, ^3J = 6.1 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H, H-5), 4.25 (d, ^3J = 6.1 Hz, 2 H, H-6), 2.79 (s, 1 H, H-1), 1.80 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H, H-4), 0.90 (s, 9 H, H-9), 0.07 (s, 6 H, H-7). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.7 (C-5), 117.8 (C-3), 86.3 (C-2), 74.7 (C-1), 60.0 (C-6), 26.0 (C-9), 18.5 (C-8), 17.5 (C-4), -5.1 (C-7). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3315, 2955, 2929, 2857, 1472, 1463, 1373, 1254, 1105, 1062, 831, 774, 663, 637, 607.

Enyne 20m

To a solution of (*Z*)-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol (300 mg, 3.12 mmol, 1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (20 mL, 0.16 M) was added imidazole (319 mg, 4.68 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (38 mg, 0.31 mmol, 0.1 equiv.). The reaction was cooled at 0 °C and *tert*-butyl(chloro)dimethylsilane (705 mg, 4.68 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was stirred 90 min at RT and quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 99/1). 535 mg (82 %) of **20m** were isolated as a yellow oil.

(Z)-tert-butyldimethyl((3-methylpent-2-en-4-yn-1-yl)oxy)silane



20m

$C_{12}H_{22}OSi$

MW : 210.39

yellow oil

82 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.87 (t, ^3J = 6.2 Hz, 1 H, H-5), 4.39 (dd, ^3J = 6.2 Hz, ^5J = 1.1 Hz, 2 H, H-6), 3.15 (s, 1 H, H-1), 1.89 (d, ^4J = 1.1 Hz, 3 H, H-4), 0.92 (s, 9 H, H-9), 0.09 (s, 6 H, H-7). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.8 (C-5), 117.8 (C-3), 82.2 (C-2), 82.0 (C-1), 62.3 (C-6), 26.1 (C-9), 23.0 (C-4), 18.5 (C-8), -5.0 (C-7). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3310, 2955, 2929, 2857, 1472, 1463, 1253, 1105, 1057, 831, 774.

III. 4-*exo*-dig/Suzuki cascade reaction

General procedure III :

Starting material **1a** (50 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) was dissolved in DMF (2 mL, 0,08 M) in a 2-5 mL microwave vial. $Pd(PPh_3)_4$ (90 mg, 0.08 mmol, 0.05 equiv.), boronic acid (0.20 mmol, 1.2 equiv.), Na_2CO_3 (0.33 mL, 1 M in water, 0.33 mmol, 2 equiv.). The vial was sealed, the reaction mixture was

degased by argon bubbling and irradiated in the microwave. The layers were separated, the aqueous phase was extracted with AcOEt (3x) then the organic phase was washed with water (3x) and brine. The organic layer was then dried over Na_2SO_4 and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel.

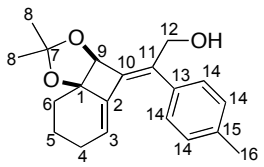
General procedure IV :

A solution of ethylmagnesium bromide (1 M in THF, 1.4 equiv.) was added dropwise to a solution of the terminal alkyne (1.3 equiv.) in anhydrous THF (0.18 M) in a sealed microwave vial, previously dried and put under argon. After 15 min at RT, triisopropylborate (1.3 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 2 h 30 min. The starting material **1b** or **1c** (50 mg, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (0.03 equiv.) and PPh_3 (0.06 equiv.) were dissolved in THF (0.13 M) and stirred 10 min at RT. This solution was slowly added to the reaction mixture *via canula*. The vial was irradiated in the microwave for 15 min at 110 °C. The reaction mixture was quenched with 6 mL of water. The aqueous layer was extracted with AcOEt, the organic phases were collected, washed with water and with a saturated solution of NaCl. The organic layer was then dried over $MgSO_4$ and the solvents were removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel.

Aromatic diene 26

The **general procedure III** was followed using *p*-tolylboronic acid (27 mg, 0.20 mmol, 1.2 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 10 min at 110 °C and after work up, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 7/3). The desired product **26** was isolated as a yellow oil (44 mg, 85 %).

(Z)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-2-(p-tolyl)ethanol*



26

$C_{20}H_{24}O_3$

MW : 312.40

yellow oil

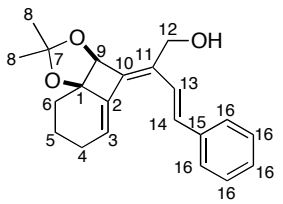
85 %

Rf = 0.46 (pentane/Et_2O = 6/4). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.26 (AB system, J_{AB} = 8.1 Hz, $\Delta\nu$ = 87.2 Hz, 4 H, H-14), 5.80 (t, ^3J = 3.6 Hz, 1 H, H-3), 5.08 (s, 1 H, H-9), 4.54 (AB system, J_{AB} = 13.8 Hz, $\Delta\nu$ = 26.2 Hz, 2 H, H-12), 2.34-1.60 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 2.34 (s, 3 H, H-16), 1.62 (s, 3 H, H-8), 1.48 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 141.6 (C-10), 137.7 (C-2), 137.4 (C-13), 135.9 (C-11), 135.1 (C-16), 129.2 (C-14), 127.4 (C-14), 123.1 (C-3), 114.4 (C-7), 86.1 (C-1), 81.9 (C-9), 64.1 (C-12), 29.8 (C-6), 29.3 (C-8), 28.6 (C-8), 25.6 (C-4), 21.4 (C-16), 18.8 (C-5) **GCMS** (CH_4) [M•$^-$] calculated 312.17, found 312.48.

Aromatic triene 27 and tricyclic compound 28

The **general procedure III** was followed using (*E*)-styrylboronic acid (30 mg, 0.20 mmol, 1.2 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 10 min at 110 °C and after work up, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 7/3 to 6/4). The aromatic triene **27** was isolated (18 mg, 34 %), along with a fraction with the tricyclic compound **28** (18 mg, 34 %), both as yellow oils.

(2Z,3E)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-4-phenylbut-3-en-1-ol*



27

$C_{21}H_{24}O_3$

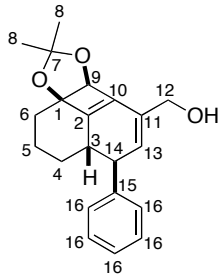
MW : 324.41

yellow oil

34 %

Rf = 0.35 (pentane/Et_2O = 6/4). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 7.44-7.21 (m, 5 H, H-16), 7.00 (d, ^{3}J = 16.5 Hz, 1 H, H-14), 6.75 (d, ^{3}J = 16.5 Hz, 1 H, H-13), 6.05 (t, ^{3}J = 3.6 Hz, 1 H, H-3), 5.06 (s, 1 H, H-9), 4.56 (sl, 2 H, H-12), 2.51-1.18 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.46 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 145.1 (C-10), 137.6 (C-2 or C-15), 137.3 (C-2 or C-15), 133.6 (C-11), 129.7 (C-3), 128.8 (C-16), 128.0 (C-16), 126.8 (C-16), 125.4 (C-14), 125.4 (C-13), 114.8 (C-7), 86.1 (C-1), 81.3 (C-9), 60.5 (C-12), 29.8 (C-6), 2915 (C-8), 28.5 (C-8), 26.1 (C-4), 18.9 (C-5). **GCMS** (CH_4) [M•$^-$] calculated 324.17, found 324.43.

((9S,9aS*)-5,5-dimethyl-9-phenyl-1,2,3,6a,9,9a-hexahydronaphtho[1',8':3,4,1]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl)methanol*



28

$C_{21}H_{24}O_3$

MW : 324.41

yellow oil

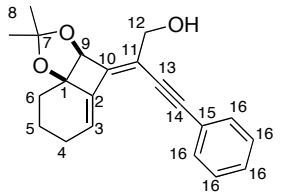
34 %

Rf = 0.25 (pentane/Et_2O = 6/4). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.35-7.17 (m, 5 H, H-16), 5.74 (d, ^{3}J = 2.3 Hz, 1 H, H-13), 4.93 (s, 1 H, H-9), 4.27 (sl, 2 H, H-12), 4.21 (dd, ^{3}J = 11.2 Hz, ^{3}J = 2.3 Hz, 1 H, H-14), 2.95-2.83 (m, 1 H, H-3), 2.21-1.25 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.45 (s, 3 H, H-8), 1.43 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.2 (C-10), 141.8 (C-2 or C-15), 138.9 (C-2 or C-15), 132.3 (C-11), 128.8 (C-16), 128.4 (C-16), 126.4 (C-13), 125.7 (C-16), 116.8 (C-7), 85.2 (C-9), 84.7 (C-1), 62.8 (C-12), 44.6 (C-14), 40.5 (C-3), 34.9 (C-6), 29.3 (C-8), 29.2 (C-8), 28.6 (C-4), 23.1 (C-5). **GCMS** (CH_4) [M•$^-$] calculated 324,17, found 324.48.

Aromatic dienyne 29a

The **general procedure III** was followed using 4,4,5,5-tetramethyl-2-(phenylethynyl)-1,3,2-dioxaborolane (46 mg, 0.20 mmol, 1.2 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 20 min at 110 °C and after work up, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 7/3). The aromatic dienyne **29a** was isolated (15 mg, 28 %) as a yellow oil.

(Z)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-4-phenylbut-3-yn-1-ol*



29a

$C_{21}H_{22}O_3$

MW : 322.40

yellow oil

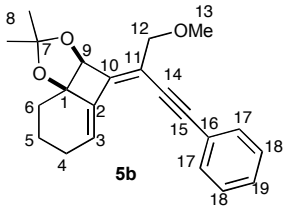
28 %

Rf = 0.22 (pentane/Et_2O = 6/4). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.45-7.26 (m, 5 H, H-16), 6.32 (t, ^3J = 3.7 Hz, 1 H, H-3), 5.03 (s, 1 H, H-9), 4.36 (AB system, J_{AB} = 15.6 Hz, $\Delta\nu$ = 6.1 Hz, 2 H, H-12), 2.57-1.55 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.54 (s, 3 H, H-8), 1.43 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 149.5 (C-10), 137.7 (C-2), 131.6 (C-16), 128.5 (C-16), 128.4 (C-16), 125.9 (C-3), 123.1 (C-15), 117.2 (C-11), 114.5 (C-7), 96.5 (C-14), 86.6 (C-1), 81.5 (C-9), 63.1 (C-12), 29.4 (C-6), 28.8 (C-8), 28.3 (C-8), 25.8 (C-4), 19.0 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3473, 3427, 2986, 2934, 2197, 1777, 1370, 1036, 755, 689. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{21}H_{22}O_3$ $[M+Na]^+$ 345.14612, found 345.14685 (Diff.: 2.12 ppm).

Aromatic dienyne 29b

The **general procedure IV** was followed using ethylmagnesium bromide (223 μL, 0.22 mmol, 1 M in THF, 1.4 equiv.), phenylacetylene (27 μL, 0.21 mmol, 1.3 equiv.) in anhydrous THF (1.2 mL, 0.18 M), triisopropylborate (48 μL, 0.21 mmol, 1.3 equiv.), **1b** (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4.8 μmol, 0.03 equiv.) and PPh_3 (3 mg, 0.01 mmol, 0.06 equiv.) in THF (1.2 mL, 0.13 M). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 9/1) and 48 mg (90 %) of the desired product **29b** was isolated as a yellow solid.

(3aS,8aR*,Z)-4-(1-methoxy-4-phenylbut-3-yn-2-ylidene)-2,2-dimethyl-4,6,7,8-tetrahydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole*



29b

$C_{22}H_{24}O_3$

MW : 336.42

yellow solid

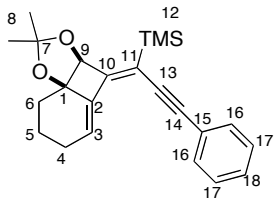
90 %

Rf = 0.40 (pentane/Et_2O = 9/1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.46-7.44 (m, 2 H, H-17), 7.33-7.30 (m, 3 H, H-18, H-19), 6.39 (t, ^3J = 3.9 Hz, 1 H, H-3), 4.97 (s, 1 H, H-9), 4.05 (AB system, J_{AB} = 11.6 Hz, $\Delta\nu$ = 50.3 Hz, 2 H, H-12), 3.43 (s, 3 H, H-13), 2.40 (td, ^2J = 20.0 Hz, ^3J = 3.6 Hz, 1 H, H-4a), 2.16-2.06 (m, 1 H, H-4b), 2.02-1.89 (m, 3 H, H-5, H-6a), 1.65-1.53 (m, 1 H, H-6b), 1.53 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151.7 (C-10), 138.3 (C-2), 131.8 (2C, C-17), 128.5 (2C, C-18), 128.4 (C-19), 126.7 (C-3), 114.7 (C-11), 114.4 (C-7), 96.1 (C-15), 87.9 (C-14), 86.5 (C-1), 81.6 (C-9), 71.1 (C-12), 58.4 (C-13), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.0 (C-4), 19.2 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2919, 1451, 1246, 1094, 1031, 761, 689. **HRMS** (FI+) calculated for $C_{22}H_{24}O_3$ $[M]^+$ 336.17254, found 336.17386 (Diff.: 3.92 ppm).

Aromatic dienyne 29c

The **general procedure IV** was followed using ethylmagnesium bromide (204 μL, 0.20 mmol, 1 M in THF, 1.4 equiv.), phenylacetylene (21 μL, 0.19 mmol, 1.3 equiv.) in anhydrous THF (1.2 mL, 0.18 M), triisopropylborate (44 μL, 0.19 mmol, 1.3 equiv.), **1c** (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4.4 μmol, 0.03 equiv.) and PPh_3 (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.06 equiv.) in THF (1.2 mL, 0.13 M). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 98/2) and 40 mg (77 %) of the desired product **29c** was isolated as a white solid.

((Z)-1-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-3-phenylprop-2-yn-1-yl)trimethylsilane*



29c

$C_{23}H_{28}O_2Si$

MW : 364.55

white solid

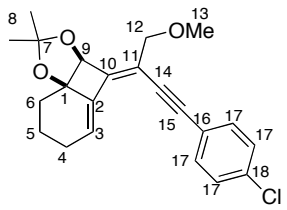
77 %

Rf = 0.24 (pentane/Et_2O = 98/2). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.42-7.40 (m, 2 H, H-17), 7.33-7.28 (m, 3 H, H-16, H-18), 6.47 (t, ^3J = 3.6 Hz, 1 H, H-3), 4.91 (s, 1 H, H-9), 2.48 (dt, ^2J = 20 Hz, ^3J = 4.4 Hz, 1 H, H-4a), 2.23-2.13 (m, 1 H, H-4b), 2.03-1.84 (m, 3 H, 5-H, H-6a), 1.65-1.58 (m, 1 H, H-6b), 1.54 (s, 3 H, H-8), 1.45 (s, 3 H, H-8), 0.31 (s, 9 H, H-12). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 161.3 (C-10), 140.8 (C-2), 131.5 (C-17), 128.4 (C-16), 127.9 (C-18), 126.0 (C-3), 124.5 (C-15), 119.1 (C-11), 114.1 (C-7), 99.1 (C-14), 91.0 (C-13), 86.2 (C-1), 83.2 (C-9), 29.6 (C-6), 29.3 (C-8), 28.7 (C-8), 25.9 (C-4), 19.3 (C-5), -1.1 (C-12). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2956, 1369, 1250, 836. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{23}H_{28}O_2Si$ $[M]^+$ 364.18586, found 364.18491 (Diff.: 2.59 ppm).

Aromatic dienyne 30b

The **general procedure IV** was followed using ethylmagnesium bromide (223 μL, 0.22 mmol, 1 M in THF, 1.4 equiv.), 1-chloro-4-etynylbenzene (28 mg, 0.21 mmol, 1.3 equiv.) in anhydrous THF (1.2 mL, 0.18 M), triisopropylborate (48 μL, 0.21 mmol, 1.3 equiv.), **1b** (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4.8 μmol, 0.03 equiv.) and PPh_3 (3 mg, 0.01 mmol, 0.06 equiv.) in THF (1.2 mL, 0.13 M) The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 9/1) and 26 mg (44 %) of the desired product **30b** was isolated as a yellow solid.

(3aS,8aR*,Z)-4-(4-(4-chlorophenyl)-1-methoxybut-3-yn-2-ylidene)-2,2-dimethyl-4,6,7,8-tetrahydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole*



30b

$C_{22}H_{23}ClO_3$

MW : 370.87

yellow solid

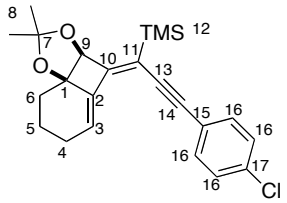
44 %

Rf = 0.31 (pentane/Et_2O = 9/1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.39-7.36 (m, 2 H, H-17), 7.30-7.28 (m, 2 H, H-17), 6.35 (t, ^3J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 4.96 (s, 1 H, H-9), 4.14 (AB system, J_{AB} = 11.6 Hz, $\Delta\nu$ = 48.6 Hz, 2 H, H-12), 2.43-2.50 (m, 1 H, H-4a), 2.23-2.13 (m, 1 H, H-4b), 2.03-1.88 (m, 3 H, H-5, H-6a), 1.65-1.60 (m, 1 H, H-6b), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 152.1 (C-10), 138.2 (C-2), 134.5 (C-16 or 18), 133.0 (C-17), 128.8 (C-17), 126.8 (C-3), 122.0 (C-16 or C-18), 114.5 (C-11), 114.4 (C-7), 94.9 (C-14), 88.6 (C-13), 86.4 (C-1), 81.6 (C-9), 71.0 (C-12), 58.4 (C-13), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 26.0 (C-4), 19.2 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2925, 2854, 1722, 1489, 1454, 1379, 1091, 906, 728.

Aromatic dienyne 30c

The **general procedure IV** was followed using ethylmagnesium bromide (204 µL, 0.20 mmol, 1 M in THF, 1.4 equiv.), 1-chloro-4-etynylbenzene (26 mg, 0.19 mmol, 1.3 equiv.) in anhydrous THF (1.2 mL, 0.18 M), triisopropylborate (44 µL, 0.19 mmol, 1.3 equiv.), **1c** (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4.4 µmol, 0.03 equiv.) and PPh_3 (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.06 equiv.) in THF (1.2 mL, 0.13 M). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 98/2) and 28 mg (52 %) of the desired product **30c** was isolated as a white solid.

((Z)-3-(4-chlorophenyl)-1-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)prop-2-yn-1-yl)trimethylsilane*



30c

$C_{23}H_{27}ClO_2Si$

MW : 399.00

white solid

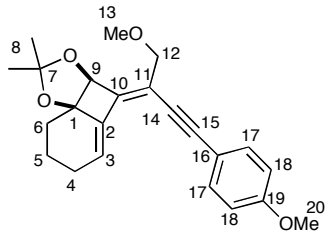
52 %

Rf = 0.48 (pentane/Et_2O = 98/2). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.33-7.26 (m, 4 H, H-16), 6.42 (t, ^3J = 3.9 Hz, 1 H, H-3), 4.89 (s, 1 H, H-9), 2.47 (td, ^2J = 20.8 Hz, ^3J = 3.9 Hz, 1 H, H-4a), 2.22-2.12 (m, 1 H, H-4b), 2.02-1.84 (m, 3 H, H-5, H-6a), 1.64-1.52 (m, 1 H, H-6b), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 3 H, H-8), 0.30 (s, 9 H, H-12). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 161.8 (C-10), 140.7 (C-2), 133.9 (C-15 or C-17), 132.7 (C-16), 128.8 (C-16), 126.2 (C-3), 123.0 (C-15 or C-17), 118.8 (C-11), 114.3 (C-7), 97.8 (C-14), 92.0 (C-13), 86.2 (C-1), 83.2 (C-9), 29.7 (C-6), 29.3 (C-8), 28.7 (C-8), 26.0 (C-4), 19.2 (C-5), -0.1 (C-12). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2918, 2171, 1650, 1487, 1381, 1089, 839, 515. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{23}H_{27}ClO_2Si$ $[M]^+$ 398.14688, found 398.14698 (Diff.: 0.24 ppm).

Aromatic dienyne 31b

The **general procedure IV** was followed using ethylmagnesium bromide (223 μL, 0.22 mmol, 1 M in THF, 1.4 equiv), 4-ethynylanisole (27 μL, 0.21 mmol, 1.3 equiv) in anhydrous THF (1.2 mL, 0.18 M), triisopropylborate (48 μL, 0.21 mmol, 1.3 equiv), **1b** (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4.8 μmol, 0.03 equiv) and PPh_3 (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.06 equiv) in THF (1.2 mL, 0.13 M). This compound was irradiated for 60 min in the microwave at 110 °C. The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 85/15) and the desired product **31b** was isolated as a yellow solid (17 mg, 28 %).

(3aS,8aR*,Z)-4-(1-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-2-ylidene)-2,2-dimethyl-4,6,7,8-tetrahydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole*



31b

$C_{23}H_{26}O_4$

MW : 366.45

yellow solid

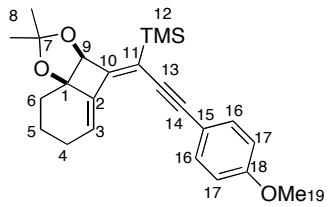
28 %

Rf = 0.13 (pentane/Et_2O = 9/1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.40-7.38 (m, 2 H, H-18), 6.85-6.83 (m, 2 H, H-17), 6.36 (t, ^3J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 4.96 (s, 1 H, H-9), 4.14 (AB system, J_{AB} = 11.6 Hz, $\Delta\nu$ = 49.5 Hz, 2 H, H-12), 3.81 (s, 3 H, H-20), 3.42 (s, 3 H, H-13), 2.50-2.42 (m, 1 H, H-4a), 2.21-2.15 (m, 1 H, H-4b), 2.02-1.04 (m, 3 H, H-5, H-6a), 1.64-1.60 (m, 1 H, H-6b), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 159.8 (C-10), 150.8 (C-19), 138.4 (C-2), 133.9 (C-18), 126.2 (C-3), 115.7 (C-16), 115.0 (C-11), 114.3 (C-7), 114.1 (C 17), 96.5 (C-15), 86.9 (C-14), 86.4 (C-1), 81.7 (C-9), 71.5 (C-12), 58.4 (C-13), 55.4 (C 20), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.0 (C-4), 19.2 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2916, 2849, 1603, 1509, 1457, 1368, 1247, 1093, 1034. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{23}H_{26}O_4$ $[M]^+$ 366.18311, found 366.18185 (Diff.: 1.26 ppm).

Aromatic dienyne 31c

The **general procedure IV** was followed using ethylmagnesium bromide (204 μL, 0.20 mmol, 1 M in THF, 1.4 equiv.), 4-ethynylanisole (25 μL, 0.19 mmol, 1.3 equiv.) in anhydrous THF (1.2 mL, 0.18 M), triisopropylborate (44 μL, 0.19 mmol, 1.3 equiv.), **1c** (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4.4 μmol, 0.03 equiv.) and PPh_3 (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.06 equiv.) in THF (1.2 mL, 0.13 M). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 95/5) and the desired product **31c** was isolated as a white solid (40 mg, 69 %).

((Z)-1-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)trimethylsilane*



31c

$C_{24}H_{30}O_3Si$

MW : 394.58

white solid

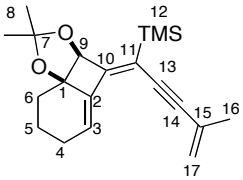
69 %

Rf = 0.13 (pentane/Et_2O = 98/2). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.34 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2 H, H-16), 6.84 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2 H, H-17), 6.44 (t, ^3J = 3.9 Hz, 1 H, H-3), 4.90 (s, 1 H, H-9), 3.81 (s, 3 H, H-19), 2.47 (td, ^2J = 20.0 Hz, ^3J = 3.9 Hz, 1 H, H-4a), 2.22-2.12 (m, 1 H, H-4b), 2.01-1.83 (m, 3 H, H-5, H-6a), 1.64-1.52 (m, 1 H, H-6b), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 3 H, H-8), 0.30 (s, 9 H, H-12). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 160.4 (C-18), 159.5 (C-10), 140.8 (C-2), 134.2 (C-16), 125.6 (C-3), 119.5 (C-11), 116.8 (C-15), 115.1 (C-17), 115.1 (C-7), 100.4 (C-14), 90.9 (C-13), 87.2 (C-1), 84.2 (C-9), 56.4 (C-19), 30.6 (C-6), 30.3 (C-8), 29.8 (C-8), 26.9 (C-4), 20.3 (C-5), -0.03 (C-12). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2916, 2849, 1603, 1509, 1248, 842. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{24}H_{30}O_3$ $[M]^+$ 394.19956, found 394.19841 (Diff.: 1.15 ppm).

Trienyne 34c

The **general procedure IV** was followed using ethylmagnesium bromide (204 μL, 0.20 mmol, 1 M in THF, 1.4 equiv.), but-1-en-3-yne (18 μL, 0.19 mmol, 1.3 equiv.) in anhydrous THF (1.2 mL, 0.18 M), triisopropylborate (44 μL, 0.19 mmol, 1.3 equiv.), **1c** (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (1 mg, 4.4 μmol, 0.03 equiv.) and PPh_3 (2.5 mg, 0.01 mmol, 0.06 equiv.) in THF (1.2 mL, 0.13 M). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 95/5) and the desired product **34c** was isolated as a white solid (35 mg, 72 %).

((Z)-1-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-4-methylpent-4-en-2-yn-1-yl)trimethylsilane*



34c

$C_{20}H_{28}O_2Si$

MW : 328.52

white solid

72 %

Rf = 0.33 (pentane/Et_2O = 9/1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.37 (t, ^3J = 3.9 Hz, 1 H, H-3), 5.23-5.22 (m, 1 H, H-17a), 5.20-5.19 (m, 1 H, H-17b), 4.85 (s, 1 H, H-9), 2.48-2.40 (m, 1 H, H-4a), 2.20-2.10 (m, 1 H, H-4b), 2.00-1.95 (m, 2 H, H-6a, H-5a), 1.93 (t, ^3J = 1.2 Hz, 3 H, H-16), 1.91-1.80 (m, 1 H, H-5b), 1.62-1.54 (m, 1 H, H-6b), 1.49 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8), 0.25 (s, 9 H, H-12). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 161.1 (C-10), 140.7 (C-2), 127.9 (C-15), 125.7 (C-3), 121.0 (C-17), 119.2 (C-11), 114.1 (C-7), 100.6 (C-14), 90.0 (C-13), 86.1 (C-1), 83.1 (C-9), 29.5 (C-6), 29.3 (C-8), 28.7 (C-8), 25.9 (C-4), 23.8 (C-16), 19.2 (C-5), -1.1 (C-12). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2937, 1370, 1247, 1194, 839, 736. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{20}H_{28}O_2Si$ $[M]^+$ 328.18586, found 328.18719 (Diff.: 4.08 ppm).

IV. 4-*exo*-dig/Sonogashira cascade reaction

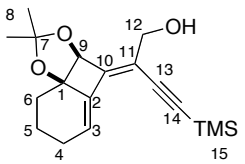
General procedure V :

In a 2-5 mL microwave vial were added the compound **1a** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), copper iodide (3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.), and PPh_3 (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in distilled diisopropylamine (3.5 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed under argon, freezed in liquid nitrogen and put under vacuum. The O_2 liberation proceeds when the temperature rises back to ambiant. The operation was repeated two times. Then, the alkyne (0.25 mmol, 1.5 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave at 100 °C. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography.

Silylated dienyne 17a

The **general procedure V** was followed using trimethylsilylacetylene (35 µL, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 8/2) and the desired product **17a** was isolated as a yellow oil (48 mg, 91 %).

(Z)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol*



17a

$C_{18}H_{26}O_3Si$

MW : 318.48

yellow oil

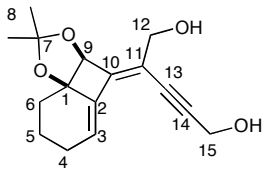
91 %

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6,26 (t, ^3J = 3.6 Hz, 1 H, H-3), 4.97 (s, 1 H, H-9), 4.32 (d, ^3J = 5.6 Hz, 2 H, H-12), 2.46-2.40 (m, 1 H, H-4a), 2.21-2.10 (m, 1 H, H-4b), 1.99 (td, ^2J = 12.4 Hz, ^3J = 3.2 Hz, 1 H, H-6a), 1.92-1.86 (m, 2 H, H-5), 1.59 (td, ^2J = 12.8 Hz, ^3J = 4.4 Hz, 1 H, H-6b), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8), 0.20 (s, 9 H, $SiMe_3$). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.4 (C-10), 137.5 (C-2), 126.1 (C-3), 117.2 (C-11), 114.7 (C-7), 102.5 (C-14), 102.1 (C-13), 86.7 (C-1), 81.6 (C-9), 63.2 (C-12), 29.5 (C-6), 28.8 (C-8), 28.4 (C-8), 25.9 (C-4), 19.1 (C-5), 0.1 (H-15). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3443, 2953, 2870, 2134, 1656, 1455, 1379, 1370, 1301, 1249, 1194, 1146, 1091, 1063, 1039, 999, 957, 915, 886, 840, 759, 698, 639, 530. **HRMS** (EI+) calculated for $C_{18}H_{26}O_3Si$ $[M]^+$ 318.16512, found 318.16432 (Diff.: 2.53 ppm).

Aliphatic dienyne 36

The **general procedure V** was followed prop-2-yn-1-ol (35 µL, 0.24 mmol, 1.5 equiv.). For this compound, the reaction mixture was irradiated for 60 min in the microwave. The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/AcOEt = 5/5) and the desired product **36** was isolated as a yellow oil (34 mg, 74%).

(Z)-4-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)pent-2-yne-1,5-diol*



36

$C_{16}H_{20}O_4$

MW : 276.33

yellow oil

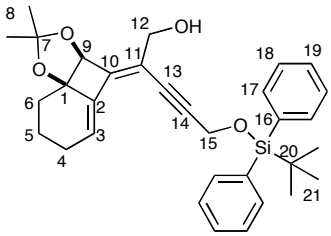
74 %

Rf = 0.33 (pentane/AcOEt = 4/6). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.27 (t, ^3J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 4.95 (s, 1 H, H-9), 4.43 (sl, 2 H, H-15), 4.26 (sl, 2 H, H-12) 2.43-1.25 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.51 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 149.9 (C-10), 137.4 (C-2), 126.1 (C-3), 116.3 (C-11), 114.6 (C-7), 94.6 (C-14), 86.6 (C-1), 83.0 (C-13), 81.4 (C-9), 62.8 (C-12), 51.6 (C-15), 29.5 (C-6), 28.8 (C-8), 28.4 (C-8), 25.8 (C-4), 19.0 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3417 (free OH), 2924 (CH_2), 2854 (CH_2), 2246 (triple bond). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{16}H_{20}O_4$ $[M+Na]^+$ 299.12538, found 299.12562 (Diff.: 0.81 ppm).

Aliphatic dienyne 37

The **general procedure V** was followed *tert*-butyldiphenyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane[239] (74 mg, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 75/25) and the desired product **37** was isolated as a yellow oil (68 mg, 80 %).

(Z)-5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)pent-3-yn-1-ol*



37

$C_{32}H_{38}O_4Si$

MW : 514.73

yellow oil

80 %

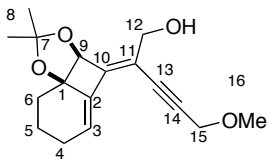
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.72-7.70 (m, 4 H, H-Ar), 7.44-7.36 (m, 6 H, H-17, H-18, H-19), 6.22 (t, ^3J = 3.7 Hz, 1 H, H-3), 4.97 (s, 1 H, H-9), 4.51 (s, 2 H, H-15), 4.19 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2 H, H-12), 2.45-1.57 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.51 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8), 1.06 (s, 9 H, H-21). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 149.5 (C-10), 137.4 (C-2), 135.8 (C-3), 133.2 (C-16), 130.0 (C-17 or C-18), 127.9 (C-17 or C-18), 125.8 (C-19), 116.6 (C-11), 114.6 (C-7), 94.9 (C-14), 86.7 (C-1), 82.4 (C-13), 81.6 (C-9), 63.2 (C-12), 53.4 (C-15), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.8 (3 C, C-21), 25.8 (C-4), 19.3 (C-20), 19.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3473, 3466, 3071, 2930, 2857, 2100, 1728, 1428, 1370, 1112, 1074, 702. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{32}H_{38}O_4Si$ $[M+Na]^+$ 537.24316, found 537.2497 (Diff.: 3.38 ppm).

[239] Toshima, K.; Ohta, K.; Ohashi, A.; Nakamura, T.; Nakata, M.; Tatsuta, K.; Matsumura, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1995,** *117.*

Aliphatic dienyne 38

The **general procedure V** was followed using 3-methoxy-1-propyne (21 μL, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 5/5) and the desired product **38** was isolated as a yellow oil (34 mg, 70 %).

(Z)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-5-methoxypent-3-yn-1-ol*



38

$C_{17}H_{22}O_4$

MW : 290.35

yellow oil

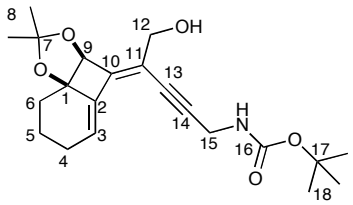
70 %

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.27 (t, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 4.99 (s, 1 H, H-9), 4.28 (sl, 4 H, H-12, H-15), 3.40 (s, 3 H, H-16), 2.46-1.54 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.1 (C-10), 137.4 (C-2), 125.9 (C-3), 116.4 (C-11), 114.7 (C-7), 92.2 (C-14), 86.7 (C-1), 83.6 (C-14), 81.5 (C-9), 63.3 (C-12), 60.6 (C-15), 57.8 (C-16), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 25.8 (C-4), 19.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3429 (free OH), 2114 (triple bond). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{17}H_{22}O_4$ [M+Na] 313.14103, found 313.14173 (Diff.: 2.23 ppm).

Aliphatic dienyne 39

The **general procedure V** was followed using *tert*-butyl prop-2-yn-1-ylcarbamate[240] (39 mg, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). This compound was irradiated for 60 min in the microwave at 100 °C. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (treated with 5% Et_3N) (elution: pentane/Et2O = 4/6), and the desired product **39** was isolated as a yellow oil (58 mg, 93 %).

tert-butyl-2-(((Z)-4-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-5-hydroxypent-2-yn-1-yl)amino)acetate*



39

$C_{21}H_{29}NO_5$

MW : 375.46

yellow oil

93 %

Rf = 0.46 (pentane/AcOEt = 5/5). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.24 (t, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 4.95 (s, 1 H, H-9), 4.78 (sl, 1 H, NH), 4.23 (AB system, J_{AB} = 14.2 Hz, $\Delta\nu$ = 8.2 Hz, 2 H, H-15), 4.08 (sl, 2 H, H-12), 2.42-1.57 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.50 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 9 H, H-19), 1.40 (s, 3H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.4 (C-16), 149.8 (C-10), 137.5 (C-2), 125.7 (C-3), 116.7 (C-11), 114.4 (C-7), 92.7 (C-14), 86.5 (C-1), 80.0 (C-17), 81.4 (C-9), 80.5 (C-13), 62.7 (C-12), 46.2 (C-15), 29.5 (C-6), 28.8 (C-8), 28.4 (C-18), 28.3 (C-8), 25.7 (C-4), 19.0 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3473, 3351, 2980,

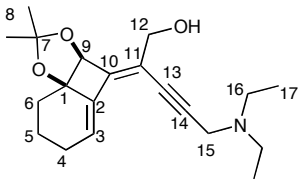
[240] Wu, J.; Fang, F.; Lu, W. Y.; Hou, J. L.; Li, C.; Wu, Z. Q.; Jiang, X. K.; Li, Z. T.; Yu, Y. H., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*.

2934, 2129, 1709, 1502, 1510, 1365, 1163, 735, 529. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{21}H_{29}NO_5$ $[M]^+$ 375.20457, found 375.20545 (Diff.: 2.35 ppm).

Aliphatic dienyne 40

The **general procedure V** was followed using 3-diethylamino-1-propyne (35 µL, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). This compound was irradiated for 60 min in the microwave at 100 °C. The crude product was purified by flash column chromatography over 5% Et_3N treated silica gel (elution: CH_2Cl_2/MeOH = 9/1) and the desired product **40** was isolated as a yellow oil (38 mg, 69 %).

(Z)-5-(diethylamino)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)pent-3-yn-1-ol*



40

$C_{20}H_{29}NO_3$

MW : 331.45

yellow oil

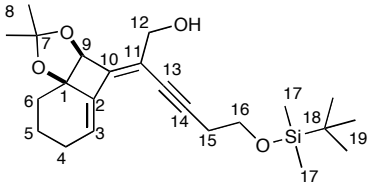
69 %

Rf = 0.33 (pentane/AcOEt = 5/5). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.21 (t, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 4.97 (s, 1 H, H-9), 4.25 (AB system, J_{AB} = 9.3 Hz, $\Delta\nu$ = 8.9 Hz, 2 H, H-12), 3.67 (s, 2 H, H-15), 2.62 (q, ^3J = 7.2 Hz, 4 H, H-16), 2.45-1.57 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.51 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8), 1.11 (t, ^3J = 7.2 Hz, 6 H, C-17). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 148.8 (C-10), 137.6 (C-2), 125.2 (C-3), 117.2 (C-11), 114.5 (C-7), 91.9 (C-14), 86.5 (C-1), 82.3 (C-13), 81.5 (C-9), 63.4 (C-12), 47.4 (C-16), 41.7 (C-15), 29.5 (C-6), 28.8 (C-8), 28.4 (C-8), 25.7 (C-4), 19.0 (C-5), 12.7 (C-17). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3336 (free OH), 2214 (triple bond). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{20}H_{29}NO_3$ [M+Na] 354.20396, found 354.20438 (Diff.: 1.18 ppm).

Aliphatic dienyne 41

The **general procedure V** was followed using (but-3-yn-1-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane[241] (46 mg, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 8/2) and the desired product **41** was isolated as a yellow oil (61 mg, 91 %).

(Z)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)hex-3-yn-1-ol*



41

$C_{23}H_{36}O_4Si$

MW : 404.62

yellow oil

91 %

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.23 (t, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 4.97 (s, 1 H, H-9), 4.24 (d, ^3J = 6.8 Hz, 2 H, H-12), 3.75 (t, ^3J = 7.0 Hz, 2 H, H-16), 2.60 (t, ^3J = 7.0 Hz, 2 H, H-15), 2.37-1.55 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.51 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8), 0.89 (s, 9 H, H-19), 0.06 (s, 6 H, H-17). **^{13}C NMR**

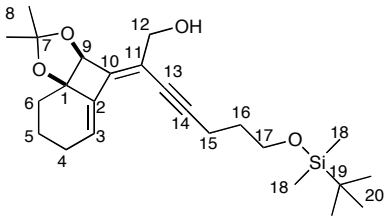
[241] Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Abboud, K. A., ibid.**2001,** *66*.

(100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 148.4 (C-10), 137.7 (C-2), 124.9 (C-3), 117.5 (C-11), 114.4 (C-7), 95.0 (C-14), 86.6 (C-1), 81.5 (C-9), 78.9 (C-13), 63.5 (C-12), 62.0 (C-16), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.1 (C-19), 25.7 (C-4), 24.3 (C-15), 19.1 (C-5), 18.4 (C-18), -5.06 (C-17) **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3473, 3423, 2930, 2587, 2114, 1690, 1471, 1381, 1253, 1096, 836, 777. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{23}H_{36}O_4Si$ [M+Na] 427.22751, found 427.22896 (Diff.: 3.41 ppm).

Aliphatic dienyne 42

The **general procedure V** was followed using *tert*-butyldimethyl(pent-4-yn-1-yloxy)silane[242] (50 mg, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 9/1 to 7/3) and the desired product **42** was isolated as a yellow oil (65 mg, 94 %).

(Z)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)hept-3-yn-1-ol*



42

$C_{24}H_{38}O_4Si$

MW : 418.64

yellow oil

94 %

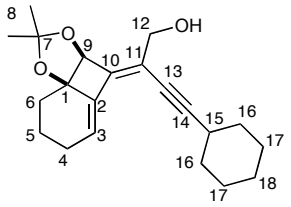
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.21 (t, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 4.97 (s, 1 H, H-9), 4.24 (d, ^3J = 7.6 Hz, 2 H, H-12), 3.70 (t, ^3J = 6.1 Hz, 2 H, H-17), 2.47 (t, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, H-16), 2.35-1.55 (m, 8 H, H-4, H-5, H-6, H-16), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8), 0.89 (s, 9 H, H-20), 0.03 (s, 6 H, H-18). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 148.0 (C-10), 137.8 (C-2), 124.6 (C-3), 117.8 (C-11), 114.4 (C-7), 97.9 (C-14), 86.6 (C-1), 81.6 (C-9), 78.0 (C-13), 63.6 (C-12), 61.7 (C-17), 31.9 (CH_2), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.1 (3C, C-20), 25.7 (C-4), 19.1 (C-5), 18.5 (C19), 16.4 (CH_2), –5.15 (2C, C–18). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3473, 3469, 2930, 2557, 2100, 1637, 1380, 1254, 1100, 835. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{24}H_{38}O_4Si$ [M+Na] 441.24316, found 441.24455 (Diff.: 3.16 ppm).

Aliphatic dienyne 43

The **general procedure V** was followed using cyclohexylacetylene (33 μL, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). This compound was irradiated for 60 min in the microwave at 100 °C. The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 8/2) and the desired product **43** was isolated as a yellow oil (37 mg, 68 %).

[242] Bull, J. A.; Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.* **2010,** *132.*

(Z)-4-cyclohexyl-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)but-3-yn-1-ol*



43

$C_{20}H_{29}NO_3$

MW : 331.45

yellow oil

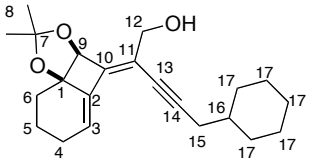
68 %

Rf = 0.42 (pentane/Et_2O = 65/35). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.21 (t, ^{3}J = 3.6 Hz, 1 H, H-3), 4.96 (s, 1 H, H-9), 4.23 (sl, 2 H, H-12), 2.55 (m, 1 H, H-15), 2.44-2.1.25 (m, 16 H, H-4, H-5, H-6, H-16, H-17, H-18), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 147.7 (C-10), 137.7 (C-2), 124.6 (C-3), 118.0 (C-11), 114.5 (C-7), 102.6 (C-14), 86.6 (C-1), 81.5 (C-9), 77.7 (C-13), 63.7 (C-12), 32.9 (C-16), 32.8 (C-16), 30.3 (C-15), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 26.0 (C-18), 25.8 (C-4), 25.1 (C-17), 19.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3473, 3468, 2929, 2853, 2204, 1657, 1449, 1369, 1192, 1036, 732. **HRMS** (ESI, 200 eV) calculated for $C_{21}H_{28}O_3$ $[M]^+$ 328.20384, found: 328.20434 (Diff.: 1.52 ppm).

Aliphatic dienyne 44

The **general procedure V** was followed using 3-cyclohexyl-1-propyne (36 μL, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/AcOEt = 9/1) and the desired product **44** was isolated as a yellow oil (48 mg, 85 %).

(Z)-5-cyclohexyl-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)pent-3-yn-1-ol*



44

$C_{22}H_{30}O_3$

MW : 342.47

yellow oil

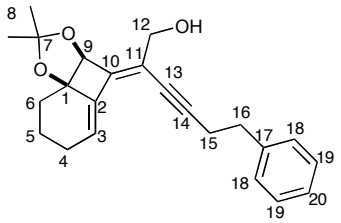
85 %

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ (ppm) = 6.20 (t, ^{3}J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 4.96 (s, 1 H, H-9), 4.24 (d, ^{3}J = 5.7 Hz, 2 H, H-12), 2.33-0.94 (m, 17 H, H-4, H-5, H-6, H-16, H-17, H-18, H-19), 2.28 (d, ^{3}J = 6.9 Hz, 2 H, H-15), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 147.8 (C-10), 137.7 (C-2), 124.7 (C-3), 118.0 (C-11), 114.5 (C-7), 97.5 (C-14), 86.6 (C-1), 81.5 (C-9), 78.7 (C-13), 63.7 (C-12), 37.6 (C-16), 32.9 (C-15), 29.6 (C-17), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 27.8 (C-17), 26.4 (C-17), 26.2 (C-17), 25.8 (C-17), 19.1 (C-5) . **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3473, 2923, 2209. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{22}H_{30}O_3$ [M+Na] 365.20872, found 365.20953 (Diff.: 2.22 ppm).

Aliphatic dienyne 45

The **general procedure V** was followed using 4-phenyl-1-butyne (35 μL, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 7/3) and the desired product **45** was isolated as a yellow oil (47 mg, 81 %).

(Z)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-6-phenylhex-3-yn-1-ol*



45

$C_{23}H_{26}O_3$

MW : 350.45

yellow oil

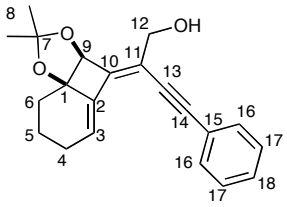
81 %

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *δ (*ppm) = 7.33-7.19 (m, 5 H, H-18, H-19, H-20), 5.98 (t, ^3J = 3.9 Hz, 1 H, H-3), 4.95 (s, 1 H, H-9), 4.21 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2 H, H-12), 2.79 (dt, ^2J = 50.2 Hz, ^3J = 7.2 Hz, 4 H, H-15, H-16), 2.38-1.43 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.51 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) = 148.3 (C-10), 140.5 (C-17), 137.6 (C-2), 128.6 (2C, C-18), 128.5 (2C, C-19), 126.5 (C-20), 125.0 (C-3), 117.5 (C-11), 114.4 (C-7), 97.2 (C-14), 86.6 (C-1), 81.5 (C-9), 78.7 (C-13), 63.4 (C-12), 35.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.9; (C-8), 28.5 (C-8); 25.8 (CH_2), 21.9 (CH_2), 19.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3467, 3027, 2214. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{23}H_{26}O_3$ [M+Na] 373.17742; found 373.17858 (Diff.: 3.12 ppm).

Aromatic dienyne 29a

The **general procedure V** was followed phenylacetylene (27 μL, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash column (elution: pentane/Et_2O = 7/3) and the desired product **29a** was isolated as a yellow oil (45 mg, 84 %).

(Z)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-4-phenylbut-3-yn-1-ol*



29a

$C_{21}H_{22}O_3$

MW : 322.40

yellow oil

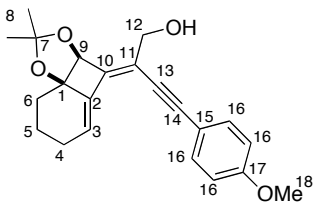
84 %

Analytical data : See page 223

dienyne 46

The **general procedure V** was followed using 4-ethynylanisole (32 μL, 0.25 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 6/4) and the desired product **46** was isolated as a yellow oil (52 mg, 88 %).

(Z)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-1-ol*



46

$C_{22}H_{24}O_4$

MW : 352.42

yellow oil

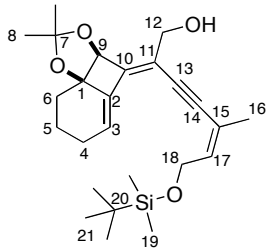
88 %

Rf = 0.18 (pentane/Et_2O = 6/4). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.38-7.36 (m, 4 H, H-18), 6.30 (t, ^3J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 5.03 (s, 1 H, H-9), 4.35 (sl, 2 H, H-12), 3.81 (s, 3 H, H-18), 2.46-1.58 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.55 (s, 3 H, H-8), 1.43 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 159.9 (C-17), 148.7 (C-10), 137.8 (C-2), 133.2 (C-16), 125.5 (C-3), 117.5 (C-11), 115.4 (C-15), 114.6 (C-7), 114.2 (C-16), 96.8 (C-1), 86.7 (C-14), 85.7 (C-13), 81.6 (C-9), 63.4 (C-12), 55.4 (C-18), 29.56 (C-8), 28.9 (C-8), 28.5 (C-6), 25.9 (C-4), 19.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3473, 3452, 2933, 2192, 1737, 1602, 1509, 1249, 1035, 832. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{22}H_{24}O_4$ [M+Na] 375.15668, found 375.15762 (Diff.: 2.51 ppm).

Trienyne 47

The **general procedure V** was followed (*Z*)-*tert*-butyldimethyl((3-methylpent-2-en-4-yn-1-yl)oxy)silane **37** (53 mg, 0.24 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/AcOEt = 9/1) and the desired product **47** was isolated as a yellow oil (57 mg, 79 %).

(2Z,5Z)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-5-methylhept-5-en-3-yn-1-ol*



47

$C_{25}H_{38}O_4Si$

430.65

yellow oil

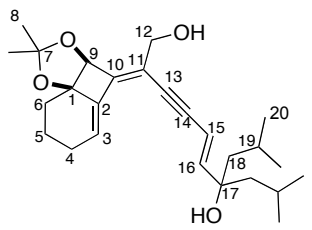
79 %

Rf = 0.21 (pentane/AcOEt = 9/1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.23 (t, ^3J = 3.6 Hz, 1 H, H-3), 5.80 (td, ^3J = 6.4 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-17), 5.00 (s, 1 H, H-9), 4.36 (dd, ^2J= 12.8 Hz, ^3J= 6.4 Hz, 2 H, H-18), 4.29 (sl, 2 H, H-12), 2.43-1.25 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.90 (s, 3 H, H-16), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8), 0.88 (s, 9 H, H-21), 0.06 (s, 6 H, H-19). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 149.1 (C-10), 137.7 (C-2), 137.4 (C-17), 125.4 (C-3), 118.8 (C-15), 117.2 (C-11), 114.7 (C-7), 95.1 (C-14), 91.5 (C-13), 86.7 (C-1), 81.6 (C-9); 63.6 (C-12), 62.5 (C-18), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.1 (C-21), 25.9 (C-4), 23.2 (C-16), 19.1 (C-5), 18.5 (C-20), −5.0 (C-19) **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3473, 3458, 2930, 2856, 2124, 1654, 1038, 834, 736. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{25}H_{38}O_4Si$ $[M]^+$ 430.25394, found 430.25509 (Diff.: 2.67 ppm)

Trienyne 48

The **general procedure V** was followed using (*E*)-4-isobutyl-2-methyloct-5-en-7-yn-4-ol **34** (49 mg, 0.24 mmol, 1.5 equiv.). For this compound, the reaction mixture was irradiated for 60 min in the microwave. The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/AcOEt = 8/2) and the desired product **48** was isolated as an orange oil (57 mg, 83 %).

(2Z,5Z)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-7-isobutyl-9-methyldec-5-en-3-yne-1,7-diol*



48

$C_{26}H_{38}O_4$

MW : 414.58

orange oil

83 %

Rf = 0.34 (pentane/Et_2O = 7/3). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.22 (t, ^3J = 3.6 Hz, 1 H, H-3), 6.11 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1 H, H-16), 5.92 (d, ^3J = 16 Hz, 1 H, H-15), 4.98 (s, 1 H, H-9), 4.27 (sl, 2 H, H-12), 2.44-2.38 (m, 1 H, H-4a), 2.20-2.09 (m, 1 H, H-4b), 2.00-1.86 (m, 3 H, H-5, H-6b), 1.73-1.69 (m, 2 H, H-19), 1.62-1.56 (m, 1 H, H-6b), 1.51 (s, 3 H, H-8), 1.45 (d, ^3J = 4 Hz, 2 H, H-18), 1.43 (d, ^3J = 1.6 Hz, 2 H, H-18), 1.41 (s, 3 H, H-8), 0.93 (d, ^3J = 6.8 Hz, 6 H, H-20), 0.91 (d, ^3J = 6.8 Hz, 6H, H-20). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.3 (C-16), 149.0 (C-10), 137.8 (C-2), 125.5 (C-3), 117.6 (C-11), 114.6 (C-7), 107.7 (C-15), 95.6 (C-14), 87.1 (C-13), 86.6 (C-1), 81.6 (C-9), 77.0 (C-17), 63.2 (C-12), 51.2 (C-18), 51.1 (C-18), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 25.8 (C-4), 24.8 (C-20), 24.7 (C-20), 24.6 (C-20), 24.1 (C-19), 19.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 2953, 1381, 905, 725. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{26}H_{38}O_4$ $[M]^+$ 414.27701, found 414.27736 (Diff.: 0.85 ppm).

EXPERIMENTAL CHAPTER III

I. Preparation of enynes **20**

I.1. Enynes 20a-c bearing a tertiary alcohol

Enynes **20a-c** were prepared by the same procedure as **20d** (Scheme 1,).

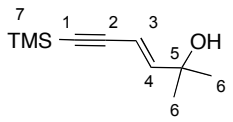
The vinyl iodides **58a-c** were prepared from commercially available propargylic alcohols **56a-c** by published methods: (*E*)-4-iodo-2-methylbut-3-en-2-ol **58a**, (*E*)-3-iodo-1-cyclohexylpent-2-en-1-ol **58b**, (*E*)-3-iodo-1-cyclopentylpent-2-en-1-ol **58c**.[119]

The silylated enynes **59a-c** were then synthesized from vinyl iodides **58a-d** according to **general procedure I**. The enynes **20a-c** were prepared from silylated enynes **59a-c** according to **general procedure II** (Scheme 1).

Silylated enyne 59a

The silylated enyne **59a** was prepared following **general procedure I**, starting from a solution of TMS-acetylene (200 μL, 1.41 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (11.0 mL, 0.13 M), a solution of (*E*)-4-(2-iodovinyl)-2,6-dimethylheptan-4-ol **58a** (300 mg, 1.41 mmol, 1 equiv.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (30 mg, 0.04 mmol, 0.03 equiv), CuI (27 mg, 0,14 mmol, 0.1 equiv.) in THF (2.0 mL, 0.8 M), and diisopropylamine (2.4 mL, 17.0 mmol, 12 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 8/2), to afford 254.5 mg (99 %) of **59a** as an orange oil.

(E)-2-methyl-6-(trimethylsilyl)hex-3-en-5-yn-2-ol



59a

$C_{10}H_{18}OSi$

MW : 182.33

orange oil

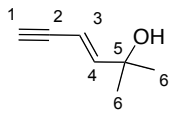
99 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.30 (d, ^3J = 16.1 Hz, 1 H, H-4), 5.73 (d, ^3J = 16.1 Hz, 1 H, H-3), 1.30 (s, 6 H, H-6), 0.17 (s, 9 H, H-7). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151.8 (C-4), 107.0 (C-3), 103.5 (C-2), 95.1 (C-1), 71.1 (C-5), 29.5 (2C, C-6), 0.04 (C-7).

[119] C. Hulot, G. Blond, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008,** *130*, 5046.

Enyne 20a

(E)-4-iodo-2-methylbut-3-en-2-ol



20a

$C_7H_{10}O$

MW : 110.15

orange oil

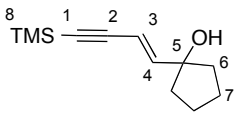
65 %

The enyne **20a** was then prepared according to the **general procedure II**, starting from the silylated enyne **59a** (254.5 mg, 1.40 mmol, 1 equiv.) in MeOH (7.0 mL, 0.2 M) and K_2CO_3 (193 mg, 1.40 mmol, 1 equiv.). The product was unstable on silica gel, even traited with Et_3N (5 %), so the crude product was purified by a treatment with activated carbon and filtrated over celite to afford 101 mg of **20a** (65 % in two steps) as an orange oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.30 (d, ^3J = 16.4 Hz, 1 H, H-4), 5.65 (dd, ^3J = 16.4 Hz, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, H-3), 2.84 (d, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, H-1), 1.27 (s, 6 H, H-6), **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 152.5 (C-4), 105.7 (C-3), 82.0 (C-2), 77.7 (C-1), 70.8 (C-5), 29.2 (2C, C-6). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3393, 2967, 2927, 2856, 2360, 2342, 1717, 1459, 1363, 1262, 1121, 956, 907, 729, 647, 541.). **GCMS** (CI-NH_4, positive ion): 220.05 [$2M^+$].

Silylated enyne 59b

(E)-1-(4-(trimethylsilyl)but-1-en-3-yn-1-yl)cyclopentanol



59b

$C_{12}H_{20}OSi$

MW : 208.37

orange solid

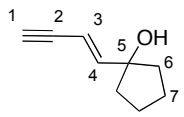
99 %

The silylated enyne **59c** was prepared following the **general procedure I** starting from a solution of TMS-acetylene (2.03 mL, 19.9 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (130 mL, 0.13 M), a solution of (*E*)-3-iodo-1-cyclopentylpent-2-en-1-ol **58b** (4.73 g, 19.9 mmol, 1 equiv.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (418 mg, 0.6 mmol, 0.03 equiv.), CuI (378 mg, 1.99 mmol, 0.1 equiv.) in THF (25 mL, 0.8 mL), and diisopropylamine (34 mL, 238 mmol, 12 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 9/1 to 7/3), to afford 4.1 g (99 %) of **59c** as an orange solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.36 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H, H-4), 5.83 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H, H-3), 1.90-1.85 (m, 2 H, H-6), 1.75-1.64 (m, 8 H, H-6, H-7), 0.19 (s, 9 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.6 (C-4), 107.3 (C-3), 103.7 (C-2), 95.1 (C-1), 82.2 (C-5), 40.7 (2C, C-6 or C-7), 23.9 (2C, C-6 or C-7), 0.08 (C-8). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3371, 2959, 2359, 2141, 1437, 1407, 1249, 1059, 958, 837, 758, 638.

Enyne 20b

(E)-1-(but-1-en-3-yn-1-yl)cyclopentanol



20b

$C_9H_{12}O$

136.19

yellow oil

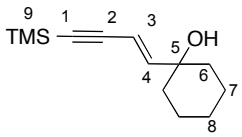
84 %

The enyne **20b** was then prepared according to the **general procedure II**, starting from the silylated enyne **59b** (4.10 g, 19.7 mmol, 1 equiv.) in MeOH (98 mL, 0.2 M) and K_2CO_3 (2.72 g, 19.7 mmol, 1 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 9/1 to 8/2), to afford 2.25 g (84 %) of **20b** as a yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.38 (d, ^3J = 16.1 Hz, ^5J = 0.4 Hz, 1 H, H-4), 5.78 (dd, ^3J = 16.1 Hz, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, H-3), 2.88 (d, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, H-1), 1.90-1.65 (m, 8 H, H-6, H-7). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151.3 (C-4), 106.2 (C-3), 82.2 (C-2 or C-5), 82.1 (C-5 or C-2), 77.7 (C-1), 40.7 (2C, C-6 or C-7), 23.9 (2C, C-6 or C-7). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3293, 2960, 2874, 2359, 2341, 2101, 1438, 1268, 1225, 1039, 960, 630.

Silylated enyne 59c

(E)-trimethyl(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)silane



59c

$C_{13}H_{22}OSi$

MW : 222.40

orange solid

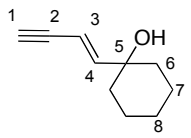
87 %

The silylated enyne **59c** was prepared following the **general procedure I** starting from a solution of TMS-acetylene (1.13 mL, 7.93 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (61 mL, 0.13 M), a solution of (*E*)-3-iodo-1-cyclohexylpent-2-en-1-ol **58c** (2.00 g, 7.93 mmol, 1 equiv.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (167 mg, 0.24 mmol, 0.03 equiv.), CuI (151 mg, 0.79 mmol, 0.1 equiv.) in THF (10 mL, 0.8 mL), and diisopropylamine (13.4 mL, 95.2 mmol, 12 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 9/1), to afford 1.53 g (87 %) of **59c** as an orange solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.33 (d, ^3J = 16.6 Hz, 1 H, H-4), 5.80 (d, ^3J = 16.6 Hz, 1 H, H-3), 1.66-1.27 (m, 10 H, H-6, H-7, H-8), 0.19 (s, 9 H, H-9). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151.8 (C-4), 107.6 (C-3), 103.8 (C-2), 95.1 (C-1), 72.0 (C-5), 37.7 (C-6), 25.5 (C-7), 22.0 (C-8), 0.1 (C-9). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3283, 2933, 2856, 2151, 1248, 955, 837, 758, 646.

Enyne 20c

(E)-1-(but-1-en-3-yn-1-yl)cyclohexanol



20c

$C_{10}H_{14}O$

MW : 150.22

white solid

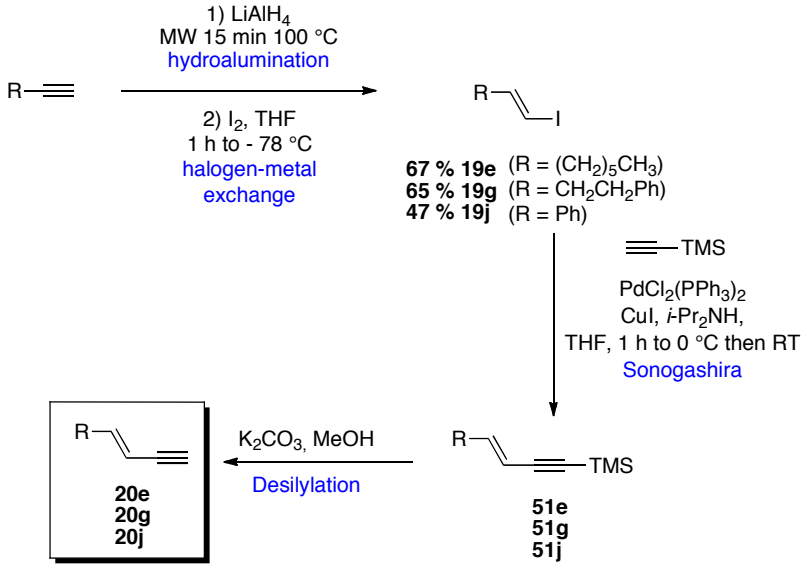
87 %

The enyne **20c** was then prepared according to the **general procedure II**, starting from the silylated enyne **59c** (1.53 g, 6.96 mmol, 1 equiv.) in MeOH (35 mL, 0.2 M) and K_2CO_3 (961 mg, 6.96 mmol, 1 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 9/1), to afford 910 mg (87 %) of **20c** as a white solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.35 (d, ^3J = 16.1 Hz, 1 H, H-4), 5.74 (dd, ^3J = 16.1 Hz, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, H-3), 2.87 (d, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, H-1), 1.66-1.24 (m, 10 H, H-6, H-7, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 152.5 (C-4), 106.4 (C-3), 82.3 (C-2), 77.8 (C-1), 71.9 (C-5), 37.6 (C-6), 25.4 (C-7), 21.9 (C-8). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3279, 2331, 2854, 2359, 2101, 1448, 1265, 1172, 981, 957, 630. **Mp** = 45.8-46.3 °C.

I.2. Enynes 20e-h and 20j

The enyne 2-methyl-1-buten-3-yne **20f** and ethynylcyclohexene **20h** are commercially available.



Scheme 2 : Preparation of enynes 20e, 20g, 20j

The (*E*)-1-iodooct-1-ene **19e** was prepared by published methods.[Erreur ! Signet non défini.] The vinyl iodides **19g** and **19j** were prepared following the **general procedure VI** (Scheme 2).

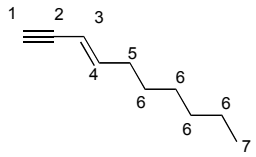
The silylated enynes **51e**, **51g** and **51j** were then synthesized using **general procedure I** starting from the vinyl iodides **19e**, **19g** and **19j** and the corresponding enynes **20e**, **20g** and **20j** were prepared following the **general procedure II**.

General procedure VI :

In a dry microwave vial were added under argon the alkyne (1 equiv.). DIBAL-H (1.1 equiv., 1.0 M in heptane) was added dropwise under argon at 0 °C. The reaction mixture was stirred 30 min at RT and then irradiated in the microwave for 14 min at 100 °C. The reaction mixture was transferred into a flask *via canula*, rinced with heptane and concentrated under reduced pressure. The reaction mixture was then dissolved in anhydrous THF (1.3 M) at 0 °C under argon. A solution of I_2 (1.06 equiv.) in anhydrous THF (2.7 M) was then added dropwise at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then poured in a 10 % aqueous solution of HCl at 0 °C. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with pentane. The organic phases were combined and washed with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$, NaOH (aqueous solution, 1.0 M), water and brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane).

Enyne 20e

(E)-dec-3-en-1-yne



20e

$C_{10}H_{16}$

MW : 136.23

yellow oil

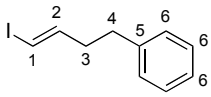
92 %

The enyne **20e** was prepared following the **general procedures I** and **II** starting from a solution of TMS-acetylene (110 μL, 0.80 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (6.2 mL, 0.13 M), a solution of (*E*)-4-(2-iodovinyl)-2,6-dimethylheptan-4-ol **19e** (190 mg, 0.80 mmol, 1 equiv.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (17 mg, 0,02 mmol, 0.03 equiv), CuI (15 mg, 0,08 mmol, 0.1 equiv.) in THF (1.0 mL, 0.8 M), and diisopropylamine (1.35 mL, 9.6 mmol, 12 equiv.). The crude product was then directly deprotected with K_2CO_3 (111 mg, 0.8 mmol, 1 equiv.) in MeOH (4.9 mL, 0.2 M). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane), to afford 100 mg of **20e** (92 % in two steps) as a yellow oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.25 (dt, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 6.9 Hz, 1 H, H-4), 5.45 (dt, ^3J = 15.8 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, H-3), 2.77 (dd, ^4J = 2.0 Hz, ^5J = 0.4 Hz, 1 H, H-1), 2.17-2.08 (m, 2 H, H-5), 1.43-1.24 (m, 8 H, H-6), 0.88 (t, ^3J = 7.0 Hz, 3 H, H-7). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 147.1 (C-4), 143.5 (C-3), 108.6 (C-2), 82.8 (C-1), 75.6 (C-5), 33.2 (C-6), 33.1 (C-6), 28.9 (C-6), 28.7 (C-6), 22.7 (C-6), 14.2 (C-7). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3315, 2926, 2856, 2360, 1733, 1458, 1250, 954, 850, 635.

Vinyl iodide 19g

(E)-(4-iodobut-3-en-1-yl)benzene



19g

$C_{10}H_{11}I$

258.10

colorless oil

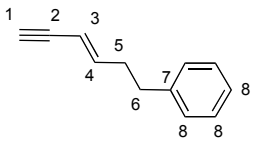
65 %

The vinyl iodide **19g** was prepared following the **general procedure VI** starting from the 4-phenyl-1-butyne (2 mL, 14.2 mmol, 1 equiv.) and DIBAL-H (15.7 mL, 15.7 mmol, 1.1 equiv., 1.0 M in heptane). The reaction mixture was then dissolved in anhydrous THF (11 mL, 1.3 M) and the iodation proceeded using a solution of I_2 (3.82 g, 15.1 mmol, 1.06 equiv.) in anhydrous THF (5.5 mL, 2.7 M). After the work up, the crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane). 2.40 g (65 %) of **19g** were isolated as a transparent oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.33-7.16 (m, 5 H, H-6), 6.56 (dt, ^3J = 14.3 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, H-2), 6.03 (dt, ^3J = 14.3 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1 H, H-1), 2.72 (t, ^3J = 7.9 Hz, 2 H, H-4), 2.37 (m, 2 H, H-3). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 145.6 (C-2), 140.9 (C-5), 128.5 (C-6), 128.4 (C-6), 126.2 (C-6), 75.5 (C-1), 37.8 (C-3), 34.9 (C-4).

Enyne 20g

(E)-hex-3-en-5-yn-1-ylbenzene



20g

$C_{12}H_{12}$

156.22

orange oil

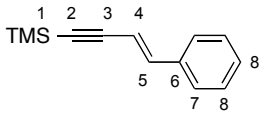
87 %

The enyne **20g** was prepared following the **general procedure I** and **II** starting from a solution of TMS-acetylene (1.05 mL, 7.35 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (57 mL, 0.13 M), a solution of **19g** (1.90 g, 7.35 mmol, 1 equiv.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (155 mg, 0.22 mmol, 0.03 equiv.), CuI (140 mg, 0.74 mmol, 0.1 equiv.) in THF (9.2 mL, 0.8 M), and diisopropylamine (12.5 mL, 88.2 mmol, 12 equiv.). The crude product was directly deprotected, starting from the TMS protected enyne **51g** (1.98 g, 7.35 mmol, 1 equiv.) in MeOH (37 mL, 0.2 M) and K_2CO_3 (1.02 g, 7.35 mmol, 1 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane), to afford 999 mg (87 % over 2 steps) of **20g** as an orange oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.31-7.17 (m, 5 H, H-8), 6.29 (dt, ^3J = 16.0 Hz, ^3J = 7.4 Hz, 1 H, H-4), 5.50 (dtd, ^3J = 16.0 Hz, ^4J = 1.8 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-3), 2.79 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-1), 2.70 (t, 7.4 Hz, 2 H, H-6), 2.41 (dtd, ^3J = 7.4 Hz, ^3J = 7.4 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 2 H, H-5). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 145.7 (C-4), 141.2 (C-7), 128.6 (C-8), 128.5 (C-8), 126.2 (C-8), 109.4 (C-3), 82.5 (C-2), 76.1 (C-1), 35.1 (C-6), 34.7 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3289, 3026, 2926, 2360, 2103, 1602, 1496, 1453, 1249, 1085, 1030, 958, 841, 746, 697, 606.

Silylated enyne 51j

(E)-trimethyl(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)silane



51j

$C_{13}H_{16}Si$

MW : 200.35

yellow oil

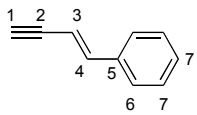
87 %

The silylated enyne **51j** was prepared following the **general procedure I** starting from a solution of TMS-acetylene (470 µL, 3.33 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (26 mL, 0.13 M), a solution of (*E*)-(4-iodobut-1-en-3-yn-1-yl)benzene[243] **19g** (766 mg, 3.33 mmol, 1 equiv.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (70 mg, 0.10 mmol, 0.03 equiv.), CuI (63 mg, 0.33 mmol, 0.1 equiv.) in THF (4.2 mL, 0.8 M), and diisopropylamine (5.7 mL, 40 mmol, 12 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane), to afford 580 mg (87 %) of **51j** as a yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.28-7.18 (m, 5 H, H-7, H-8), 6.91 (d, ^3J = 16.4 Hz, 1 H, H-4), 6.08 (d, ^3J = 16.4 Hz, 1 H, H-5), 0.14 (s, 9 H, H-1). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 142.5 (C-4), 136.3 (C-6), 128.9 (C-8), 128.8 (C-8), 126.4 (C-7), 108.2 (C-5), 104.6 (C-3), 97.0 (C-2), 0.12 (C-1).

Enyne 20j

(E)-but-1-en-3-yn-1-ylbenzene



20j

$C_{10}H_8$

MW : 128.17

yellow oil

quantitative

The silylated enyne **51j** was then deprotected according to the **general procedure II**, starting from the enyne **51j** (500 mg, 2.50 mmol, 1 equiv.) in MeOH (12.5 mL, 0.2 M) and K_2CO_3 (348 mg, 2.50 mmol, 1 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over 10 cm of silica gel (elution: pentane) to afford 323 mg (quantitative) of **20j** as a yellow oil.

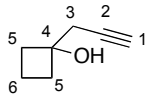
R_f = 0.76 (hexane/EtOAc = 95/05). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.27-6.91 (m, 5 H, H-6, H-7), 6.93 (dd, ^3J = 16.2 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-3), 6.01 (ddd, ^3J = 16.2 Hz, ^4J = 2.2 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, H-4), 2.94 (dd, ^4J = 2.4 Hz, ^5J = 2.0 Hz, 1 H, H-1). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 143.2 (C-3), 136.0 (C-5), 129.0 (C-7), 128.8 (C-7), 126.5 (C-6), 107.2 (C-4), 83.0 (C-2), 79.4 (C-1). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3289, 3031, 2098, 1491, 1447, 953, 746, 687, 604, 518, 477.

[243] Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H., *Chem.-Eur. J.* **2011,** *17*.

I.3. Enyne 20i

Alkohol 54

1-(prop-2-yn-1-yl)cyclobutanol



54

$C_7H_{10}O$

MW : 110.15

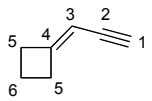
transparant oil

Magnesium turnings (3.2 g, 0.13 mmol, 1.3 equiv.) were placed under argon, propargyl bromide (1.6 g, 15 mmol, 0.15 equiv) was added, and the mixture was covered with a layer of anhydrous diethyl ether (50 mL, 0.3 M). As soon as the reaction had started, the main part of the halide (13.9 g, 0.13 mol, 1.3 equiv.), dissolved in diethyl ether (85 mL, 1.5 M), was slowly added. When most of the Mg had reacted, a small amount (25 mg, 0.01 equiv.) of CuI was added, and the reaction mixture was cooled to 0 °C. At this temperature, cyclobutanone (6.9 g, 99 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether (20 mL, 5.0 M) was added at such a rate as to keep the temperature constant. To complete the reaction, the mixture was stirred at RT for 18 h. For workup, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added, and the organic phase was separated, washed twice with water, and dried over Na_2SO_4. The crude product was directly used in the next step.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.03 (s, 1 H, H-1), 2.41 (d, ^3J = 2.7 Hz, 2 H, H-3), 1.76-1.33 (m, 6 H, H-5, H-6).

Enyne 20i

prop-2-yn-1-ylidenecyclobutane



20i

C_7H_8

MW : 92.14

transparant oil

The alcohol **54** (3.80 g, 34.0 mmol, 1 equiv.) and anhydrous pyridine (40 mL, 0.85 M) were placed under argon and the solution was cooled to 5 °C. Phosphoric trichloride (40.0 mmol, 6.12 g, 1.2 equiv.) was added with stirring at such a rate as to keep the internal temperature constant. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred at 5 °C for a further 2 h. Pentane (10 mL) was added, followed by a saturated aqueous solution of ammonium chloride (40 mL). Drying with sodium sulfate, solvent removal, and distillation at normal pressure gave pure **20i** as colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.22-5.19 (m, 1 H, H-3), 2.96 (d, ^3J = 1.2 Hz, 1 H, H-1), 2.86-2.74 (m, 4 H, H-5), 2.10-2.97 (m, 2 H, H-6) **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 160.4 (C-4), 100.2 (C-3), 80.6 (C-2), 79.3 (C-1), 31.9 (C-5), 31.6 (C-5), 15.4 (C-6).

I.4. Enyne 20k-m

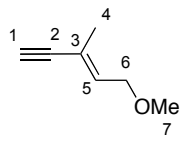
(*Z*)-3-methyl-2-penten-4-yn-1-ol **20k** is commercially available, however purification by distillation was necessary before it was used. Enynes **20l-m** are described page 220.

I.5. Enyne 20n

Enyne 20n

To a solution of NaH (60 % dispersion in mineral oil, 272 mg, 6.81 mmol, 1.5 equiv.) in anhydrous THF (21 mL, 0.3 M) was added dropwise, at 0 °C, a solution of alkohol **20k** (436 mg, 4.54 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (40 mL, 0.1 M). Then MeI (848 μL, 13.6 mmol, 3 equiv.) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred 1 h at RT and quenched with a saturated solution of NH_4Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2x). The combined organic phase was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The product is unstable on silica gel, even traited with Et_3N (5 %), so the crude product was purified by a treatment with activated carbon and filtrated over celite to afford 300 mg of **20n** (60 %) as an orange oil.

(E)-5-methoxy-3-methylpent-3-en-1-yne



20n

$C_7H_{10}O$

MW : 110.15

yellow oil

60 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.03 (td, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-5), 4.00 (d, ^3J = 8.0 Hz, 2 H, H-6), 3.33 (s, 3 H, H-7), 2.83 (s, 1 H, H-1), 1.84 (s, 3 H, H-4). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) = 135.2 (C-5), 120.5 (C-3), 86.0 (C-2), 75.2 (C-1), 68.6 (C-6), 58.3 (C-7), 17.7 (C-4).

II. Fenestradienes **49**, cyclooctatrienes **50** and trienynes **2** synthesis

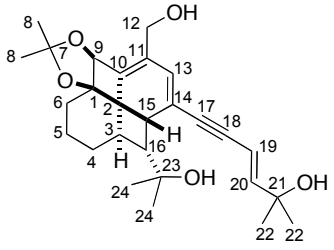
General procedure VII :

In a 2-5 mL microwave vial were added the compound **1a** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), copper iodide (3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.), and PPh_3 (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine (3.1 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed under argon, frozen in liquid nitrogen and put under vacuum. The O_2 liberation proceeds when the temperature rises back to RT. The operation was repeated three times. Then, the enyne **20** (3.0 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave, the time and temperature of each example being indicated in the following procedures. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel.

Fenestradiene 49a, cyclooctatriene 50a, trienyne 2a

The **general procedure VII** was followed using enyne **20a** (55 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.) The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/AcOEt = 9/1 to 5/5). The desired product **49a** was isolated (23 mg, 32 %, estimated yield) with inseparable, non-identified products, along with a second fraction with the corresponding cyclooctatriene **50a** (25 mg, 34 %) and a third fraction with the trienyne **2a** (18 mg, 32 %), the three of them as orange oils.

(3E)-6-[(1R,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-8-(hydroxymethyl)-12-(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-10-yl]-2-methylhex-3-en-5-yn-2-ol*



49a

$C_{27}H_{36}O_5$

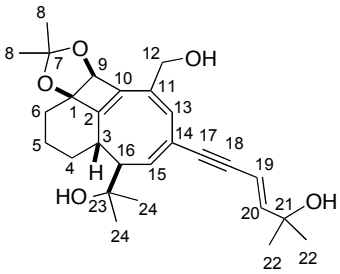
MW : 440.57

orange oil

≈ 32 %

Rf = 0.12 (pentane/AcOEt = 6/4). **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.25 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-20), 6.22 (s, 1 H, H-13), 5.86 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-19), 4.22 (s, 1 H, H-9), 4.29-4.15 (m, 2 H, H-12), 3.43 (d, ^{3}J = 10.8 Hz, 1 H, H-15), 2.82 (dd, ^{3}J = 15.6 Hz, ^{3}J = 10.8 Hz, 1 H, H-3), 2.71 (dd, ^{3}J = 10.8 Hz, ^{3}J = 10.8 Hz, 1 H, H-16), 2.00-1.78 (m, 5 H, CH_2), 1.42 (s, 3 H, H-8), 1.35 (s, 3 H, H-8), 1.25 (s, 6 H, H-22), 1.21 (s, 6 H, H-24), 0.89-0.81 (m, 1 H, CH_2). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) = 151.3 (C-20), 137.3 (C-10), 132.6 (C-11), 131.2 (C-13), 122.1 (C-14), 116.3 (C-7), 106.4 (C-19), 92.9 (C-18), 91.7 (C-1), 90.3 (C-17), 83.8 (C-9), 72.8 (C-21 or 23), 71.2 (C-21 or 23), 63.1 (C-12), 63.0 (C-3), 44.5 (C-2), 41.1 (C-22), 38.8 (C-21), 32.7 (C-6), 30.8 (C-4), 29.8 (C-8), 29.2 (C-8), 28.1 (C-22), 26,5 (C-24), 22.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2929, 2251, 1670, 1452, 1371, 1223, 1141, 1075, 905, 725, 648.

(3E)-6-[(3aR,4S*,5R*,9bS*)-9-(hydroxymethyl)-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]-2-methylhex-3-en-5-yn-2-ol*



50a

$C_{27}H_{36}O_5$

MW : 440.57

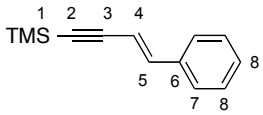
orange oil

34 %

Rf = 0.05 (pentane/AcOEt = 6/4). **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) = 6.22 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-20), 6.02 (s, 1 H, H-13), 5.98 (d, ^{3}J = 9.5 Hz, 1 H , H-15), 5.80 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-19), 4.92 (s, 1 H, H-9), 4.29 (AB system, J_{AB} = 16.0 Hz, Δν = 12.0 Hz, 2 H, H-12), 2.64-2.63 (m, 2 H, H-3, H-16), 2.23-2.20 (m, 1 H, H-4a), 2.10-2.07 (m, 1 H, H-4a), 1.79-1.66 (m, 3 H, H-4b, H-5), 1.40 (s, 3 H, H-8), 1.32 (s, 3 H, H-8), 1.32-1.17 (m, 1 H, H-6b), 1.27 (s, 6 H, H-22), 1.16 (s, 6 H, H-24). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) = 158.2 (C-2), 150.3 (C-20), 145.6 (C-15), 136.9 (C-14), 135.6 (C-10), 126.3, (C-13), 121.9 (C-11), 115.1 (C-7), 106.9 (C-19), 89.9 (C-18), 86.3 (C-17), 85.3 (C-1), 84.1 (C-9), 73.0 (C-23), 71.2 (C-21), 65.0 (C-12), 52.3 (C-16), 41.0 (C-3), 34.0 (C-6), 33.4 (C-4), 31.2 (C-22), 29.82 (C-8), 28.82 (C-8), 24.32 (C-24), 23.8 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3383, 2929, 2856, 2359, 2246, 1461, 1370, 1143, 1019, 905, 728, 648. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{27}H_{36}O_5$ $[M]^+$ 440.25627, found 440.25613 (Diff.: 0.33 ppm).

Silylated enyne 51j

(E)-trimethyl(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)silane



51j

$C_{13}H_{16}Si$

MW : 200.35

yellow oil

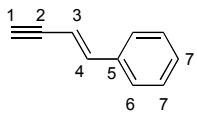
87 %

The silylated enyne **51j** was prepared following the **general procedure I** starting from a solution of TMS-acetylene (470 µL, 3.33 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (26 mL, 0.13 M), a solution of (*E*)-(4-iodobut-1-en-3-yn-1-yl)benzene[243] **19g** (766 mg, 3.33 mmol, 1 equiv.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (70 mg, 0.10 mmol, 0.03 equiv.), CuI (63 mg, 0.33 mmol, 0.1 equiv.) in THF (4.2 mL, 0.8 M), and diisopropylamine (5.7 mL, 40 mmol, 12 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane), to afford 580 mg (87 %) of **51j** as a yellow oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.28-7.18 (m, 5 H, H-7, H-8), 6.91 (d, ^3J = 16.4 Hz, 1 H, H-4), 6.08 (d, ^3J = 16.4 Hz, 1 H, H-5), 0.14 (s, 9 H, H-1). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 142.5 (C-4), 136.3 (C-6), 128.9 (C-8), 128.8 (C-8), 126.4 (C-7), 108.2 (C-5), 104.6 (C-3), 97.0 (C-2), 0.12 (C-1).

Enyne 20j

(E)-but-1-en-3-yn-1-ylbenzene



20j

$C_{10}H_8$

MW : 128.17

yellow oil

quantitative

The silylated enyne **51j** was then deprotected according to the **general procedure II**, starting from the enyne **51j** (500 mg, 2.50 mmol, 1 equiv.) in MeOH (12.5 mL, 0.2 M) and K_2CO_3 (348 mg, 2.50 mmol, 1 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over 10 cm of silica gel (elution: pentane) to afford 323 mg (quantitative) of **20j** as a yellow oil.

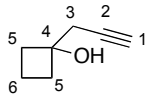
R_f = 0.76 (hexane/EtOAc = 95/05). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.27-6.91 (m, 5 H, H-6, H-7), 6.93 (dd, ^3J = 16.2 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-3), 6.01 (ddd, ^3J = 16.2 Hz, ^4J = 2.2 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, H-4), 2.94 (dd, ^4J = 2.4 Hz, ^5J = 2.0 Hz, 1 H, H-1). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 143.2 (C-3), 136.0 (C-5), 129.0 (C-7), 128.8 (C-7), 126.5 (C-6), 107.2 (C-4), 83.0 (C-2), 79.4 (C-1). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3289, 3031, 2098, 1491, 1447, 953, 746, 687, 604, 518, 477.

[243] Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H., *Chem.-Eur. J.* **2011,** *17*.

I.3. Enyne 20i

Alkohol 54

1-(prop-2-yn-1-yl)cyclobutanol



54

$C_7H_{10}O$

MW : 110.15

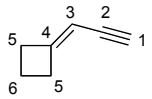
transparant oil

Magnesium turnings (3.2 g, 0.13 mmol, 1.3 equiv.) were placed under argon, propargyl bromide (1.6 g, 15 mmol, 0.15 equiv) was added, and the mixture was covered with a layer of anhydrous diethyl ether (50 mL, 0.3 M). As soon as the reaction had started, the main part of the halide (13.9 g, 0.13 mol, 1.3 equiv.), dissolved in diethyl ether (85 mL, 1.5 M), was slowly added. When most of the Mg had reacted, a small amount (25 mg, 0.01 equiv.) of CuI was added, and the reaction mixture was cooled to 0 °C. At this temperature, cyclobutanone (6.9 g, 99 mmol, 1 equiv.) in diethyl ether (20 mL, 5.0 M) was added at such a rate as to keep the temperature constant. To complete the reaction, the mixture was stirred at RT for 18 h. For workup, a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added, and the organic phase was separated, washed twice with water, and dried over Na_2SO_4. The crude product was directly used in the next step.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.03 (s, 1 H, H-1), 2.41 (d, ^3J = 2.7 Hz, 2 H, H-3), 1.76-1.33 (m, 6 H, H-5, H-6).

Enyne 20i

prop-2-yn-1-ylidenecyclobutane



20i

C_7H_8

MW : 92.14

transparant oil

The alcohol **54** (3.80 g, 34.0 mmol, 1 equiv.) and anhydrous pyridine (40 mL, 0.85 M) were placed under argon and the solution was cooled to 5 °C. Phosphoric trichloride (40.0 mmol, 6.12 g, 1.2 equiv.) was added with stirring at such a rate as to keep the internal temperature constant. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred at 5 °C for a further 2 h. Pentane (10 mL) was added, followed by a saturated aqueous solution of ammonium chloride (40 mL). Drying with sodium sulfate, solvent removal, and distillation at normal pressure gave pure **20i** as colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.22-5.19 (m, 1 H, H-3), 2.96 (d, ^3J = 1.2 Hz, 1 H, H-1), 2.86-2.74 (m, 4 H, H-5), 2.10-2.97 (m, 2 H, H-6) **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 160.4 (C-4), 100.2 (C-3), 80.6 (C-2), 79.3 (C-1), 31.9 (C-5), 31.6 (C-5), 15.4 (C-6).

I.4. Enyne 20k-m

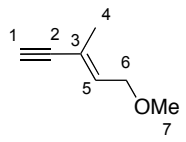
(*Z*)-3-methyl-2-penten-4-yn-1-ol **20k** is commercially available, however purification by distillation was necessary before it was used. Enynes **20l-m** are described page 224.

I.5. Enyne 20n

Enyne 20n

To a solution of NaH (60 % dispersion in mineral oil, 272 mg, 6.81 mmol, 1.5 equiv.) in anhydrous THF (21 mL, 0.3 M) was added dropwise, at 0 °C, a solution of alkohol **20k** (436 mg, 4.54 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (40 mL, 0.1 M). Then MeI (848 μL, 13.6 mmol, 3 equiv.) was added at 0 °C. The reaction mixture was stirred 1 h at RT and quenched with a saturated solution of NH_4Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2x). The combined organic phase was washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The product is unstable on silica gel, even traited with Et_3N (5 %), so the crude product was purified by a treatment with activated carbon and filtrated over celite to afford 300 mg of **20n** (60 %) as an orange oil.

(E)-5-methoxy-3-methylpent-3-en-1-yne



20n

$C_7H_{10}O$

MW : 110.15

yellow oil

60 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.03 (td, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-5), 4.00 (d, ^3J = 8.0 Hz, 2 H, H-6), 3.33 (s, 3 H, H-7), 2.83 (s, 1 H, H-1), 1.84 (s, 3 H, H-4). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) = 135.2 (C-5), 120.5 (C-3), 86.0 (C-2), 75.2 (C-1), 68.6 (C-6), 58.3 (C-7), 17.7 (C-4).

II. Fenestradienes **49**, cyclooctatrienes **50** and trienynes **2** synthesis

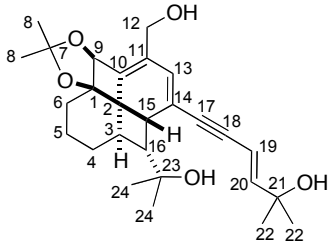
General procedure VII :

In a 2-5 mL microwave vial were added the compound **1a** (50 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), copper iodide (3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.), and PPh_3 (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine (3.1 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed under argon, frozen in liquid nitrogen and put under vacuum. The O_2 liberation proceeds when the temperature rises back to RT. The operation was repeated three times. Then, the enyne **20** (3.0 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave, the time and temperature of each example being indicated in the following procedures. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel.

Fenestradiene 49a, cyclooctatriene 50a, trienyne 2a

The **general procedure VII** was followed using enyne **20a** (55 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.) The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/AcOEt = 9/1 to 5/5). The desired product **49a** was isolated (23 mg, 32 %, estimated yield) with inseparable, non-identified products, along with a second fraction with the corresponding cyclooctatriene **50a** (25 mg, 34 %) and a third fraction with the trienyne **2a** (18 mg, 32 %), the three of them as orange oils.

(3E)-6-[(1R,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-8-(hydroxymethyl)-12-(1-hydroxy-1-methylethyl)-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-10-yl]-2-methylhex-3-en-5-yn-2-ol*



49a

$C_{27}H_{36}O_5$

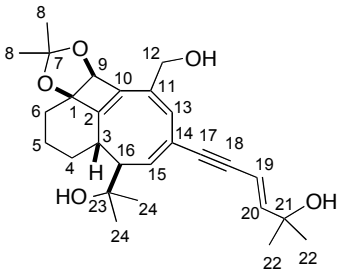
MW : 440.57

orange oil

≈ 32 %

Rf = 0.12 (pentane/AcOEt = 6/4). **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.25 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-20), 6.22 (s, 1 H, H-13), 5.86 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-19), 4.22 (s, 1 H, H-9), 4.29-4.15 (m, 2 H, H-12), 3.43 (d, ^{3}J = 10.8 Hz, 1 H, H-15), 2.82 (dd, ^{3}J = 15.6 Hz, ^{3}J = 10.8 Hz, 1 H, H-3), 2.71 (dd, ^{3}J = 10.8 Hz, ^{3}J = 10.8 Hz, 1 H, H-16), 2.00-1.78 (m, 5 H, CH_2), 1.42 (s, 3 H, H-8), 1.35 (s, 3 H, H-8), 1.25 (s, 6 H, H-22), 1.21 (s, 6 H, H-24), 0.89-0.81 (m, 1 H, CH_2). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) = 151.3 (C-20), 137.3 (C-10), 132.6 (C-11), 131.2 (C-13), 122.1 (C-14), 116.3 (C-7), 106.4 (C-19), 92.9 (C-18), 91.7 (C-1), 90.3 (C-17), 83.8 (C-9), 72.8 (C-21 or 23), 71.2 (C-21 or 23), 63.1 (C-12), 63.0 (C-3), 44.5 (C-2), 41.1 (C-22), 38.8 (C-21), 32.7 (C-6), 30.8 (C-4), 29.8 (C-8), 29.2 (C-8), 28.1 (C-22), 26,5 (C-24), 22.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2929, 2251, 1670, 1452, 1371, 1223, 1141, 1075, 905, 725, 648.

(3E)-6-[(3aR,4S*,5R*,9bS*)-9-(hydroxymethyl)-5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]-2-methylhex-3-en-5-yn-2-ol*



50a

$C_{27}H_{36}O_5$

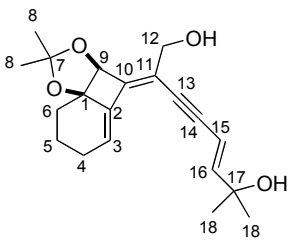
MW : 440.57

orange oil

34 %

Rf = 0.05 (pentane/AcOEt = 6/4). **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) = 6.22 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-20), 6.02 (s, 1 H, H-13), 5.98 (d, ^{3}J = 9.5 Hz, 1 H , H-15), 5.80 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-19), 4.92 (s, 1 H, H-9), 4.29 (AB system, J_{AB} = 16.0 Hz, Δν = 12.0 Hz, 2 H, H-12), 2.64-2.63 (m, 2 H, H-3, H-16), 2.23-2.20 (m, 1 H, H-4a), 2.10-2.07 (m, 1 H, H-4a), 1.79-1.66 (m, 3 H, H-4b, H-5), 1.40 (s, 3 H, H-8), 1.32 (s, 3 H, H-8), 1.32-1.17 (m, 1 H, H-6b), 1.27 (s, 6 H, H-22), 1.16 (s, 6 H, H-24). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) = 158.2 (C-2), 150.3 (C-20), 145.6 (C-15), 136.9 (C-14), 135.6 (C-10), 126.3, (C-13), 121.9 (C-11), 115.1 (C-7), 106.9 (C-19), 89.9 (C-18), 86.3 (C-17), 85.3 (C-1), 84.1 (C-9), 73.0 (C-23), 71.2 (C-21), 65.0 (C-12), 52.3 (C-16), 41.0 (C-3), 34.0 (C-6), 33.4 (C-4), 31.2 (C-22), 29.82 (C-8), 28.82 (C-8), 24.32 (C-24), 23.8 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3383, 2929, 2856, 2359, 2246, 1461, 1370, 1143, 1019, 905, 728, 648. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{27}H_{36}O_5$ $[M]^+$ 440.25627, found 440.25613 (Diff.: 0.33 ppm).

(E)-6-((3aR,4S*,5R*,6E,8E,9bS*)-9-(hydroxymethyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dimethyl-5,9b-dihydro-4H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl)-2-methylhex-3-en-5-yn-2-ol*



2a

$C_{20}H_{26}O_4$

MW : 330.42

orange oil

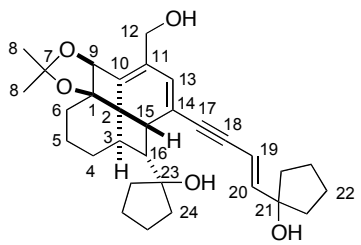
32 %

Rf = 0.32 (pentane/AcOEt = 6/4). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.26 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-16), 6.24 (t, ^3J = 2.8 Hz, 1 H, H-3), 5.91 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-15), 4.99 (s, 1 H, H-9), 4.28 (AB system, J_{AB} = 7.6 Hz, $\Delta\nu$ = 9.29 Hz, 2 H, H-12), 2.43 (m, 1 H, H-4a), 2.21-2.11 (m, 1 H, H-4b), 2.01-1.84 (m, 3 H, H-5, H-6a), 1.63-1.57 (m, 1 H, H-6a), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8), 1.34 (s, 6 H, H-18). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151.1 (C-16), 149.3 (C-10), 137.7 (C-2), 125.7 (C-3), 117.2 (C-11), 114.6 (C-7), 107.0 (C-15), 94.4 (C-14), 87.3 (C-13), 86.7 (C-1), 81.6 (C-9), 71.3 (C-17), 63.4 (C-12), 29.5 (2C, C-18), 29.4 (C-6), 28.8 (C-8), 28.3 (C-8), 25.7 (C-4), 19.0 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3397, 2927, 2855, 2156, 1717, 1655, 1458, 1370, 1193, 1148, 1037, 997, 957, 731, 541. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{20}H_{26}O_4$ $[M]^+$ 330.18311, found 330.18359 (Diff.: 1.45 ppm).

Fenestradiene 49b, cyclooctatriene 50b, trienyne 2b

The **general procedure VII** was followed using enyne **20b** (68 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/AcOEt = 8/2 to 5/5). The desired product was isolated (48 mg, 59 %), along with a second fraction with the corresponding cyclooctatriene **50b** (7 mg, 8 %) and a third fraction with the trienyne **2b** (15 mg, 25 %), the three of them as orange oils.

1-[(1R,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-10-[(3E)-4-(1-hydroxycyclopentyl)but-3-en-1-yn-1-yl]-8-(hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-12-yl]cyclopentanol*



49b

$C_{31}H_{40}O_5$

MW : 492.65

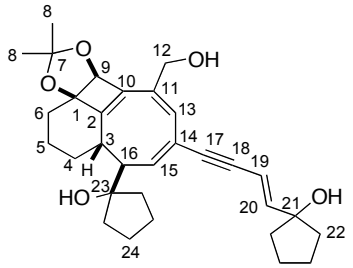
orange oil

59 %

Rf = 0.14 (pentane/AcOEt = 6/4). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.27 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-20), 6.18 (s, 1 H, H-13), 5.92 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-19), 5.19 (s, 1 H, H-9), 4.20 (AB system, J_{AB} = 15.2 Hz, $\Delta\nu$ = 28.6 Hz, 2 H, H-12), 3.46 (d, ^3J = 8.9 Hz, 1 H, H-15), 2.87 (dd, ^3J = 8.9 Hz, ^3J = 8.9 Hz, 1 H, H-16), 2.67 (dd, ^3J = 16,4 Hz, ^3J = 8.9 Hz, 1 H, H-3), 1.97-1.17 (m, 22 H, H-4, H-5, H-6, H-22, H-24), 1.41 (s, 3 H, H-8), 1.34 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.3 (C-20), 137.2 (C-10), 131.9 (C-13), 131.0 (C-11), 122.2 (C-14), 116.3 (C-7), 106.6 (C-19), 92.4 (C-17), 91.7 (C-18), 90.4 (C-1), 83.9 (C-23), 83.9 (C-9), 82.2 (C-21), 63.1 (C-12), 63.1 (C-16), 44.3 (C-2), 42.1 (C-3), 40.8 (2 C, C-22 or 24), 39.8 (C-22 or 24), 38.5 (C-15), 37.1 (C-22 or 24), 32.8 (C-6), 31.4 (C-4), 29.9 (C-8), 28.5 (C-8), 24.9 (C-22 or 24), 24.0 (C-22 or 24), 23.9 (2 C, C-22 or 24), 22.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3374, 2918, 2850, 1731,

1450, 1378, 1368, 1219, 1197, 1180, 1080, 1033, 990, 956, 853, 501. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{31}H_{40}O_5$ $[M]^+$, 492.28757, found 492.28935 (Diff.: 3.6 ppm).

1-[(3aR,4S*,5R*,9bS*)-7-[(3E)-4-(1-hydroxycyclopentyl)but-3-en-1-yn-1-yl]-9-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl]cyclopentanol*



50b

$C_{31}H_{40}O_5$

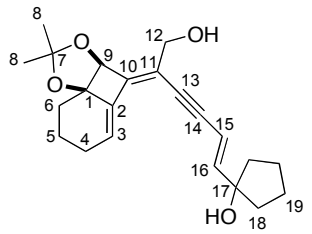
MW : 492.65

orange oil

8 %

Rf = 0.05 (pentane/AcOEt = 6/4). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.24 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-20), 6.19 (d, ^3J = 10.5 Hz, 1 H, H-15), 6.01 (s, 1 H, H-13), 5.87 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-19), 4.91 (s, 1 H, H-9), 4.28 (bs, 2 H, H-12), 2.77 (ddd, ^3J = 10.1 Hz, ^3J = 10.1 Hz, ^3J = 5.1 Hz, 1 H, H-3), 2.61 (dd, ^3J = 10.5 Hz, ^3J = 10.5 Hz, 1 H, H-16), 2.16-2.07 (m, 1 H, H-6a), 2.16-1.46 (m, 20 H, H-4, H-5, H-22, H-24), 1.40 (bs, 6 H, H-8), 1.25-1.13 (m, 1 H, H-6b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.4 (C-2), 148.9 (C-20), 146.1 (C-15), 136.9 (C-10), 135.1 (C-11), 126.5 (C-13), 121.0 (C-14), 115.0 (C-7), 107.3 (C-19), 90.0 (C-17), 86.2 (C-18), 85.4 (C-1), 84.1 (C-9), 83.5 (C-23), 82.2 (C-21), 65.0 (C-12), 51.2 (C-16), 41.3 (C-22 or C-24), 40.9 (C-3), 40.8 (2C, C-22 or C-24), 39.4 (C-22 or C-24), 33.8 (C-6), 33.3 (C-4), 29.8 (C-8), 28.8 (C-8), 24.5 (C-22 or C-24), 23.9 (2C, C-22 or C-24), 23.8 (C-22 or C-24), 23.2 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3392, 2926, 2855, 2359, 2342, 1717, 1456, 1379, 1214, 1184, 1145, 1038, 908, 753, 732, 668. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{31}H_{40}O_5$ $[M]^+$ 492.28757, found 492.2868 (Diff.: 1.58 ppm).

1-{(1E,5Z)-5-[(3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-6-hydroxyhex-1-en-3-yn-1-yl}cyclopentanol*



2b

$C_{22}H_{28}O_4$

MW : 356.46

orange oil

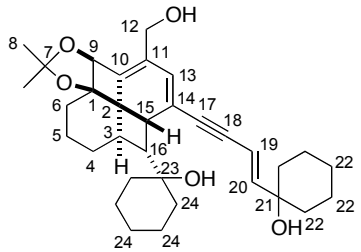
25 %

Rf = 0.21 (pentane/AcOEt = 6/4). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.29 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-16), 6.24 (t, ^3J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 5.98 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-15), 4.99 (s, 1 H, H-9), 4.27 (s, 2 H, H-12), 2.36 (m, 1 H, H-4a), 2.21-2.10 (m, 1 H, H-4b), 1.98 (dt, ^2J = 12.5 Hz, ^3J = 3.1 Hz, 1 H, H-6a), 1.95-1.82 (m, 4 H, H-5, H-19), 1.82-1.64 (m, 6 H, H-19, H-18), 1.59 (td, ^2J = 12.7 Hz, ^2J = 4.3 Hz, 1 H, H-6b), 1.51 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 149.9 (C-16), 149.2 (C-10), 137.8 (C-2), 125.6 (C-3), 117.3 (C-11), 114.6 (C-7), 107.2 (C-15), 95.2 (C-14), 87.3 (C-13), 86.7 (C-1), 82.3 (C-17), 81.6 (C-9), 63.3 (C-12), 40.8 (C-18), 40.8 (C-18), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 25.8 (C-4), 23.9 (2C, C-19), 19.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3423, 2931, 2855, 2360, 2342, 2247, 2191, 1717, 1456, 1437, 1371, 1192, 1036, 908, 727, 541. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{22}H_{28}O_4$ $[M]^+$ 356.19876, found 356.19689 (Diff.: 5.25 ppm), $[2*M]^+$ 712.39752, found 712.39711 (Diff.: 0.58 ppm).

Fenestradiene 49c, cyclooctatriene 50c, trienyne 2c

The **general procedure VII** was followed using enyne **20c** (75 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 2 h at 95 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: CH_2Cl_2/MeOH = 99/1 to CH_2Cl_2/MeOH = 98/2). The desired product **49c** was isolated as an orange foam (34 mg, 39 %), along with a second fraction with the corresponding cyclooctatriene **50c** (8 mg, 9 %) and a third fraction with the trienyne **2c** (29 mg, 47 %), the three of them as yellow oils.

1-[(1R,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-10-[(3E)-4-(1-hydroxycyclohexyl)but-3-en-1-yn-1-yl]-8-(hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-12-yl]cyclohexanol*



49c

$C_{33}H_{44}O_5$

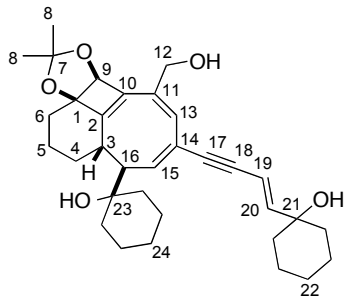
MW : 520.70

orange foam

39 %

Rf = 0.51 (pentane/AcOEt = 5/5). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.23 (d, ^{3}J = 15.9 Hz, 1 H, H-20), 6.21 (s, 1 H, H-13), 5.88 (d, ^{3}J = 15.9 Hz, 1 H, H-19), 5.20 (s, 1 H, H-9), 4.19 (AB system, J_{AB} = 15.6 Hz, $\Delta\nu$ = 36.8 Hz, m, 2 H, H-12), 3.39 (d, ^{3}J = 9.3 Hz, 1 H, H-15), 2.96 (m, 1 H, H-3), 2.65 (dd, ^{3}J = 9.3 Hz, ^{3}J = 9.3 Hz, 1 H, H-16), 1.96-1.89 (m, 2 H, H-4a, H-6a), 1.84-1.78 (m, 3 H, H-5, H-6b), 1.62-1.12 (m, 21 H, H-4b, H-22, H-24), 1.41 (s, 3 H, H-8), 1.34 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151.3 (C-20), 137.1 (C-10), 132.6 (C-13), 131.2 (C-11), 122.5 (C-14), 116.2 (C-7), 106.9 (C-19), 93.1 (C-18), 92.1 (C-17), 90.3 (C-1), 83.8 (C-9), 73.4 (C-23), 72.0 (C-21), 63.0 (C-12), 62.9 (C-16), 45.0 (C-2), 39.9 (C-3), 38.6 (C-15), 37.7 (C-22 or 24), 37.7 (C-22 or 24), 36.5 (C-22 or 24), 34.9 (C-22 or 24), 32.7 (C-6), 30.4 (C-4), 29.8 (C-8), 28.5 (C-8), 26.0 (C-22 or 24), 25.4 (C-22 or 24), 22.2 (C-5), 21.9 (2C, C-22 or 24), 21.7 (C-22 or 24), 21.6 (C-22 or 24). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3412, 2929, 2854, 2360, 2247, 1726, 1448, 1370, 1081, 906, 728. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{33}H_{44}O_5$ $[M]^+$ 520.31887, found 520.31963 (Diff.: 1.45 ppm).

1-[(3aR,4S*,5R*,9bS*)-7-[(3E)-4-(1-hydroxycyclohexyl)but-3-en-1-yn-1-yl]-9-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl]cyclohexanol*



50c

$C_{33}H_{44}O_5$

MW : 520.70

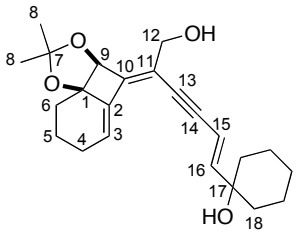
yellow oil

9 %

Rf = 0.28 (pentane/AcOEt = 5/5). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.23 (d, ^{3}J = 15.9 Hz, 1 H, H-20), 6.06 (d, ^{3}J = 10.6 Hz, 1 H, H-15), 6.02 (s, 1 H, H-13), 5.85 (d, ^{3}J = 15.9 Hz, 1 H, H-19), 4.91 (s, 1 H, H-9), 4.28 (bs, 2 H, H-12), 2.71 (ddd, ^{3}J = 10.8 Hz, ^{3}J = 10.8 Hz, ^{3}J = 4.8 Hz, 1 H, H-3), 2.58 (dd, ^{3}J = 10.6 Hz, ^{3}J = 10.6 Hz, 1 H, H-16), 2.27-2.24 (m, 1 H, H-6a), 2.09-2.07 (m, 1 H, H-4a), 1.78-1.10 (m, 24 H, H-4b, H-5, H-6b, H-22, H-24), 1.40 (bs, 6 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.5 (C-2), 150.2

(C-15), 145.6 (C-20), 136.8 (C-10), 135.6 (C-11), 126.4 (C-13), 121.7 (C-14), 115.1 (C-7), 107.6 (C-19), 90.1 (C-18), 86.5 (C-17), 85.4 (C-1), 84.2 (C-9), 73.6 (C-23), 72.0 (C-21), 65.1 (C-12), 52.3 (C-16), 40.5 (C-3), 38.2 (C-22 or C-24), 37.8 (2 C, C-22 or C-24), 34.3 (C-6), 33.5 (C-4), 31.1 (C-22 or C-24), 29.8 (C-22 or C-24), 29.8 (C-8), 28.9 (C-8), 25.7 (C-22 or C-24), 25.5 (C-22 or C-24), 23.9 (C-22 or C-24), 22.0 (C-5), 21.5 (C-22 or C-24), 21.4 (C-22 or C-24). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3420, 2932, 2856, 2359, 2342, 2248, 1716, 1448, 1370, 1260, 905, 726 648. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{33}H_{44}O_5$ $[M]^+$, 520.31887 found 520.32001 (Diff.: 2.17 ppm).

{(1E,5Z)-5-[(3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-6-hydroxyhex-1-en-3-yn-1-yl}cyclohexanol*



2c

$C_{23}H_{30}O_4$

MW : 370.48

yellow oil

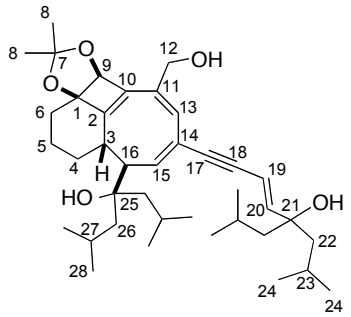
47 %

Rf = 0.64 (pentane/AcOEt = 5/5). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.26 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-16), 6.24 (m, 1 H, H-3), 5.95 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-15), 4.99 (s, 1 H, H-9), 4.27 (bs, 2 H, H-12), 2.36 (m, 1 H, H-4a), 2.45-2.40 (m, 1 H, H-4b), 1.98 (m, 1 H, H-6a), 1.95-1.82 (m, 2 H, H-5), 1.82-1.64 (m, 8 H, H-18), 1.59 (td, ^2J = 12.7 Hz, ^2J = 4.3 Hz, 1 H, H-6b), 1.51 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8), 1.29-1.25 (m, 2 H, H-18). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151.2 (C-16), 149.2 (C-10), 137.8 (C-2), 125.6 (C-3), 117.3 (C-11), 114.6 (C-7), 107.5 (C-15), 95.3 (C-14), 87.5 (C-13), 86.7 (C-1), 81.6 (C-9), 72.1 (C-17), 63.3 (C-12), 37.7 (2C, C-18), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 25.9 (C-4), 25.4 (C-18), 21.9 (2C, C-18), 19.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3418, 2933, 2857, 2360, 2246, 1657, 1449, 1191, 1147, 1089, 1036, 991, 957, 906, 727, 647. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{23}H_{30}O_4$ $[M]^+$ 370.21441, found 370.21434 (Diff.: 0.18 ppm).

Cyclooctatriene 50d, trienyne 2d (48)

The **general procedure VII** was followed using enyne **20d** (97 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/AcOEt = 8/2 to 5/5). The trienyne **2d** was isolated (65 mg, 94 %), along with a second fraction with the corresponding cyclooctatriene **50d** (6 mg, 6 %), both as orange oils.

(5E)-8-[(3aR,4S*,5R*,9bS*)-5-(1-hydroxy-1-isobutyl-3-methylbutyl)-9-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]-4-isobutyl-2-methyloct-5-en-7-yn-4-ol*



50d

$C_{39}H_{60}O_5$

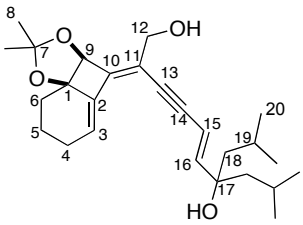
MW : 608.89

orange oil

6 %

Rf = 0.11 (pentane/Et_2O = 7/3). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.06 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-20), 6.02 (s, 1 H, H-13), 5.97 (d, ^3J = 10.4 Hz, 1 H, H-15), 5.80 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-19), 4.91 (s, 1 H, H-9), 4.30 (s, 2 H, H-12), 2.83 (dd, ^3J = 10.2 Hz, ^3J = 10.2 Hz, 1 H, H-16), 2.39 (ddd, ^3J = 10.5 Hz, ^3J = 10.5 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1 H, H-3), 2.17-0.82 (m, 18 H, H-4, H-5, H-6, H-22, H-23, H-26, H-27), 1.39 (s, 6 H, H-8), 0.89 (s, 3 H, H-24 or H-28), 0.88 (s, 3 H, H-24 or H-28), 0.88 (s, 3 H, H-24 or H-28), 0.87 (s, 3 H, H-24 or H-28).

(2Z,5Z)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-7-isobutyl-9-methyldec-5-en-3-yne-1,7-diol*



2d

$C_{26}H_{38}O_4$

MW : 414.58

orange oil

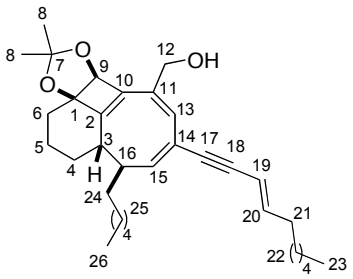
94 %

Analytical data : See page 241.

Cyclooctatriene 50e

The **general procedure VII** was followed using enyne **20e** (68 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/AcOEt = 9/1). The cyclooctatriene **50e** was isolated as an orange oil (38 mg, 47 %, NMR estimated yield), along with 39 % of the starting material **1a**.

{(3aR,4S*,5R*,9bS*)-7-[(3E)-dec-3-en-1-yn-1-yl]-5-hexyl-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl}methanol*



50e

$C_{33}H_{48}O_3$

MW : 492.73

orange oil

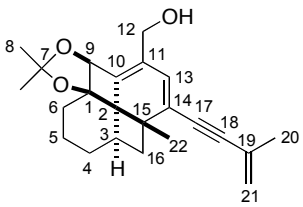
47 %

Rf = 0.34 (pentane/Et_2O = 7/3). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.14-6.07 (m, 1 H, H-20), 5.99 (s, 1 H, H-13), 5.98 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, H-15), 5.55 (dt, ^3J = 16.0 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H, H-19), 4.93 (s, 1 H, H-9), 4.31 (AB system, ^2J = 13.1 Hz, $\Delta\nu$ = 15.6 Hz, 2 H, H-12), 2.39-2.36 (m, 2 H, H-16, H-3), 2.13-2.10 (m, 3 H, H-21, H-6a), 2.09 (m, 1 H, H-4a), 2.07-1.13 (m, 25 H, H-5, H-6b, H-22, H-23, H-25, H-26), 1.42 (s, 3 H, H-8), 1.10 (s, 3 H, H-8), 0.92-0.85 (m, 3 H, H-4b, H-24). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.3 (C-2), 149.6 (C-15), 144.8 (C-20), 137.1 (C-10), 134.3 (C-11), 127.1 (C-13), 121.6 (C-14), 115.0 (C-7), 109.6 (C-19), 88.3 (C-18), 86.4 (C-17), 85.0 (C-1), 84.3 (C-9), 65.6 (C-12), 42.4 (C-3), 42.3 (C-16), 33.4 (C-6), 33.3 (C-21), 31.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 31.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.9 (CH_2), 27.3 (CH_2), 23.4 (C-5), 22.8 (CH_2), 14.2 (2C, C-23, C-26). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) 2927, 1855, 2246, 1722, 1460, 1379, 1258, 1143, 1024, 906, 728. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{33}H_{48}O_3$ $[M]^+$ 492.36035, found 492.36104 (Diff.: 1.4 ppm).

Fenestradiene 49f, cyclooctatriene 50f

The **general procedure VII** was followed using enyne **20f** (48 μL, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 90 °C, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 8/2 to 5/5) and the desired product **49f** was isolated as an orange foam (43 mg, 73 %), along with a second fraction with the corresponding cyclooctatriene **50f** as an orange oil (9 mg, 15 % NMR estimated yield) and the starting material **1a** (6 mg, 11 %, NMR estimated yield).

[(1R,4aR*,7aS*,11S*)-6,6,11-trimethyl-10-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-8-yl]methanol*



49f

$C_{23}H_{28}O_3$

352.47

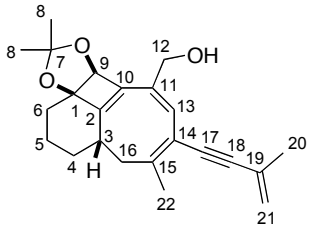
orange foam

73 %

Rf = 0.61 (pentane/Et_2O = 5/5). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.95 (s, 1 H, H-13), 5.25 (m, 1 H, H-21a), 5.20 (m, 1 H, H-21b), 5.13 (bs, 1 H, H-9), 4.22 (bs, 2 H, H-12), 2.57-2.52 (m, 2 H, H-3, H-16a), 2.03-1.65 (m, 1 H, H-4a), 1.89 (s, 3 H, H-20), 1.86-1.73 (m, 3 H, H-4a, H-5a, H-16b), 1.46 (s, 3 H, H-22), 1.41 (s, 3 H, H-8), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1.32-1.18 (m, 3 H, H-5b, H-6). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 136.3 (C-10), 129.4 (C-14), 129.1 (C-11), 127.1 (C-19), 126.2 (C-13), 121.5 (C-21), 116.1 (C-7), 93.5 (C-18), 91.1 (C-1), 87.9 (C-17), 82.7 (C-9), 63.3 (C-12), 47.4 (C-15), 47.1 (C-16), 40.3 (C-3), 39.6 (C-2), 34.1 (C-6), 32.5 (C-4), 30.1 (C-8), 28.6 (C-8), 24.2 (C-22), 23.6 (C-20), 22.1 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν

(cm^{-1}) = 2929, 2251, 1670, 1452, 1371, 1223, 1141, 1075, 905, 725, 648. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{23}H_{28}O_3$ $[M]^+$ 352.20384, found 352.20462 (Diff.: 2.2 ppm).

[(3aR,4S*,9bS*)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl]methanol*



$C_{23}H_{28}O_3$

352.47

orange oil

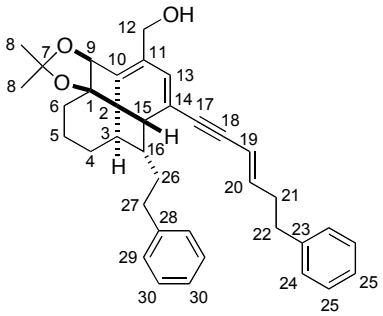
15 %

Rf = 0.37 (pentane/Et_2O = 5/5). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.03 (s, 1 H, H-13), 5.24 (m, 1 H, H-21a), 5.18 (m, 1 H, H-21b), 5.00 (s, 1 H, H-9), 4.33-4.25 (m, 2 H, H-12), 2.56-2.49 (m, 1 H, H-3), 2.28 (dd, ^2J = 11.2 Hz, ^3J = 11.2 Hz, 1 H, H-16a), 2.14-2.08, (m, 1 H, H-4a), 4.07 (d, ^4J = 1.2 Hz, 3 H, H-22), 1.90 (t, ^3J = 1.2 Hz, 3 H, H-20), 1.90-1.84 (m, 2 H, H-16b, H-6a), 1.79-1.66 (m, 3 H, H-4b, H-5), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1.34 (s, 3 H, H-8), 1.08-0.99 (m, 1 H, H-6b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 157.3 (C-2), 150.4 (C-15), 137.2 (C-10), 132.4 (C-11), 127.9 (C-13), 127.3 (C-19), 120.9 (C-21), 117.3 (C-14), 115.1 (C-7), 93.7 (C-18), 88.3 (C-17), 84.6 (C-1), 84.5 (C-9), 66.1 (C-12), 38.9 (C-16), 38.1 (C-3), 34.1 (C-6), 33. 3 (C-4), 29.5 (C-8), 28.9 (C-8), 23.7 (C-20), 23.5 (C-22), 23.3 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3421, 2928, 2856, 2359, 2342, 1610, 1452, 1369, 1075, 1032, 873. **HRMS** (EI+) calculated $C_{23}H_{28}O_3$ $[M]^+$ 352,20384, found 352.20211 (Diff.: 4.91 ppm).

Fenestradiene 49g, cyclooctatriene 50g

The **general procedure VII** was followed using enyne **20g** (78 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 30 min at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 6/4). The desired product **49g** was isolated (41 mg, 46 %), along with a second fraction with the corresponding cyclooctatriene **50g** (32 mg, 36 %), both as orange oils.

{(1R,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-6,6-dimethyl-12-(2-phenylethyl)-10-[(3E)-6-phenylhex-3-en-1-yn-1-yl]-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-8-yl}methanol*



49g

$C_{37}H_{40}O_3$

MW : 532.71

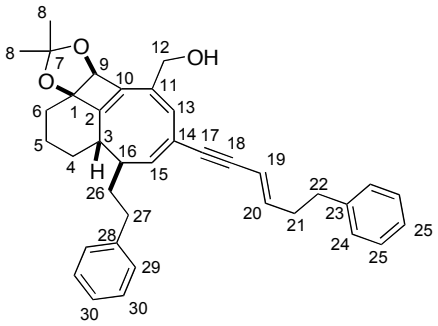
orange oil

46 %

Rf = 0.40 (pentane/AcOEt = 8/2). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.30-7.25 (m, 6 H, H-25, H-30), 7.25-7.16 (m, 4 H, H-24, H-29), 6.14-6.07 (m, 1 H, H-20), 6.11 (s, 1 H, H-13), 5.62 (dt, ^3J = 15.8 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-19), 5.21 (s, 1 H, H-9), 4.25 (AB system, J_{AB} = 13.0 Hz, $\Delta\nu$ = 11.6 Hz, 2 H, H-12), 3.44 (d, ^3J = 9.5 Hz, 1 H, H-15), 2.70 (dd, ^3J = 7.6 Hz, ^4J = 7.6 Hz, 2 H, H-21), 2.61-2.55 (m, 2 H, H-6), 2.51-2.40 (m, 3 H, H-3, H-22), 2.32-2.26 (m, 1 H, H-16), 2.03-1.95 (m, 3 H, H-4a, H-26), 1.86-1.68 (m, 3 H, H-5a, H-27), 1.42 (s, 3 H, H-8), 1.38 (s, 3 H, H-8), 1.35-1.25 (m, 2 H, H-4b, H-5b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 143.5 (C-20), 142.6 (C-10), 141.3 (C-23), 136.9 (C-14), 130.7 (C-11), 129.3

(C-13), 128.6 (2C, C-25 or C-30), 128.5 (2C, C-25 or C-30), 128.4 (2C, C-25 or C-30), 126.1 (2C, C-24 or C-29), 125.8 (2C, C-24 or C-29), 121.7 (C-28), 116.2 (C-7), 110.6 (C-19), 91.1 (C-17), 90.8 (C-18), 90.6 (C-1), 83.8 (C-9), 63.6 (C-12), 49.3 (C-16), 48.2 (C-3), 44.9 (C-2), 37.9 (C-15), 35.3 (C-21), 35.1 (C-22), 33.8 (C-6), 32.8 (C-26), 32.6 (C-27), 31.4 (C-4), 30.0 (C-8), 28.5 (C-8), 22.3 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2931, 2360, 2342, 2249, 1664, 1495, 1453, 1371, 1208, 1080, 905, 725, 697, 648, 541, 503. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{36}H_{40}O_3$ $[M]^+$ 532.29775, found 532.29717 (Diff.: 1.08 ppm).

{(3aR,4S*,5R*,9bS*)-2,2-dimethyl-5-(2-phenylethyl)-7-[(3E)-6-phenylhex-3-en-1-yn-1-yl]-4,9b-dihydro-5H -3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl}methanol*



50g

$C_{37}H_{40}O_3$

MW : 532.71

orange oil

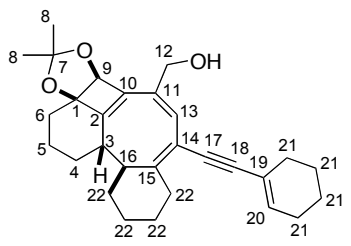
36 %

Rf = 0.22 (pentane/AcOEt = 8/2). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.31-7.25 (m, 6 H, H-25, H-30), 7.25-7.13 (m, 4 H, H-24, H-29), 6.17 (dt, ^3J = 15.9 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, H-20), 6.07 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, H-15), 6.02 (s, 1 H, H-13), 5.63 (dt, ^3J = 15.9 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H, H-19), 4.92 (s, 1 H, H-9), 4.24 (AB system, J_{AB} = 9.6 Hz, $\Delta\nu$ = 9.06 Hz, 2 H, H-12), 2.75-2.67 (m, 3 H, H-26a, H-22), 2.49-2.40 (m, 5 H, H-3, H-16, H-21, H-26b), 2.11-2.08 (m, 1 H, H-6a), 1.93-1.86 (m, 2 H, H-27a, H-4a), 1.76-1.61 (m, 3 H, H-5, H-6b), 1.55-1.56 (m, 1 H, H-27b), 1.43 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8), 0.90-0.86 (m, 1 H, H-4b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.1 (C-2), 149.1 (C-15), 143.4 (C-20), 142.2 (C-28), 141.3 (C-23), 137.2 (C-10), 134.6 (C-11), 128.6 (2C, C-25 or C-30), 128.5 (4C, C-25 or C-30), 126.9 (C-13), 126.1 (C-24 or C-29), 125.9 (C-24 or C-29), 122.2 (C-14), 115.1 (C-7), 110.4 (C-19), 88.6 (C-17), 86.5 (C-18), 85.0 (C-1), 84.2 (C-9), 65.4 (C-12), 42.2 (C-16), 41.9 (C-3), 35.3 (C-22), 35.0 (C-21), 33.8 (C-26), 33.4 (C-27), 33.3 (C-6), 31.8 (C-4), 29.7 (C-8), 29.0 (C-8), 23.8 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3447, 3025, 2933, 2855, 2360, 2342, 1603, 1496, 1454, 1378, 1368, 1206, 1144, 1082, 1030, 951, 839, 748, 699. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{36}H_{40}O_3$ $[M]^+$ 532.29775, found 532.29757 (Diff.: 0.33 ppm).

Cyclooctatriene 50h, trienyne 2h

The **general procedure VII** was followed using enyne **20h** (59 µL, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 6/4). The trienyne **2h** was isolated as an orange oil (32 mg, 59 %), along with a second fraction with the corresponding cyclooctatriene **50h as an** orange oil (8 mg, 11 %, NMR estimated yield) and 19 % (NMR estimated yield) of the starting material **1a**.

[(7bS,10aR*,11S*,11aS*)-5-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-9,9-dimethyl-1,3,4,7b,11,11a-hexahydro-2H-10a,11-propanobenzo[4',5']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]methanol*



50h

$C_{29}H_{36}O_3$

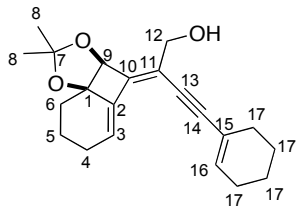
MW : 432.59

orange oil

11 %

Rf = 0.15 (pentane/Et_2O = 7/3). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.07 (s, 1 H, H-13), 6.05-6.03 (m, 1 H, H-20), 4.22 (AB system, J_{AB} = 12.4 Hz, $\Delta\nu$ = 26.4 Hz, 2 H, H-12), 2.65 (ddd, ^{3}J = 10.6 Hz, ^{3}J = 10.6 Hz, ^{3}J = 5.4 Hz, 1 H, H-3), 2.55-2.51 (m, 1 H, H-16), 2.13-1.24 (m, 21 H, H-21, H-22 ,H-5, H-6, H-4a), 1.37 (s, 3 H, H-8), 1.28 (s, 3 H, H-8), 0,92-0,87 (m, 1 H, H-4b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 157.7 (C-2), 155. 5 (C-15), 136.9 (C-10), 134.0 (C-20), 132.5 (C-11), 128.2 (C-13), 121.2 (C-14), 115.3 (C-7), 114.7 (C-19), 94.9 (C-18), 85.9 (C-1), 84.7 (C-17), 84.5 (C-9), 65.9 (C-12), 40.2 (C-16), 38.5 (C-3), 33.4 (C-6), 31.5 (C-4), 30.4 (C-21 or C-22), 29.6 (C-21 or C-22), 29.5 (C-8), 28.7 (C-8), 26.5 (C-21 or C-22), 26.4 (C-21 or C-22), 25.8 (C-21 or C-22), 23.4 (C-5), 22.5 (C-21 or C-22), 21.7 (C-21 or C-22), 20.6 (C-21 or C-22). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3335, 2972, 2931, 1659, 1446, 1379, 1186, 1143, 1087, 1045, 879, 629. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{29}H_{36}O_3$ $[M]^+$ 432.26645, found 432.26537 (Diff.: 2.49 ppm).

(Z)-4-(cyclohex-1-en-1-yl)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)but-3-yn-1-ol*



2h

$C_{21}H_{26}O_3$

MW : 326.43

orange oil

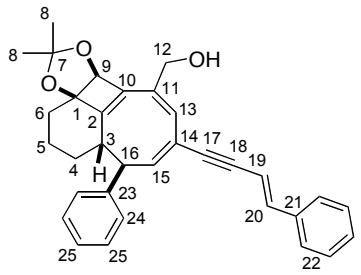
59 %

Rf = 0.42 (pentane/Et_2O = 7/3). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.22 (t, ^{3}J = 3.6 Hz, 1 H, H-3), 6.13 (m, 1 H, H-16), 4.99 (s, 1 H, H-9), 4.27 (sl, 2 H, H-12), 2.45-2.39 (m, 1 H, H-4a), 2.17-2.10 (m, 5 H, H-4b, H-17), 2.00-1.86 (m, 3 H, H-5, H-6a), 1.68-1.56 (m, 5 H, H-6b, H-17), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 148.2 (C-10), 137.9 (C-2), 136.0 (C-16), 125.1 (C-3), 120.9 (C-15), 117.7 (C-11), 114.5 (C-7), 98.9 (C-14), 86.6 (C-1), 84.3 (C-13), 81.6 (C-9), 63.4 (C-12), 29.5 (C-17), 29.3 (C-6), 28.9 (C-8), 28.9 (C-8), 25.9 (C-4 or C-17), 25.9 (C-4 or C-17), 22.4 (C-17), 21.6 (C-17), 19.1 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) 3392, 2976, 2933, 2861, 2360, 2341, 1724, 1438, 1381, 1266, 1193, 1149, 1116, 1073, 1038, 844, 735, 542. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for **$C_{21}H_{26}O_3$** $[M+Na]^+$ found 349.17887.

Cyclooctatriene 50j

The **general procedure VII** was followed using enyne **20j** (64 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 6/4). The cyclooctatriene **50j** was isolated as an orange oil (35 mg, 44 %, NMR estimated yield), along with a 38 % (NMR estimated yield) of the starting material **1a**.

{(3aR,4S*,5R*,9bS*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-7-[(3E)-4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl]-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl}methanol*



50j

$C_{33}H_{32}O_3$

MW : 476.61

orange oil

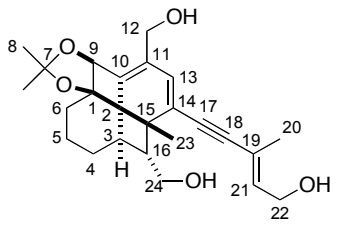
59 %

Rf = 0.13 (pentane/Et_2O = 7/3). **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.36-7.22 (m, 8 H, H-22, H-25), 7.18 (d, ^{3}J = 7.0 Hz, 2 H, H-24), 6.88 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-20), 6.46 (d, ^{3}J = 9.5 Hz, 1 H, H-15), 6.22 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-19), 6.11 (s, 1 H, H-13), 5.02 (s, 1 H, H-9), 4.38 (sl, 1 H, H-12), 3.54 (dd, ^{3}J = 10.5 Hz, ^{3}J = 10.5 Hz, 1 H, H-16), 2.91 (td, ^{3}J = 10.5 Hz, ^{3}J = 4.7 Hz, 1 H, H-3), 2.12-2.10 (m, 1 H, H-6a), 1.70-1.61 (m, 3 H, H-6b, H-5), 1.50 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 3 H, H-8), 1.33-1.30 (m, 1 H, H-4a), 0.76-0.74 (m, 1 H, H-4b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.3 (C-2), 148.5 (C-15), 141.5 (C-25), 141.1 (C-20), 137.0 (C-10). 137. 5 (C-11), 134.9 (C-21), 129.0 (C-22 or C-25), 128.8 (C-22 or C-25), 128.7 (C-22 or C-25), 127.9 (C-24), 126.9 (C-22 or C-25), 126.4 (C-22 or C-25), 126.4 (C-13), 120. 9 (C-14), 115.4 (C-7), 108.2 (C-19), 92.1 (C-18), 87.5 (C-17), 85.1 (C-1), 84.5 (C-9), 65.6 (C-12), 50.0 (C-16), 43.9 (C-3), 33.5 (C-6), 32.8 (C-4), 29.7 (C-8), 29.3 (C-8), 23.3 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3435, 2937, 2856, 2358, 1727, 1600, 1493, 1449, 1380, 1368, 1348, 1314, 1284, 1258, 1229, 1207, 1184, 1143, 1125, 1078, 1026, 950, 763, 750, 704, 691. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{33}H_{32}O_3$ $[M]^+$ 476.23514, found 476.23637 (Diff.: 2.57 ppm).

Fenestradiene 49k

The **general procedure VII** was followed using (*E*)-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol **20k** (51 μL, 0.5 mmol, 3 equiv.). After 1 h of irradiation at 100 °C, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: CH_2Cl_2/MeOH = 99/1 to 98/2) and the desired product **49k** was isolated as an orange foam (47 mg, 68 %).

(2E)-5-[(1R,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-8,12-bis(hydroxymethyl)-1,6,6,11-tetramethyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-10-yl]-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol*



49k

$C_{25}H_{32}O_5$

412.52

orange foam

68 %

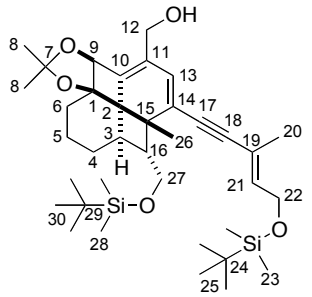
Rf = 0.42 (CH_2Cl_2/MeOH = 95/5). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.18 (s, 1 H, H-13), 4.95 (td, ^{3}J = 6.8 Hz, ^{4}J = 1.6 Hz, 1 H, H-21), 5.10 (s, 1 H, H-9), 4.21-4.18 (m, 4 H, H-12, H-22), 3.83 (dd, ^{2}J = 11.8 Hz, ^{3}J = 8.5 Hz, 1 H, H-24a), 3.53 (dd, ^{2}J = 11.8 Hz, ^{3}J = 8,5 Hz, 1 H, H-24b), 2.36-2.31 (m, 1 H, H-16), 2.10-2.06 (m, 1 H, H-3), 2.00-1.92 (m, 2 H, H-4a, H-6a), 1.85-1.73 (m, 2 H, H-5a, H-6b), 1.81 (bs, 3 H, H-20), 1.53 (s, 3 H, H-23), 1.44-1.25 (m, 2 H, H-4b, H-5b), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1,37 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.0 (C-10), 136.4 (C-21), 130.3 (C-13), 129.0 (C-11), 123.7 (C-14), 120.2 (C-19), 116.3 (C-7), 95.5 (C-18), 91.3 (C-1), 88.0 (C-17), 82.8 (C-9), 64.2 (C-24), 62.9

(C-12), 60.1 (C-16), 59.1 (C-22), 45.9 (C-15), 43.4 (C-2), 42.7 (C-3), 33.9 (C-6), 31.1 (C-4), 30.0 (C-8), 28.5 (C-8), 25.5 (C-23), 21.9 (C-5), 17.5 (C-20). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3415, 2930, 2358, 2251, 1451, 1371, 1221, 1139, 1071, 1002, 904, 724, 648. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{25}H_{32}O_5$ $[M]^+$ 412.22497, found 412.22632 (Diff.: 3.26 ppm).

Fenestradiene 49l, cyclooctatriene 50l, trienyne 2l

The **general procedure VII** was followed using enyne **20l** (105 mg, 0.5 mmol, 3 equiv.). After 1 h of irradiation at 100 °C, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 85/15) and the desired product **49l** was isolated (77 mg, 72 %), along with a second fraction with the corresponding cyclooctatriene **50l** (11 mg, 10 %) and a third fraction with the trienyne **2l** (6 mg, 8 %), the three of them as orange oils.

[(1R,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-12-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-10-((3E)-5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-8-yl]methanol*



49l

$C_{37}H_{60}O_5Si_2$

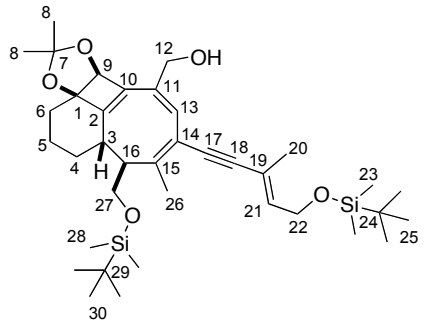
641.04

orange oil

72 %

Rf = 0.36 (pentane/Et_2O = 9/1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.04 (s, 1 H, H-13), 5.86 (td, ^3J = 6.3 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H, H-21), 5.14 (s, 1 H, H-9), 4.25-4.24 (m, 2 H, H-12), 4.25-4.24 (m, 2 H, H-22), 3.97 (dd, ^2J = 10.5 Hz, ^3J = 5.3 Hz, 1 H, H-27a), 3.53 (dd, ^2J = 10.5 Hz, ^3J = 5.3 Hz, 1 H, H-27b), 2.32-2.27 (m, 1 H, H-3), 2.21 (ddd, ^3J = 10.3 Hz, ^3J = 5.3 Hz, ^3J = 5.3 Hz, 1 H, H-16), 2.0-1.96 (m, 2 H, H-6a, H-4a), 1.85-1.73 (m, 2 H, H-6b, H-5a), 1.38-1.31 (m, 2 H, H-4b, H-5b), 1.78 (bs, 3 H, H-20), 1.47 (s, 3 H, H-26), 1.40 (s, 3 H, H-8), 1.38 (s, 3 H, H-8), 0.89 (s, 9 H, H-25 or H-30), 0.85 (s, 9 H, H-25 or H-30), 0.06 (s, 6 H, H-23 or H-28), 0.00 (s, 6 H, H-23 or H-28). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 137.1 (C-10), 136.7 (C-21), 129.0 (C-11), 128.3 (C-13), 124.9 (C-14), 119.0 (C-19), 116.2 (C-7), 95.3 (C-18), 91.5 (C-1), 88.0 (C-17), 82.9 (C-9), 64.3 (C-27), 63.3 (C-12), 60.2 (C-22), 59.5 (C-16), 46.3 (C-15), 45.5 (C-3), 42.2 (C-2), 34.2 (C-6), 31.8 (C-4), 30.0 (C-8), 28.6 (C-8), 26.1 (C-25, C-30), 25.3 (C-26), 22.1 (C-5), 18.5 (C-24 or C-29), 18.4 (C-24 or C-29), 17.7 (C-20), -5.02 (C-28), -5.09 (C-23), -5.13 (C-23). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2929, 2856, 2358, 1669, 1471, 1462, 1370, 1253, 1091, 909, 834, 775, 731. **HRMS** (EI+) calculated $C_{37}H_{60}O_5Si_2$ $[M]^+$ 640.39793, found 640.39764 (Diff.: 0.44 ppm).

[(3aR,4S*,5S*,9bS*)-5-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-7-((3E)-5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-2,2,6-trimethyl-4,9b-dihydro-5H -3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl]methanol*



50l

$C_{37}H_{60}O_5Si_2$

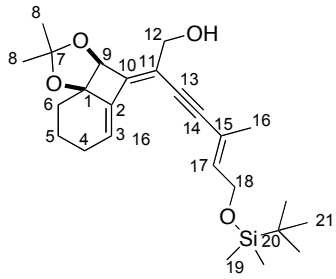
641.04

orange oil

10 %

Rf = 0.03 (pentane/Et_2O = 9/1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.05 (s, 1 H, H-13), 5.87 (td, ^3J = 6.3 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H, H-21), 4.98 (s, 1 H, H-9), 4.34-4.29 (m, 2 H, H-12), 4.25 (d, ^3J = 6.3 Hz, 2 H, H-22), 3.64-3.62 (m, 2 H, H-27), 2.72-2.66 (m, 1 H, H-16), 2.51 (ddd, ^3J = 10.8 Hz, ^3J = 10.8 Hz, ^3J = 5.3 Hz, 1 H, H-3), 2.13-2.10 (m, 1 H, H-6a), 1.99 (bs, 3 H, H-26), 1.90-1.87 (m, 1 H, H-4a), 1.80 (bs, 3 H, H-20), 1.76-1.69 (m, 3 H, H-5, H-6b), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1.31 (s, 3 H, H-8), 1.10-1.00 (m, 1 H, H-4b), 0.90 (s, 9-H, H-25), 0.85 (s, 9 H, H-30), 0.07 (s, 6 H, H-23), 0.0 (s, 6 H, H-28). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 157.1 (C-2), 152.7 (C-15), 137.0 (C-10), 135.9 (C-21), 133.1 (C-11), 128.1 (C-13), 119.4 (C-19), 118.2 (C-14), 114.9 (C-7), 95.6 (C-18), 86.6 (C-17), 84.7 (C-1), 84.5 (C-9), 65.8 (C-12), 61.9 (C-27), 60.2 (C-22), 46.3 (C-16), 39.2 (C-3), 33.5 (C-6), 31.7 (C-4), 29.7 (C-8), 28.6 (C-8), 26.1 (C-25), 25.9 (C-30), 23.4 (C-5), 18.5 (C-24), 18.2 (C-29), 17.9 (C-20), 17.8 (C-26), -5.0 (C-23), -5.3 (C-23), -5.5 (C-28). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2929, 2856, 2359, 2342, 1717, 1471, 1379, 1256, 1099, 1077, 1027, 908, 833, 774, 731. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{37}H_{60}O_5Si_2$ $[M]^+$ 640.39793, found 640.39724 (Diff.: 1.07 ppm).

(2Z,5E)-7-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[(3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-methylhept-5-en-3-yn-1-ol*



2l

$C_{25}H_{38}O_4Si$

430.65

orange oil

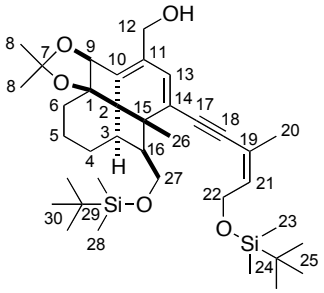
8 %

Rf = 0.23 (pentane/Et_2O = 9/1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.22 (t, ^3J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 5.93 (td, ^3J = 6.3 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H, H-17), 4.99 (s, 1 H, H-9), 4.27 (s, 2 H, H-12), 4.26 (dd, ^3J = 6.3 Hz, ^4J = 0.7 Hz, 2 H, H-18), 2.45-2.39 (m, 1 H, H-4a), 2.20-2.10 (m, 1 H, H-4b), 1.99 (dt, ^2J = 12.4 Hz, ^3J = 3.2 Hz, 1 H, H-6a), 1.96-1.86 (m, 2 H, H-5), 1.82 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H, H-16), 1.59 (td, ^2J = 12.8 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1 H, H-6b), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 3 H, H-8), 0.90 (s, 9 H, H-21), 0.07 (s, 6 H, H-19). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 149.0 (C-10), 137.9 (C-2), 137.7 (C-17), 125.5 (C-3), 118.8 (C-15), 117.4 (C-11), 114.6 (C-7), 99.3 (C-14), 86.5 (C-13), 84.5 (C-1), 81.6 (C-9), 63.4 (C-12), 60.2 (C-18), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 26.0 (C-21), 25.8 (C-4), 19.1 (C-5), 18.5 (C-20), 17.5 (C-16), -5.03 (C-19). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2930, 2857, 2360, 2342, 2251, 1463, 1372, 1255, 1192, 1063, 905, 835, 725, 648. **HRMS** (EI+) calculated $C_{23}H_{28}O_3$ $[M]^+$ 430.25393, found 430.25388 (Diff.: 4.91 ppm).

Fenestradiene 49m, trienyne 2m (47)

The **general procedure VII** was followed using enyne **20m** (105 mg, 0.5 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 2 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 9/1). The desired product **49m** was isolated (43 mg, 40 %), along with a second fraction with the corresponding trienyne **2m** (21 mg, 30 %), both as orange oils.

[(1R,4aR*,7aS*,11S*,12S*)-12-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-10-((3Z)-5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-8-yl]methanol*



49m

$C_{37}H_{60}O_5Si_2$

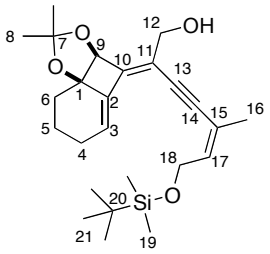
641.04

orange oil

40 %

Rf = 0.27 (pentane/AcOEt = 9/1). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.90 (s, 1 H, H-13), 5.74 (td, ^3J = 6.5 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, H-21), 5.20 (s, 1 H, H-9), 4.38-4.33 (m, 2 H, H-22), 4.29-4.26 (m, 2 H, H-12), 3.89 (dd, ^2J = 10.7 Hz, ^3J = 10.3 Hz, 1 H, H-27a), 3.74 (dd, ^2J = 10.7 Hz, ^3J = 5.3 Hz, 1 H, H-27b), 2.71-2.57 (m, 2 H, H-3, H-16), 2.06-2.03 (m, 1 H, H-6a), 1.92-1.84 (m, 2 H, H-4a, H-5a), 1.87 (bs, 3 H, H-20), 1.71-1.58 (m, 2 H, H-6b, H-4b), 1.40 (s, 6 H, H-25, H-8), 1.37 (s, 3 H, H-8), 1.30-1.19 (m, 1 H, H-5b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 137.5 (C-10), 136.5 (C-21), 129.6 (C-11), 129.3 (C-14), 125.2 (C-13), 118.9 (C-19), 116.2 (C-7), 94.0 (C-18), 91.4 (C-1), 91.0 (C-17), 82.9 (C-9), 63.6 (C-12), 62.6 (C-22), 60.3 (C-27), 52.5 (C-16), 47.8 (C-3), 47.4 (C-15), 42.1 (C-2), 33.8 (C-6), 30.2 (C-8), 28.6 (C-8), 26.1 (C-25), 26.0 (C-30), 24.5 (C-4), 23.3 (C-20), 22.2 (C-5), 18.5 (C-24), 18.3 (C-29), 17.6 (C-26), -4.9 (C-23), -4.9 (C-23), -5.2 (C-28), -5.2 (C-28).

(2Z,5Z)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-5-methylhept-5-en-3-yn-1-ol*



2m

$C_{25}H_{38}O_4Si$

430.65

orange oil

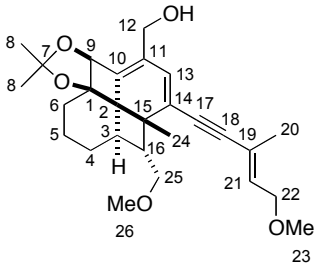
30 %

Analytical data : See page 240

Fenestradiene 49n, trienyne 2n

The **general procedure VII** was followed using enyne **20n** (55 mg, 0.5 mmol, 3 equiv.). After 2 h of irradiation at 100 °C, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 9/1) and the desired product **49n** was isolated as an orange oil (23 mg, 32 %), along with a second fraction with the corresponding trienyne **2n** (31 mg, 57 %, NMR estimated yield) as an orange oil and 20 % (NMR estimated yield) of the starting material **1a**.

{(1R,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-12-(methoxymethyl)-10-[(3E)-5-methoxy-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl]-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-8-yl}methanol*



49n

$C_{27}H_{36}O_5$

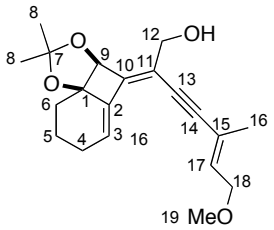
MW : 440.57

orange oil

32 %

Rf = 0.27 (pentane/Et_2O = 6/4). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.08 (s, 1 H, H-13), 5.92 (td, ^3J = 8.8 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-21), 5.14 (s, 1 H, H-9), 4.23 (sl, 2 H, H-12), 4.01 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2 H, H-22), 3.83 (d, ^2J = 10.7 Hz, 1 H, H-25a), 3.68-3.64 (m, 1 H, H-25b), 3.37-3.31 (m, 1 H, H-16), 3.36 (s, 3 H, H-23 or H-26), 3.31 (s, 3 H, H-23 or H-26), 3.12-3.02 (m, 1 H, H-16), 2.40-0.88 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.84 (s, 3 H, H-20), 1.51 (s, 3 H, H-24), 1.41 (s, 3 H, H-8), 1.39 (s, 3 H, H-8).

(2Z,5E)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)-7-methoxy-5-methylhept-5-en-3-yn-1-ol*



2n

$C_{20}H_{26}O_4$

MW : 330.42

orange oil

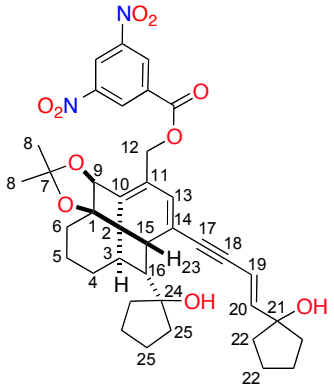
57 %

Rf = 0.18 (pentane/Et_2O = 6/4). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.22 (t, ^3J = 3.3 Hz, 1 H, H-3), 5.96 (td, ^3J = 6.3 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H, H-17), 4.99 (s, 1 H, H-9), 4.27 (d, ^3J = 4.4 Hz, 2 H, H-12), 4.26 (d, ^3J = 6.3 Hz, 2 H, H-18), 3.33 (s, 3 H, H-19), 2.45-2.38 (m, 1 H, H-4a), 2.22-2.09 (m, 1 H, H-4b), 2.01-1.95 (m, 1 H, H-6a), 1.96-1.86 (m, 2 H, H-5), 1.86 (d, ^4J = 1.2 Hz, 3 H, H-16), 1.64-1.58 (m, 1 H, H-6b), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8).

III. Fenestradienes **60b** synthesis

To a solution of fenestradiene **49b** (50 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 (1.4 mL, 0.07 M) were added pyridine (0.02 mL, 0.20 mmol, 2 equiv.), DMAP (2 mg, 0.1 mmol, 0.1 equiv.) and 3,5-dinitrobenzoyl chloride (30 mg, 0,13 mmol, 1.3 equiv.). The reaction mixture was stirred 1 h at RT, then quenched with water and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic phases were washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (treated with 5 % Et_3N) to afford 49 mg of the corresponding fenestradiene **60b** as an orange solid (70 %).

{(1S,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-12-(1-hydroxycyclopentyl)-10-[(3E)-4-(1-hydroxycyclopentyl)but-3-en-1-yn-1-yl]-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-8-yl}methyl 3,5-dinitrobenzoate*



60b

$C_{38}H_{42}N_2O_{10}$

686.75

orange solid

70 %

.

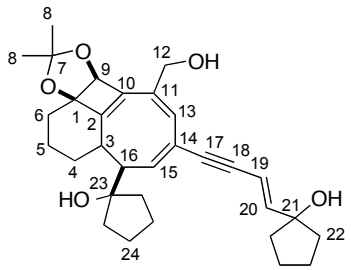
EXPERIMENTAL DATA CHAPTER IV

I. Cyclooctatrienes **50** synthesis

Cyclooctatriene 50b

The **general procedure VII** was followed using enyne **20b** (68 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 130 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: CH_2Cl_2/MeOH = 98/2), to afford 66 mg (81 %) of cyclooctatrienes **50b** as an orange oil.

1-[(3aR,4S*,5R*,9bS*)-7-[(3E)-4-(1-hydroxycyclopentyl)but-3-en-1-yn-1-yl]-9-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl]cyclopentanol*



50b

$C_{31}H_{40}O_5$

MW : 492.65

orange oil

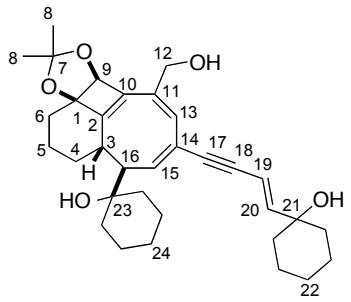
81 %

Analytical data : See page 255.

Cyclooctatriene 50c, Trienyne 2c

The **general procedure VII** was followed using enyne **20c** (75 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 3 h at 100 °C and the crude product was purified by automatic flash column chromatography. (Run: 140 min, elution: CH_2Cl_2/MeOH = 100/0 to 97/3 for 120 min and then CH_2Cl_2/MeOH = 97/3 for 20 min). The desired cyclooctatriene **50c** (44 mg, 51 %) was isolated along with a second fraction with the corresponding the trienyne **2c** (18 mg, 30 %), both as orange oils.

1-[(3aR,4S*,5R*,9bS*)-7-[(3E)-4-(1-hydroxycyclohexyl)but-3-en-1-yn-1-yl]-9-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl]cyclohexanol*



50c

$C_{33}H_{44}O_5$

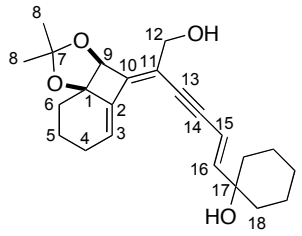
MW : 520.70

orange oil

51 %

Analytical data : See page 257.

{(1E,5Z)-5-[(3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-6-hydroxyhex-1-en-3-yn-1-yl}cyclohexanol*



2c

$C_{23}H_{30}O_4$

MW : 370.48

orange oil

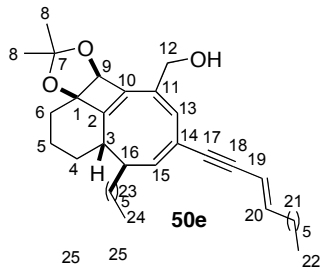
30 %

Analytical data : See page 257.

Cyclooctatriene 50e

The **general procedure VII** was followed using enyne **20e** (68 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/AcOEt = 9/1). The cyclooctatriene **50e** was isolated as an orange oil (59 mg, 72 %).

{(3aR,4S*,5R*,9bS*)-7-[(3E)-dec-3-en-1-yn-1-yl]-5-hexyl-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl}methanol*



50e

$C_{33}H_{48}O_3$

MW : 492.73

Orange oil

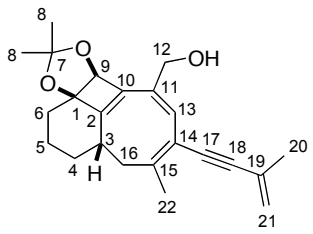
72 %

Analytical data : See page 259.

Cyclooctatriene 50f

The **general procedure VII** was followed using enyne **20f** (48 µL, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 30 min at 130 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 6/4 to 5/5). The desired product cyclooctatriene **50f** was isolated as an orange oil (57 mg, 98 %).

[(3aR,4S*,9bS*)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl]methanol*



50f

$C_{23}H_{28}O_3$

352.47

Orange oil

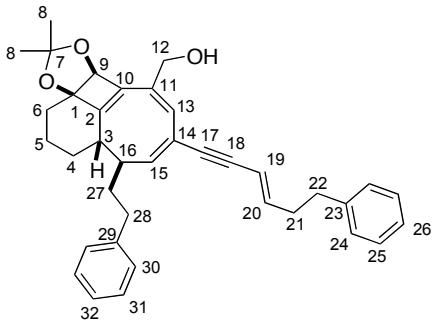
98 %

Analytical data : See page 260.

Cyclooctatriene 50g and Fenestradiene 49g

The **general procedure VII** was followed using enyne **20g** (78 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 110 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 6/4). The cyclooctatriene **50g** was isolated (52 mg, 59 %) as an orange oil.

{(3aR,4S*,5R*,9bS*)-2,2-dimethyl-5-(2-phenylethyl)-7-[(3E)-6-phenylhex-3-en-1-yn-1-yl]-4,9b-dihydro-5H -3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl}methanol*



50g

$C_{37}H_{40}O_3$

MW : 532.71

Orange oil

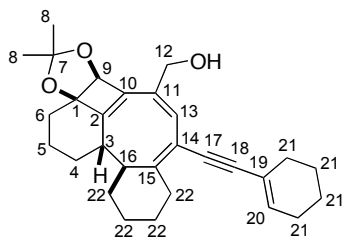
59 %

Analytical data : See page 261.

Cyclooctatriene 50h and Trienyne 2h

The **general procedure VII** was followed using enyne **20h** (59 µL, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 2 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 6/4). The cyclooctatriene **50h** was isolated (55 mg, 77 %), along with a second fraction with the corresponding trienyne **2h** (11 mg, 20 %), both as orange oils.

[(7bS,10aR*,11S*,11aS*)-5-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-9,9-dimethyl-1,3,4,7b,11,11a-hexahydro-2H-10a,11-propanobenzo[4',5']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]methanol*



50h

$C_{29}H_{36}O_3$

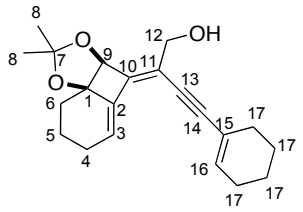
MW : 432.59

Orange oil

77 %

Analytical data : See page 262.

(Z)-4-(cyclohex-1-en-1-yl)-2-((3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene)but-3-yn-1-ol*



2h

$C_{21}H_{26}O_3$

MW : 326.43

orange oil

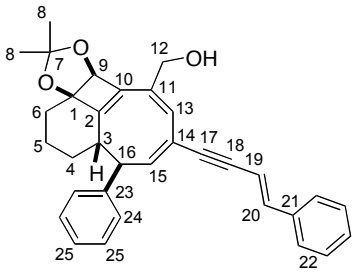
20 %

Analytical data : See page 262.

Cyclooctatriene 50j

The **general procedure VII** was followed using enyne **20j** (64 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 3 h at 100 °C the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 6/4). The cyclooctatriene **50j** was isolated as an orange oil (54 mg, 68 %).

{(3aR,4S*,5R*,9bS*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-7-[(3E)-4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl]-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl}methanol*



50j

$C_{33}H_{32}O_3$

MW : 476.61

Orange oil

68 %

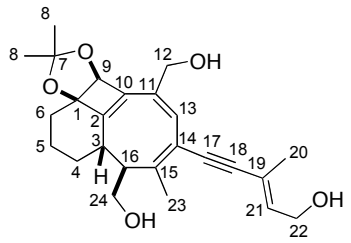
Analytical data : See page 263.

Cyclooctatriene 50k

The **general procedure VII** was followed using enyne **20k** (51 µL, 0.5 mmol, 3 equiv.). After 2 h of irradiation at 130 °C, the crude product was purified by automatic flash column chromatography.

(Run: 140 min, elution: CH_2Cl_2/MeOH = 100/0 to 97/3 for 120 min and then CH_2Cl_2/MeOH = 97/3 for 20 min) and the desired product **50k** was isolated as an orange oil (55 mg, 80 %).

(2E)-5-[(3aR,4S*,5S*,9bS*)-5,9-bis(hydroxymethyl)-2,2,6-trimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol*



49k

$C_{25}H_{32}O_5$

412.52

orange oil

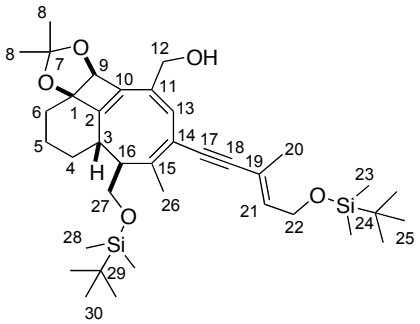
80 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.0 (s, 1 H, H-13), 5.92 (t, ^3J = 12.4 Hz, 1 H, H-21), 4.97 (s, 1 H, H-9), 4.32-4.18 (m, 4 H, H-12, H-22), 3.69 (dd, ^2J = 10.4 Hz, ^3J = 5.2 Hz, 1 H, H-24a), 3.62 (dd, ^2J = 10.4 Hz, ^3J = 10.4 Hz, 1 H, H-24b), 3,46 (ddd, ^3J = 10.4 Hz, ^3J = 5.2 Hz, ^3J = 5.2 Hz, 1 H, H-16), 2.82 (td, ^3J = 5.2 Hz, ^3J = 10.4 Hz, 1 H, H-3), 2.15-2.11 (m, 1 H, H-6a), 1.81 (s, 3 H, H-20), 1.79-1.65 (m, 4 H, H-6b, H-4a, H-5), 1.49 (d, ^4J = 6.4 Hz, H-23), 1.36 (s, 3 H, H-8), 1.28 (s, 3 H, H-8), 1.12-1.03 (m, 1 H, H-4b). **^{13}C RMN** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.6 (C-2), 151.2 (C-15), 137.2 (C-10), 134.9 (C-21), 133.5 (C-11), 127.5 (C-13), 121.1 (C-19), 119.5 (C-15), 114.9 (C-7), 95.7 (C-18), 87.0 (C-17), 84.6 (C-1), 84.3 (C-9), 65.2 (C-12), 61.5 (C-24), 59.1 (C-22), 48.0 (C-16), 46.6 (C-3), 33.3 (C-6), 31.6 (C-4), 29.6 (C-8), 28.6 (C-8), 23.3 (C-5), 19.3 (C-23), 17.8 (C-20). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2937, 2360, 2253, 1381, 1025, 904, 723, 647. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{25}H_{32}O_5$ $[M]^+$ 412.225, found 412.2257 (Diff.: -1.86 ppm).

Cyclooctatriene 50l, Fenestradiene 49l and Trienyne 2l

The **general procedure VII** was followed using enyne **20l** (105 mg, 0.5 mmol, 3 equiv.). After 1 h of irradiation at 130 °C, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 85/15) and the desired product cyclooctatriene **50l** was isolated as an orange oil (16 mg, 15 %), along with a second fraction with the corresponding fenestradiene **49l** (17 mg, 16 %) and a third fraction with the trienyne **2l** (39 mg, 55 %).

[(3aR,4S*,5S*,9bS*)-5-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-7-((3E)-5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-2,2,6-trimethyl-4,9b-dihydro-5H -3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl]methanol*



50l

$C_{37}H_{60}O_5Si_2$

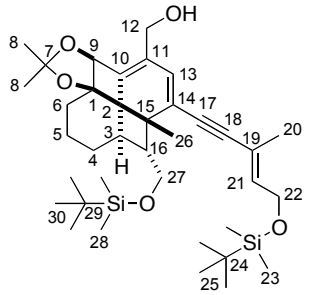
641.04

orange oil

15 %

Analytical data : See page 265.

[(1R,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-12-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-10-((3E)-5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-8-yl]methanol*



49l

$C_{37}H_{60}O_5Si_2$

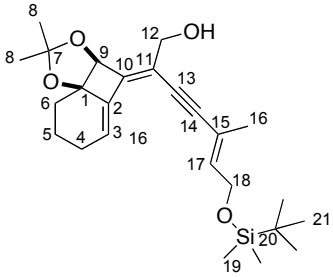
641.04

orange oil

16 %

Analytical data : See page 267.

(2Z,5E)-7-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-[(3aS,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(6H)-ylidene]-5-methylhept-5-en-3-yn-1-ol*



2l

$C_{25}H_{38}O_4Si$

430.65

orange oil

55 %

Analytical data : See page 267.

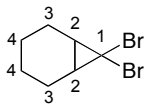
II. Synthesis of cycloctatrienes **63** and trienynes **67**

II.1. Starting material 61a

gem-Dibromocyclopropane 73

Cyclohexene (40 g, 0.49 mol, 1 equiv.) was dissolved in pentane (490 mL, 0.001 M) and *t*-BuOK (100 g, 0.89 mmol, 1.8 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was vigorously stirred and cooled to 0 °C before the dropwise addition of bromoform (84 mL, 0.92 mmol, 1.8 equiv.). The reaction mixture turned dark. The reaction mixture was stirred at RT overnight and quenched by water. The phases were separated, the aqueous phase was extracted with pentane and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was then purified by distillation (79 °C, 0.6 mbar) to afford 124 g (quantitative) of the *gem*-dibromocyclopropane **73** as a transparent oil.

7,7-dibromobicyclo[4.1.0]heptane



73

$C_7H_{10}Br_2$

MW : 253,96

transparent oil

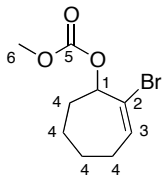
quantitative

Rf = 0.75 (heptane/Et_2O = 5/5). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 2.10-1.92 (m, 2 H, H-2), 1.89-1.75 (m, 2 H, H-3 or H-4), 1.66-1.49 (m, 2 H, H-3 or H-4), 1.46-1.39 (m, 2 H, H-3 or H-4), 1.29-0.18 (m, 2 H, H-3 or H-4). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 40.7 (C-1), 27.0 (C-2), 20.7 (C-3), 20.1 (C-4).

Vinyle bromide 74

gem-Dibromocyclopropane **73** (50 g, 0.20 mol, 1 equiv.) was dissolved in glacial acetic acid (200 mL, 0.001 M) with $AgNO_3$ (50 g, 0,29 mol, 1.5 equiv.), NaOAc (26 g, 0.29 mol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was heated at 120 °C and vigorously stirred for 36 h. 400 mL of Et_2O was then added. The silver colored crystals were filtered through celite and washed with Et_2O. The organic phase was washed with water (2x), a saturated solution of K_2CO_3 (2-3x until pH 7-8), brine (2x) then dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: hexane/Et_2O = 6/4) to afford 42.3 g (92 %) of the vinyl bromide **74** as an orange oil.

2-bromocyclohept-2-en-1-yl acetate



74

$C_9H_{13}BrO_2$

MW : 233.10

orange oil

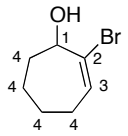
92 %

Rf = 0.50 (heptane/Et_2O = 5/5). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.42 (t, ^{3}J = 6.6 Hz, 1 H, H-3), 5.57 (d, ^{3}J = 7.6 Hz, 1 H, H-1), 2.31-1.49 (m, 8 H, H-4), 2.12 (s, 3 H, H-6). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 169.9 (C-5), 137.3 (C-3), 123.9 (C-2), 77.0 (C-1), 29.9 (C-4), 28.1 (C-4), 25.7 (C-4), 23.5 (C-4), 21.0 (C-6).

Alcohol 75

Vinyl bromide **74** (27 g, 0.12 mol, 1 equiv.) was dissolved in THF/H_2O = 1/1 (80 mL) LiOH (8.3 g, 0.35 mol, 3 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 3 days at RT. Aqueous phase was extracted with EtOAct (3x). The organic phases were combined and washed with water (2x), brine, dried over Na_2SO_4, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: hexane/Et_2O = 6/4) to afford 17 g (77 %) of the alcohol **74** as a yellow oil.

2-bromocyclohept-2-enol



75

$C_7H_{11}BrO$

Molecular Weight: 191.07

yellow oil

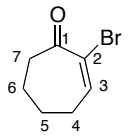
77 %

Rf = 0.46 (heptane/Et_2O = 5/5). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.32 (t, ^{3}J = 6.6 Hz, 1 H, H-3), 4.45 (s, 1 H, H-1), 2.31-2.01 (m, 2 H), 1.99-1.78 (m, 3 H, H-4), 1.73-1.52 (m, 3 H, H-4). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 134.4 (C-3), 129.9 (C-2), 75.5 (C-1), 32.4 (C-4), 28.0 (C-4), 25.8 (C-4), 23.1 (C-4).

Bromoketone 76

Alcohol **75** (10 g, 52.3 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (100 mL) and PCC was added (28.2 g, 130.8 mmol, 2.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at RT for 7 h. 50 mL of Et_2O were added and the reaction mixture was filtered through celite and washed with Et_2O. The organic phase was treated with activated carbon and filtrated through celite and concentrated under *vacuo* to afford 7.6 g (76 %) of the bromoketone **76** as a brown oil.

2-bromocyclohept-2-enone



76

C_7H_9BrO

MW : 189.05

brown oil

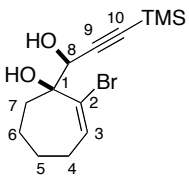
76 %

Rf = 0.46 (heptane/Et_2O = 5/5). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.32 (t, ^3J = 6.4 Hz, 1 H, H-3), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.55-2.34 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 196.2 (C-1), 147.9 (C-3), 126.8 (C-2), 41.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 24.6 (CH_2), 21.1 (CH_2).

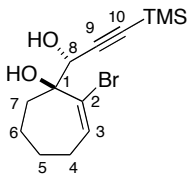
Diols 77a and 77b

A solution of *n*-butyllithium (8.4 mL, 13 mmol, 1.54 M in hexane, 1.36 equiv.) was added to a dried round-bottom flask containing compound alkyne **22** (5.50 g, 27.4 mmol, 1.2 equiv.) in freshly distilled THF (60 mL, 0.46 M) at -78 °C. The reaction was stirred 30 min at this temperature and a solution of 2-bromocyclohex-2-en-1-one **76** (4.05 g, 23.14 mmol, 1 equiv.) in THF (40 mL, 0.58 M) was then added *via cannula*. The mixture was stirred for 2 h at -78 °C and then quenched by addition of saturated aqueous $NaHCO_3$ (50 mL) and water (100 mL). After extraction with Et_2O, the combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel column (elution: hexane/Et_2O = 9/1) to give the protected alcohols **77a** and **77b** as an orange oil. The alcohols **77a** and **77b** were deprotected by dissolving this oil in methanol (30 mL, 0.8 M) containing PPTS (0.57 g, 2.3 mmol, 0.1 equiv.). The solution was stirred for 30 min at RT and quenched with brine (100 mL) and water (100 mL). The mixture was extracted with Et_2O and the combined extracts were washed with water, brine and dried over Na_2SO_4. The two diastereomeres were separated by flash chromatography on silica gel (hexane/Et_2O = 95/5) to afford compounds **77a** (*syn*) (4.37 g, 14.4 mmol) and **77b** (*anti*) (2.92 g, 9.63 mmol) as clear yellow oils for a global yield of 84 % and an *anti*/*syn* ratio of 6/4.

(1S)-2-bromo-1-[(1S*)-1-hydroxy-3-](trimethylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohex-2-en-1-ol(**77a**) and (1R*)-2-bromo-1-[(1S*)-1-hydroxy-3-](trimethylsilyl)prop-2-ynyl]cyclohex-2-en-1-ol (**77b**)*



anti
77a



syn
77b

77a and 77b

$C_{13}H_{21}BrO_2Si$

MW : 317.29

yellow oils

84 %

<u>Compound 77a *anti*</u>

Rf = 0.64 (heptane/Et_2O = 5/5). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.51 (dd, ^3J = 9.4 Hz, ^3J = 5.2 Hz, 1 H, H-3), 4.53 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, H-8), 2.33-2.03 (m, 2 H), 1.95-1.45 (m, 6 H), 0.19 (s, 9 H, TMS). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 135.1 (C-3), 131.2 (C-2), 102.8 (C-9), 92.8 (C-10), 79.4 (C-1), 67.5 (C-8), 32.0 (CH_2), 27.1 (CH_2), 24.8 (CH_2), 21.4 (CH_2), -0.2 (3C : TMS). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3513, 2936, 2863, 2174, 1696, 1625, 1441, 1360, 1249, 1056, 971, 846, 760, 700. **SM** (ESI, positive ion, 100 eV) calculated $C_{13}H_{21}BrO_2SiNa$ $[M]^+$ 339.0390, found 339.0450.

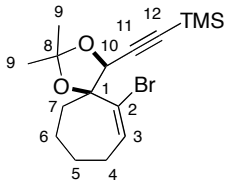
Composé 77b *syn* :

Rf = 0.60 (heptane/Et_2O = 7/3). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.48 (dd, ^3J = 9.4 Hz, ^3J = 5.3 Hz, 1 H, H-3), 4.66 (s, 1 H, H-8), 2.60-1.60 (m, 10 H, H-4-7, 2 OH), 0.20 (s, 9 H, TMS). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 135.4 (C-3), 129.8 (C-2), 92.0 (C-9), 80.8 (C-10), 68.8 (C-1), 66.5 (C-8), 30.1 (CH_2), 25.9 (CH_2), 24.7 (CH_2), 19.5 (CH_2), -0.4 (3C : TMS). **IR** (CCl_4) ν (cm^{-1}) = 3415, 2957, 2861, 2177, 1630, 1446, 1400, 1250, 1087, 1056, 979, 840, 784, 761. **SM** (ESI, positive ion, 100 eV) calculated $C_{13}H_{21}BrO_2SiNa$ $[M]^+$ 339.0390, found 339.0392.

Acetonide 61c

A solution of diol *anti* **77a** (2 g, 6.30 mmol, 1 equiv.), 2,2-dimethoxypropane (20 mL, 169.6 mmol, 27 eq.), and *p*-TsOH (200 mg, 1.05 mmol, 0.17 eq.) in acetone (50 mL, 0.13 mL) was stirred during 7 h at RT. Then the mixture was quenched by addition of a saturated solution of $NaHCO_3$ (50 mL). After extraction with Et_2O, the combined organic layers were washed with water, brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (elution: pentane/Et_2O = 98/2) to give 2.1 g (93 %) of the product **61c** as a white powder.

{[(4S,5S*)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.6]undec-6-en-4-yl]ethynyl} (trimethyl)silane*



61c

$C_{16}H_{25}BrO_2Si$

MW : 357.36

white solid

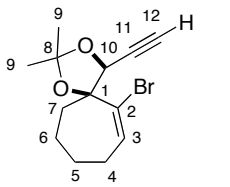
93 %

Rf = 0.16 (pentane/Et_2O = 98/2). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.55 (t, ^3J = 6.84 Hz, 1 H, H-3), 4.83 (s, 1 H, H-10), 2.26-1.58 (m, 8 H, H-4, H-5, H-6, H-7), 1.71 (s, 3 H, H-9), 1.40 (s, 3 H, H-9), 0.18 (s, 9 H, TMS). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 135.4, 129.6, 110.8, 100.2, 94.2, 88.9, 73.7, 37.6, 27.3, 26.4, 24.5, 21.7, -0.5. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3053, 2938, 2857, 1457, 1379, 1249, 1208, 1188, 1163, 1096, 1069, 1042, 980, 939, 893, 843, 760, 738, 704, 654, 559, 524, 407. **Mp** = 44 °C.

Terminal alkyne 78

A solution of compound **61c** (2.89 g, 8.09 mmol, 1 equiv.) and K_2CO_3 (1.12 g, 8.09 mmol, 1 eq.) in MeOH (40 mL, 0.2 M) was stirred during 20 min at RT. Then the mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH_4Cl. After extraction with AcOEt, the combined organic layers were washed with water, brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford 2.25 g (97 %) of product **78** was obtained as a white powder, and used without purification.

(4S,5S*)-6-bromo-4-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.6]undec-6-ene*



78

$C_{13}H_{17}BrO_2$

MW : 285.18

white solid

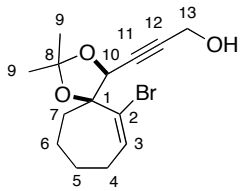
97 %

Rf = 0.58 (heptane/Et_2O = 70/30). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.58 (t, ^3J = 6,6 Hz, 1 H, H-3), 4.86 (d, ^4J = 2,2 Hz, 1 H, H-10), 2.64 (d, ^4J = 2,44 Hz, 1 H, H-12), 2.26-1.59 (m, 8 H, H-4, H-5, H-6, H-7), 1.71 (s, 3 H, H-9), 1.41 (s, 3 H, H-9). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 136.3, 129.2, 111.0, 88.6, 78.7, 77.2, 73.4, 37.7, 27.4, 26.5, 26.4, 24.6, 21.7. **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3853, 3751, 3648, 3283, 2938, 2360, 1684, 1653, 1558, 1541, 1507, 1457, 1375, 1261, 1209, 1163, 1068, 1040, 866, 669, 518, 419. **Mp** = 78 °C

Propargylic alcohol 61a

To a solution of compound **78** (2.14 g, 7.50 mmol, 1 equiv.) in THF (63 mL, 0.12 M) was added dropwise *n*-butyllithium (5.1 mL, 8.25 mmol, 1.1 equiv., 1.60 M in hexane) at -78 °C. The resulting solution was stirred for 30 min at -78 °C and paraformaldehyde (356 mg, 11.3 mmol, 1.5 equiv.) was then added. The reaction mixture was kept at -78 °C for 1 h and then allowed to warm up to RT for 3 h before addition of a saturated solution of $NaHCO_3$. After extraction with Et_2O, the combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (elution: pentane/AcOEt = 8/2) to afford 1.715 g (73 %) of the product **61a** as a colourless oil.

3-[(4S,5S*)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.6]undec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-ol*



61a

$C_{14}H_{19}BrO_3$

MW : 315.2

white solid

73 %

Rf = 0.24 (pentane/AcOEt = 8/2). **Mp** = 72 °C. **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.57 (t, ^3J = 6.84 Hz, 1 H, H-3), 4.88 (t, ^4J = 1.7 Hz, 1 H, H-10), 4.33 (d, ^3J = 2.44 Hz, 2 H, H-13), 2.29-1.64 (m, 8 H, H-4, H-5, H-6, H-7), 1.71 (s, 3 H, H-9), 1.41 (s, 3 H, H-9). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 136.3, 129.2, 110.9, 88.7, 87.3, 80.6, 73.6, 51.1, 37.6, 27.4, 26.4, 24.7, 21.6. **IR** ($CHCl_3$) ν = 3414, 2986, 2937, 2864, 2183, 2144, 1457, 1380, 1275, 1261, 1209, 1162, 1043, 898, 867, 764, 750, 559, 430.

II.2. General procedure VIII

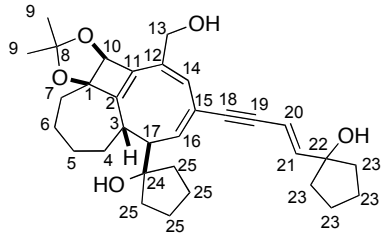
In a 2-5 mL microwave vial were added the compound **61a** (50 mg, 0.159 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), copper iodide (3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.), and PPh_3 (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine (3.2 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed under argon, frozen in liquid nitrogen and put under vacuum. The O_2 liberation proceeds when the temperature rises back to RT. The operation was repeated three times. Then, the enyne **20** (3.0 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave, the time and temperature of each example being indicated in the following paragraphs. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel.

II.3. Synthesis of cyclooctatriene 63 and trienyne 67

Cyclooctatriene 63b and Trienyne 67b

The **general procedure VIII** was followed using enyne **20b** (65 mg, 0.48 mmol, 3 equiv.). After 3 h of irradiation at 100 °C, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: CH_2Cl_2/MeOH = 99/1 to CH_2Cl_2/MeOH = 95/5) and the cyclooctatriene **63b** was isolated as an orange oil (36 mg, 45 %), along with a second fraction with the corresponding trienyne **67b** (24 mg, 40 %) as an orange foam.

(2E)-5-[(3aR,4S*,5S*,9bS*)-5,9-bis(hydroxymethyl)-2,2,6-trimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol*



$C_{32}H_{42}O_5$

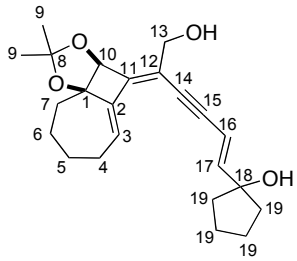
MW : 506.67

orange oil

45 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.20 (s, 1 H, H-16), 6.19 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-21), 6.06 (s, 1 H, H-14), 5.84 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-20), 4.81 (s, 1 H, H-10), 4.29 (AB system, J_{AB} = 13.2 Hz, $\Delta\nu$ = 15.0 Hz, 2 H, H-13), 2.67 (dd, ^2J = 10.4 Hz, ^3J = 10.4 Hz, 1 H, H-17), 2.61 (ddd, ^3J = 10.4 Hz, ^3J = 10.4 Hz, ^3J = 3.4 Hz, 1 H, H-3), 2.39-2.36 (m, 1 H, H-7a), 2.13-0.98 (m, 23 H, H-7b, CH_2), 1.36 (s, 3 H, H-9), 1.35 (s, 3 H, H-9). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 159.2 (C-2), 148.8 (C-21), 145.1 (C-16), 141.3 (C-11), 137.4 (C-12), 126.4 (C-14), 121.4 (C-15), 115.2 (C-8), 107.2 (C-20), 91.2 (C-1), 89.7 (C-19), 87.0 (C-22), 84.2 (C-25), 82.2 (C-18), 82.1 (C-10), 64.6 (C-13), 52.2 (C-17), 41.9 (CH_2), 40.9 (C-3), 40.7 (CH_2), 39.2 (CH_2), 36.8 (CH_2), 35.2 (CH_2), 30.3 (C-9), 28.8 (C-9), 24.8 (CH_2), 24.4 (CH_2), 23.0 (CH_2). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3353, 2917, 2850, 17381448, 1379, 1179, 1027, 990, 956, 910, 851, 828, 730. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{32}H_{42}O_5$ $[M]^+$ 506.30322, found 506.30213 (Diff.: 2.16 ppm).

1-((1E,5Z)-5-((3aS,9aR*)-2,2-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidene)-6-hydroxyhex-1-en-3-yn-1-yl)cyclopentanol*



$C_{23}H_{30}O_4$

MW : 370.21

orange foam

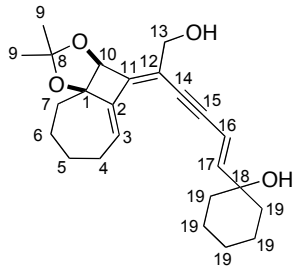
40 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.61 (dd, ^3J = 7.8 Hz, 4.3 Hz, 1 H, H-3), 6.32 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-17), 6.02 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-16), 4.86 (s, 1 H, H-10), 4.27 (AB system, J_{AB} = 13.6 Hz, $\Delta\nu$ = 28.8 Hz, 2 H, H-13), 2.48-2.40 (m, 1 H, H-4a), 2.31-2.24 (m, 1 H, H-4b), 1.97-1.85 (m, 6 H, H-7a, CH_2), 1.78-1.66 (m, 8 H, H-7b, CH_2), 1.47 (s, 3 H, H-9), 1.42 (s, 3 H, H-9). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.1 (C-17), 145.7 (C-11), 144.6 (C-2), 130.8 (C-3), 117.4 (C-12), 114.7 (C-8), 107.2 (C-16), 96.8 (C-14), 90.2 (C-1), 88.0 (C-15), 82.3 (C-18), 81.8 (C-10), 63.3 (C-13), 40.8 (CH_2), 34.7 (C-7), 29.7 (C-4), 29.0 (C-9), 28.9 (C-9), 27.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 23.9 (CH_2). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3290, 2922, 2852, 2184, 1730, 1639, 1616, 1449, 1368, 1258, 1193, 1147, 1051, 1004, 958, 844, 729, 687, 645, 537. IR = 3290, 2922, 2852, 2184, 1730, 1639, 1616, 1449, 1368, 1193, 1087, 1004, 958, 844, 729, 534. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{23}H_{30}O_4$ $[M]^+$ 370.21441, found 370.21424 (Diff.: 0.45 ppm).

Trienyne 67c

The **general procedure VIII** was followed using enyne **20c** (72 mg, 0.48 mmol, 3 equiv.). After 1 h of irradiation at 100 °C, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: CH_2Cl_2/MeOH = 99/1 to CH_2Cl_2/MeOH = 98/2) and the trienyne **2c** was isolated as an orange oil (58 mg, 95 %).

1-((1E,5Z)-5-((3aS,9aR*)-2,2-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidene)-6-hydroxyhex-1-en-3-yn-1-yl)cyclohexanol*



$C_{24}H_{32}O_4$

MW : 384.23

orange oil

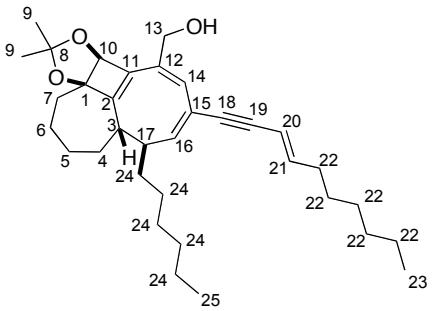
95 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.60 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1 H, H-3), 6.28 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H, H-17), 5.97 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H, H-16), 4.85 (s, 1 H, H-10), 4.20 (AB system, J_{AB} = 13.2 Hz, $\Delta\nu$ = 22.9 Hz, 2 H, H-13), 2.46-2.39 (m, 1 H, H-4a), 2.30-2.22 (m, 1 H, H-4b), 1.97-1.86 (m, 4 H, H-7a, CH_2), 1.77-1.70 (m, 1 H, H-7b), 1.65-1.39 (m, 10 H, H-5a, CH_2), 1.46 (s, 3 H, H-9), 1.41 (s, 3 H, H-9), 1.31-1.25 (m, 3 H, H-5b, CH_2). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151.3 (C-17), 145.7 (C-11), 144.6 (C-2), 130.8 (C-3), 117.4 (C-12), 114.6 (C-8), 107.4 (C-16), 96.9 (C-15), 90.1 (C-1), 88.1 (C-14), 81.8 (C-10), 72.1 (C-18), 63.2 (C-13), 37.6 (CH_2), 34.7 (C-7), 29.6 (C-4), 28.9 (C-9), 28.9 (C-9), 27.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 25.4 (C-5), 21.9 (CH_2). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3391, 2930, 2854, 1713, 1651, 1447, 1370, 1191, 1149, 1053, 1005, 957, 908, 845, 729, 541. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{24}H_{32}O_4$ $[M]^+$ 384.23006, found 384.23046 (Diff.: 1.04 ppm).

Cyclooctatriene 63e and Trienyne 67e

The **general procedure VIII** was followed using enyne **20e** (65 mg, 0.48 mmol, 3 equiv.). After 3 h of irradiation at 100 °C, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/AcOEt = 9/1) and the cyclooctatriene **63e** was isolated as an orange oil (47 mg, 58 %), along with a second fraction with the corresponding trienyne **67e** in mixture with a unknown product.

{(3aR,4S*,5R*,9bS*)-7-[(3E)-dec-3-en-1-yn-1-yl]-5-hexyl-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl}methanol*



$C_{34}H_{50}O_3$

MW : 506.38

orange oil

58 %

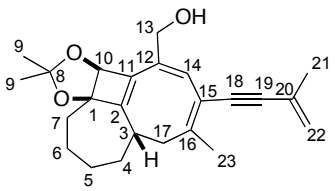
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.10-6.03 (m, 3 H, H-21, H-14, H-16), 5.53 (d, ^3J = 15.9 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-20), 4.83 (s, 1 H, H-10), 4.30 (AB system, J_{AB} = 13.2 Hz, $\Delta\nu$ = 13.9 Hz, 2 H, H-13), 2.41 (AB system, J_{AX} = 2.8 Hz, J_{BX} = 3.0 Hz, $\Delta\nu$ = 30.2 Hz, 2 H, H-17), 2.17-1.96 (m, 6 H, CH_2), 1.81-1.51 (m,

7 H, CH_2), 1.38 (s, 6 H, H-9), 1.33-1.06 (m, 21 H, CH_2), 0.89-0.85 (m, 6 H, H-23, H-24). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.7 (C-2), 147.8 (C-16), 144.6 (C-21), 141.7 (C-11), 136.9 (C-12), 127.0 (C-14), 122.3 (C-15), 114.8 (C-8), 109.7 (C-20), 91.0 (C-18), 87.8 (C-19), 87.2 (C-1), 82.2 (C-10), 65.1 (C-13), 43.3 (C-17), 42.3 (C-3), 36.7 (CH_2), 35.4 (CH_2), 33.3 (CH_2), 31.9 (CH_2), 31.8 (CH_2), 30.2 (C-9), 30.0 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.9 (3C, CH_2), 28.8 (C-9), 26.9 (CH_2), 25.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.2 (2C, C-23, C-25). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3458, 2922, 2853, 1446, 1372, 1346, 1206, 1142, 1031, 955, 854, 825, 776, 544. **HRMS** (EI+) calculated $C_{34}H_{50}O_3$ $[M]^+$ 506.37599, found 506.37710 (Diff.: 1,10 ppm).

Cyclooctatriene 63f and Cyclooctatriene 79f

The **general procedure VIII** was followed using enyne **20f** (45 μL, 0.48 mmol, 3 equiv.). After 30 min of irradiation at 130 °C, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O= 6/4) and the cyclooctatriene **63f** was isolated as an orange oil (50 mg, 86 %), along with a second fraction with its isomer **79f** (7 mg, 12 %, estimated yield). The cyclooooctatriene **79f was** isolated with a non identified and inseparable side product. The significant peaks could be identified in the ^{1}H NMR spectra.

[(3aR,4S*,9bS*)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5H-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl]methanol*



$C_{24}H_{30}O_3$

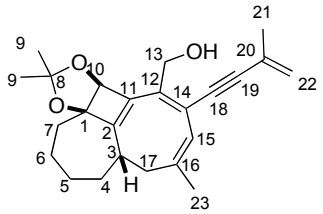
MW : 366.49

orange oil

86 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.00 (s, 1 H, H-14), 5.21 (m, 1 H, H-22a), 5.17-5.15 (m, 1 H, H-22b), 4.86 (s, 1 H, H-10), 4.29 (AB system, J_{AB} = 12.8 Hz, $\Delta\nu$ = 14.3 Hz, 2 H, H-13), 2.57 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^2J = 11.5 Hz, 2 H, H-17a), 2.47 (m, 1 H, H-3), 2.19-2.13 (m, 1 H, H-4a), 2.03 (s, 3 H, H-23), 1.98-1.92 (m, 2 H, H-17b, CH_2), 1.88 (s, 3 H, H-21), 1.85-1.73 (m, 4 H, H-4b, CH_2), 1.37 (s, 3 H, H-9), 1.40-1.33 (m, 1 H, CH_2), 1.31 (s, 3 H, H-9), 1.20-1.08 (m, 1 H, CH_2). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 157.5 (C-2), 149.4 (C-16), 141.8 (C-12), 135.0 (C-11), 127.6 (C-14), 127.3 (C-20), 120.8 (C-22), 117.9 (C-15), 114.2 (C-8), 94.3 (C-19), 90.7 (C-1), 87.5 (C-18), 82.7 (C-10), 65.5 (C-13), 40.1 (C-17), 38.8 (C-7), 37.4 (C-3), 35.2 (C-4), 30.1 (C-9), 29.7 (C-6), 28.4 (C-9), 25.1 (C-5), 23.8 (C-21), 22.5 (C-23). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3436, 2923, 2850, 2247, 1724, 1611, 1435, 1369, 1317, 1279, 1208, 1099, 1025, 906, 855, 728, 694, 518. **HRMS** (EI+) calculated $C_{24}H_{30}O_3$ $[M]^+$ 366.21949, found 36.21927 (Diff.: 0.62 ppm).

[(3aR,4S*,9bS*)-2,2,6-trimethyl-8-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5H-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl]methanol*



$C_{24}H_{30}O_3$

MW : 366.49

orange oil

≈ 12 %

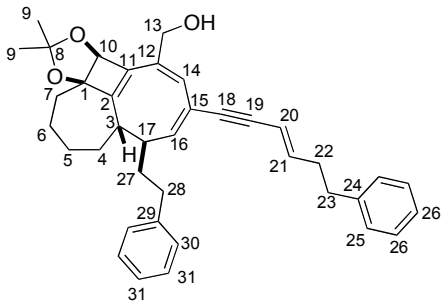
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.80 (d, ^4J = 1.6 Hz 1 H, H-15), 5.33 (m, 1 H, H-22a), 5.26 (m, 1 H, H-22b), 4.95 (s, 1 H, H-10), 4.57 (AB system, J_{AB} = 12.1 Hz, $\Delta\nu$ = 66.9 Hz, 2 H, H-13), 2.46-2.43 (m, 2 h, H-3, H-17), 2.21-1.10 (m, 6 H, CH_2), 1.94 (s, 3 H, H-23), 1.85 (d, ^4J = 1.5 Hz, 3 H, H-21), 1.37 (s, 3 H,

H-9), 1.31 (s, 3 H, H-9), 0.94-0.86 (m, 2 H, CH_2). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3446, 2921, 2850, 2361, 2247, 1717, 1610, 1435, 1370, 1317, 1278, 1238, 1208, 1184, 1098, 1053, 1025, 907, 854, 728, 693, 647, 518.

Cyclooctatriene 63g and Trienyne 67g

The **general procedure VIII** was followed using enyne **20g** (75 mg, 0.48 mmol, 3 equiv.). After 3 h of irradiation at 100 °C, the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O= 6/4) and the cyclooctatriene **63g** was isolated as an orange oil (77 mg, 89 %).

{(3aR,4S*,9bS*)-2,2-dimethyl-5-(2-phenylethyl)-7-[(3E)-6-phenylhex-3-en-1-yn-1-yl]-4,9b-dihydro-5H-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl}methanol*



$C_{38}H_{42}O_3$

MW : 546.74

orange oil

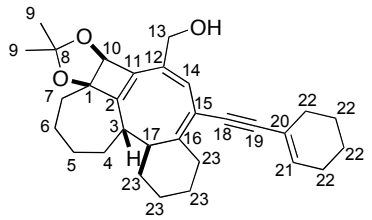
89 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.31-7.24 (m, 6 H, H-26, H-31), 7.21-712 (m, 4 H, H-25, H-29), 6.14 (d, ^3J = 9.3 Hz, 1 H, H-16), 6.16-6.09 (m, 1 H, H-21), 6.04 (s, 1 H, H-14), 5.60 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H, H-20), 4.83 (s, 1 H, H-10), 4.27 (AB system, J_{AB} = 13.0 Hz, $\Delta\nu$ = 13.1 Hz, 2 H, H-13), 2.73-2.65 (m, 3 H, H-27a, H-23), 2.49-2.36 (m, 4 H, H-17, H-22, H-27b), 2.23-1.19 (m, 9 H, H-3, H-4a, H-5, H-6, H-7a, H-28), 1.39 (s, 6 H, H-9), 1.11-1.01 (m, 1 H, H-4b), .90-0.81 (m, 1 H, H-7b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.4 (C-2), 147.3 (C-16), 143.3 (C-21), 142.3 (C-29), 141.8 (C-24), 141.3 (C-11), 137.2 (C-12), 128.5 (4C, C-26 or C-31), 128.4 (2C, C-26 or C-31), 126.6 (C-14), 126.1 (C-25 or C-30), 125.9 (C-25 or C-30), 122.9 (C-16), 114.6 (C-8), 110.4 (C-20), 91.0 (C-18), 88.1 (C-1), 87.2 (C-18), 82.1 (C-10), 65.8 (C-13), 42.9 (C-17), 42.2 (C-3), 36.5 (C-7), 35.3 (CH_2), 35.3 (CH_2), 35.2 (CH_2), 35.0 (CH_2), 33.4 (CH_2), 30.2 (C-9), 29.8 (CH_2), 28.8 (C-9), 25.0 (C-5). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3443, 3025, 2924, 2851, 2360, 2341, 1603, 1496, 1453, 1378, 1368, 1032, 908, 729, 698. **GCMS** (ESI, 120 eV) $C_{38}H_{42}O_3$ $[M]^+$ found 546.29846.

Cyclooctatriene 63h and Trienyne 67h

The **general procedure VIII** was followed using enyne **20h** (56 µL, 0.48 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 3 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 6/4). The desired cyclooctatriene **63h** (23 mg, 32 %) was isolated as an orange oil along with a second fraction with the corresponding trienyne **67h** (37 mg, 68 %).

[(7bS,10aR*,11S*,11aS*)-5-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-9,9-dimethyl-1,3,4,7b,11,11a-hexahydro-2H-10a,11-butanobenzo[4',5']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]methanol*



63h

$C_{30}H_{38}O_3$

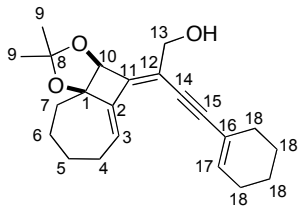
MW : 446.62

Orange oil

32 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.07 (s, 1 H, H-14), 6.02-6.00 (m, 1 H, H-21), 4.85 (s, 1 H, H-10), 4.35-4.24 (AB system, J_{AB} = 12.8 Hz, $\Delta\nu$ = 29.8 Hz, 2 H, H-13), 2.79-2.75 (m, 1 H, H-17), 2.54 (ddd, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 11.0 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 2.20-1.27 (m, 22 H, H-22, H-23, H-5-7), 2.11-2.00 (m, 1 H, H-4a), 1.25 (s, 6 H, H-9), 0.92-0.86 (m, 1 H, H-4b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 157.8 (C-2), 155.4 (C-16), 142.1 (C-12), 135.1 (C-11), 133.8 (C-14), 128.1 (C-24), 121.3 (C-20), 115.6 (C-15), 114.4 (C-8), 95.3 (C-19), 90.9 (C-1), 85.3 (C-18), 82.4 (C-10), 65.3 (C-13), 42.1 (C-17), 37.5 (C-3), 36.3 (CH_2), 35.6 (C-4), 30.2 (CH_2), 29.9 (C-9), 29.8 (C-9), 29.6 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 26.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.3 (CH_2), 22.5 (CH_2), 21.7 (CH_2), 20.2 (CH_2). **IR** ($CDCl_3$) n (cm-1) = 3336, 2971, 2926, 2859, 2359, 1717, 1448, 1378, 1278, 1237, 1208, 1144, 1087, 1045, 880. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{30}H_{38}O_3$ [M]+ 446.2821, found 446.28133 (Diff.: 1.71 ppm).

(Z)-4-(cyclohex-1-en-1-yl)-2-((3aS,9aR*)-2,2-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidene)but-3-yn-1-ol*



67h

$C_{22}H_{28}O_3$

MW : 340.20

Orange oil

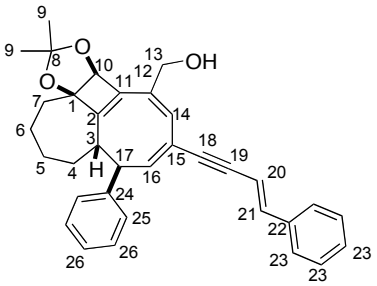
68 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.6 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 4.4 Hz, 1 H, H-3), 6.16 (m, 1 H, H-17), 4.86 (s, 1 H, H-10), 4.32-4.21 (m, 2 H, H-13), 2.47-2.40 (m, 1 H, H-4a), 2.30-2.23 (m, 1 H, H-4b), 2.19-2.11 (m, 4 H, CH_2), 1.97-1.87 (m, 4 H, H-7a, CH_2), 1.78-1.71 (m, 1 H, H-7b), 1.68-1.56 (m, 5 H, CH_2), 1.47 (s, 3 H, H-9), 1.42 (s, 3 H, H-9). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 144.9 (C-11), 144.8 (C-2), 136.3 (C-17), 130.3 (C-3), 120.0 (C-16), 117.8 (C-12), 114.6 (C-8), 100.6 (C-15), 90.2 (C-1), 85.0 (C-14), 81.9 (C-10), 63.4 (C-13), 34.7 (C-7), 34.7 (C-4), 29.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.0 (C-9), 28.9 (C-9), 27.9 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.0 (CH_2), 22.4 (CH_2), 21.6 (CH_2). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3419, 2927, 2857, 2177, 1715, 1651, 1435, 1379, 1369, 1260, 1191, 1147, 1093, 1052, 1006, 918, 842, 734, 539. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{22}H_{28}O_3$ $[M]^+$ 340.20384, found 340.20312 (Diff.: 2.14 ppm).

Cyclooctatriene 63j and Trienyne 67j

The **general procedure VIII** was followed using enyne **20j** (61 mg, 0.48 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 130 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 7/3). The desired cyclooctatriene **63j** (39 mg, 50 %) was isolated as an orange oil along with a second fraction with the corresponding trienyne **67j** (26 mg, 45 %).

{(3aR,4S*,5R*,9bS*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-7-[(3E)-4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl]-4,9b-dihydro-5H-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl}methanol*



63j

$C_{34}H_{34}O_3$

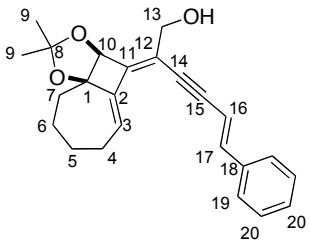
MW : 490.63

orange oil

50 %

Rf = 0.31 (pentane/Et_2O 7/3). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.35-7.21 (m, 8 H, H-23, H-26) 7.18-7.16 (m, 2 H, H-25), 6.84 (d, ^3J = 16.4 Hz, 1 H, H-21), 6.43 (d, ^3J = 9.8 Hz, 1 H, H-16), 6.19 (d, ^3J = 16.4 Hz, 1 H, H-20), 6.15 (s, 1 H, H-14), 4.92 (s, 1 H, H-10), 4.41 (AB system, J_{AB} = 13.3 Hz, Δν = 15.2 Hz, 2 H, H-13), 3.66 (dd, ^3J = 10.6 Hz, ^3J = 10.6 Hz, 1 H, H-17), 2.70 (td, ^3J = 10.6 Hz, ^3J =3.6 Hz, 1 H, H-3), 2.22-2.17 (m, 1 H, H-7a), 1.83-1.74 (m, 3 H, H-7b, H-6a, H-5a), 1.49-1.43 (m, 1 H, H-4a), 1.46 (s, 3 H, H-9), 1.42 (s, 3 H, H-9), 1.17-1.03 (m, 2 H, H-5b, H-6b), 0.94-0.81 (m, 1 H, H-4b). **^{13}C NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.3 (C-2), 147.2 (C-16), 143.2 (C-24), 142.1 (C-22), 141.0 (C-21). 137.5 (C-11), 136.5 (C-12), 129.1 (C-23 or C-26), 128.8 (C-23 or C-26), 128.6 (C-23 or C-26), 127.9 (C-25), 126.9 (C-23 or C-26), 126.4 (C-23 or C-26), 126.4 (C-14), 121.7 (C-15), 114.9 (C-8), 108.2 (C-20), 91.5 (C-19), 91.3 (C-1), 98.3 (C-18), 82.2 (C-10), 65.0 (C-13), 51.5 (C-17), 43.4 (C-3), 37.8 (C-7), 35.4 (C-4), 30.2 (C-9), 29.8 (C-6), 28.9 (C-9), 25.2 (C-5). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{34}H_{34}O_3$ $[M]^+$ 490.25079, found 490.25141 (Diff.: 1.25 ppm).

(2Z,5E)-2-((3aS,9aR*)-2,2-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidene)-6-phenylhex-5-en-3-yn-1-ol*



67j

$C_{24}H_{26}O_3$

MW : 362.46

orange oil

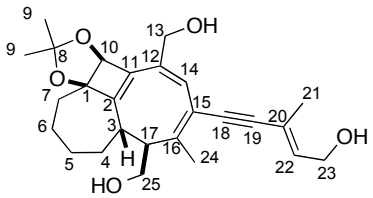
45 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.42-7.27 (m, 5 H, H-19, H-20), 6.97 (d, ^3J = 16.2 Hz, 1 H, H-17), 6.68 Hz (d, ^3J = 8.0 Hz, ^3J = 4.5 Hz, 1 H, H-3), 6.38 (d, ^3J = 16.2 Hz, 1 H, H-16), 4.89 (s, 1 H, H-10), 4.38-4.26 (m, 2 H, H-13), 2.51-2.44 (m, 1 H, H-4a), 2.35-2.28 (m, 1 H, H-4b), 2.00-1.89 (m, 5 H, H-7a, H-5, H-6), 1.81-1.74 (m, 1 H, H-7b), 1.50 (s, 3 H, H-9), 1.44 (s, 3 H, H-9). **^{13}C NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 146.1 (C-11), 144.7 (C-2), 141.9 (C-17), 136.3 (C-18), 131.1 (C-3), 129.0 (C-20), 128.9 (C-20), 127.0 (C-19), 117.4 (C-12), 114.8 (C-8), 108.1 (C-16), 98.0 (C-15), 90.2 (C-1), 90.0 (C-14), 81.9 (C-10), 63.4 (C-13), 34.8 (C-7), 29.8 (C-4), 29.0 (C-9), 29.0 (C-9), 27.9 (C-6), 26.9 (C-5) **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{24}H_{26}O_3$ $[M]^+$ 362.18819, found 362.18631 (Diff.: 5.21 ppm).

Cyclooctatriene 63k and Trienyne 67k

The **general procedure VIII** was followed using enyne **20k** (49 µL, 0.48 mmol, 3 equiv.). After 3 h of irradiation at 100 °C, the crude product was purified by automatic flash column chromatography. (Run: 60 min, elution: CH_2Cl_2/MeOH = 99/1 to 95/5) and the desired product **63k** was isolated (41 mg, 60 %), along with a second fraction with the corresponding trienyne **67k** (19 mg, 35 %) as an orange oils.

(2E)-5-[(3aR,4S*,5S*,9bS*)-5,9-bis(hydroxymethyl)-2,2,6-trimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol*



63k

$C_{26}H_{34}O_5$

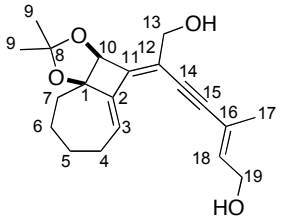
426.55

orange oil

60 %

Rf = 0,18 (CH_2Cl_2/MeOH = 97/3). **^{1}H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ (ppm) = 6.09 (s, 1 H, H-14), 5.89 (td, ^{3}J = 6.8 Hz, ^{4}J = 0.7 Hz, 1 H, H-22), 4.84 (s, 1 H, H-10), 4.28 (AB system, J_{AB} = 13.2 Hz, Δν = 24.3 Hz, 2 H, H-13), 4.19 (d, ^{3}J = 6.8 Hz, 2 H, H-23), 3.72 (dd, ^{2}J = 10.8 Hz, ^{3}J = 4.8 Hz, 1 H, H-25a), 3.57 (dd, ^{2}J = 10.8 Hz, ^{3}J = 10 Hz, 1 H, H-25b), 3.01 (td, ^{3}J = 4.8 Hz, ^{3}J = 4.4 Hz, 1 H, H-17), 2.30 (td, ^{3}J= 4.4 Hz, ^{3}J = 10.8 Hz, 1 H, H-3), 2.18-1.66 (m, 7 H, H-4a, H-5, H-6, H-7), 1.99 (s, 3 H, H-21), 1.79 (s, 3 H, H-24), 1.34 (s, 3 H, H-9), 1.25 (s, 3 H, H-9), 1.08-0.98 (m, 1 H, H-4b). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl3) δ (ppm) = 156.8 (C-2), 150.7 (C-16), 142.6 (C-11), 136.3 (C-12), 134.8 (C-21), 127.4 (C-14), 121.1 (C-20), 120.2 (C-15), 114.6 (C-8), 96.4 (C-19), 91.1 (C-1), 86.4 (C-18), 82.2 (C-10), 64.7 (C-13), 62.7 (C-25), 59.2 (C-22), 48.1 (C-17), 38.8 (C-3), 36.1 (C-7), 35.5 (C-4), 30.2 (C-6), 30.2 (C-9), 28.2 (C-9), 25.2 (C-5), 17.8 (C-24), 16.6 (C-21). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3385, 2929, 2361, 2250, 1448, 1380, 1317, 1279, 1239, 1208, 1140, 1022, 905, 725, 648. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{26}H_{34}O_5$ $[M]^+$ 426.24062, found 426.24066 (Diff.: 0.08 ppm).

(2E,6Z)-6-((3aS,9aR*)-2,2-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidene)-3-methylhept-2-en-4-yne-1,7-diol*



$C_{20}H_{26}O_4$

MW : 330.42

orange oil

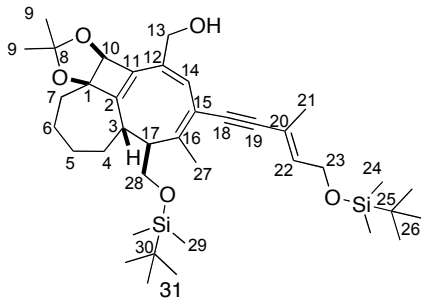
35 %

Rf = 0.19 (Et_2O/pentane = 7/3). **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.60 (dd, ^{3}J = 7.6 Hz, ^{3}J= 4.4 Hz, 1 H, H-3), 6.03 (td, ^{3}J = 6.8 Hz, ^{4}J= 1.2 Hz, 1 H, H-18), 4.87 (s, 1 H, H-10), 4.33-4.22 (m, 4 H, H-18, H-13), 2.50-1.60 (m, 8 H, H-4, H-5, H-6, H-7), 1.88 (s, 3 H, H-17), 1.48 (s, 3 H, H-9), 1.43 (s, 3 H, H-9). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 146.0 (C-11), 144.7 (C-2), 136.5 (C-17), 130.9 (C-3), 120.9 (C-16), 117.3 (C-12), 114.7 (C-8), 100.4 (C-15), 90.2 (C-1), 85.9 (C-14), 81.8 (C-10), 63.4 (C-13), 59.4 (C-18), 34.7 (C-7), 29.7 (C-4), 29.0 (C-9), 27.9 (C-6), 26.8 (C-5), 17.7 (C-19). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3392, 2925, 3854, *2247, 1717, 1650, 1438, 1370, 1191, 1054, 1006, 909, 728, 541.* ***HRMS*** *(ESI, 120 eV) calculated* $C_{20}H_{26}O_4$ *$[M]^+$* 330.18311*, found* 330.18283*(Diff.: 0.85 ppm).*

Cyclooctatriene 63l and Trienyne 67l

The **general procedure VIII** was followed using enyne **20l** (100 mg, 0.48 mmol, 3 equiv.). After 1 h of irradiation at 100 °C, the crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 7/3) and the desired product **63l** was isolated (67 mg, 64 %, **NMR** determined yield) in an inseparable mixture with trienyne **67l** (21 mg, 29 %, **NMR** determined yield), both as orange oils.

[(3aR,4*S,5S*,9bS*)-5-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-7-((3E)-5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-2,2,6-trimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-butanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl]methanol*



63l

$C_{38}H_{62}O_5Si_2$

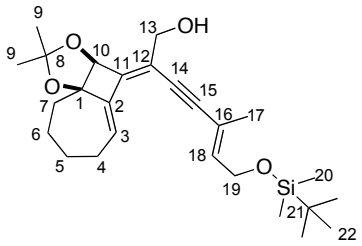
MW : 655.07

orange oil

64 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.05 (s, 1 H, H-14), 5.82 (td, ^3J = 6.3 Hz, ^4J = 1.3 Hz, 1 H, H-22), 4.86 (s, 1 H, H-10), 4.30 (AB system, J_{AB} = 12.3 Hz, Δν = 26.9 Hz, 2 H, H-13), 4.23 (dd, ^3J = 6.3 Hz, ^5J = 0.6 Hz, 2 H, H-23), 3.61-3.60 (m, 2 H, H-28), 2.89-2.84 (m, 1 H, H-17), 2.46 (ddd, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 11.1 Hz, ^3J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 2.19-2.14 (m, 1 H, H-7a), 2.01 (d, ^4J = 1.1 Hz, 3 H, H-27), 2.01-1.94 (m, 1 H, H-4a), 1.84-1.65 (m, 5 H, H-7b, H-6, H-5), 1.77 (d, ^4J = 1.3 Hz, 3 H, H-21), 1.36 (s, 3 H, H-9), 1.25 (s, 3 H, H-9), 1.11-1.01 (m, 1 H, H-4b), 0.89 (s, 9 H, H-26), 0.86 (s, 9 H, H-31), 0.06 (s, 6 H, H-24), 0.0 (d, ^4J = 4.9 Hz, 6 H, H-29). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 157.4 (C-2), 152.8 (C-16), 142.4 (C-11), 135.8 (C-12), 135.7 (C-22), 127.9 (C-14), 119.4 (C-20), 118.5 (C-15), 114.5 (C-8), 96.1 (C-19), 91.1 (C-18), 86.0 (C-1), 82.2 (C-10), 65.2 (C-13), 62.7 (C-28), 60.2 (C-23), 47.6 (C-17), 37.9 (C-3), 36.3 (C-7), 35.5 (C-4), 30.2 (C-9), 28.8 (C-6), 28.2 (C-9), 26.1 (C-26), 25.9 (C-31), 25.4 (C-5), 18.7 (C-25), 18.2 (C-30), 17.9 (C-21), 17.4 (C-27), -5.04 (C-24), -5.4 (C-24), -5.6 (C-29). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{38}H_{62}O_5Si_2$ $[M]^+$ 654.41358, found 654.41323 (Diff.: 0.54 ppm).

(2Z,5E)-7-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-((3aS,9aR)-2,2-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydrocyclohepta[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidene)-5-methylhept-5-en-3-yn-1-ol



67l

$C_{26}H_{40}O_4Si$

MW : 444.68

orange oil

29 %

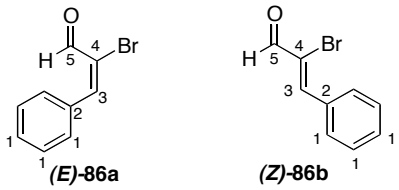
III. Trienyne **68h**

III.1. Starting material 62a

bromoketones (*E*)-86a and (*Z*)-86b

Commercial *trans*-cinnamaldehyde (8 mL, 63.6 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (25 mL, 2.5 M) and a solution of Br_2 (3.3 mL, 63.6 mmol, 1 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 (40 mL, 2.0 M) was added dropwise at 0 °C under argon. The reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C and then Et_3N (8.9 mL, 63.6 mmol, 1 equiv.) was added dropwise at 0 °C. The addition must be fast and lasts less than 5 min. The reaction mixture was stirred for 25 min at 0 °C, quenched with a 3 % HCl solution and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic phases were washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 95/5 to 9/1) to afford 5.38 g of isomer **(*E*)-86a** (41 %) and 6.00 g of the isomer **(*Z*)-86b** (43 %), both as yellow solids, for a global yield of 84 % and an *anti*/*syn* ratio of 1/1. Kinetic isomer must be stored at -20 °C and was directly used in the next step, otherwise it isomerizes in thermodynamic product **(*Z*)-86b**.

*(E)-2-bromo-3-phenylacrylaldehyde (**86a**) and (Z)-2-bromo-3-phenylacrylaldehyde (**86b**)*



(*E*)-86a and (*Z*)-86b

C_9H_7BrO

MW : 211.06

yellow solids

84 %

<u>Compound (*E*)-86a</u>

Rf = 0.18 (heptane/Et_2O = 97/3). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9.54 (s, 1 H, H-5), 8.28 (s, 1 H, H-3), 7.48-7.33 (m, 5 H, H-1). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 184.1 (C-5), 150.4 (C-3), 133.3 (C-2), 130.3 (C-1), 129.6 (2 C : C-1), 128.8 (2 C : C-1), 126.1 (C-4). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3024, 2853, 2360, 2342, 1746, 1674, 1588, 1568, 1492, 1446, 1381, 1330, 1312, 1206, 1159, 1081, 1061, 1001, 926, 887, 824, 758, 699, 609, 546, 489, 419, 402. **SM** (ESI, positive ionization 90 eV) calculated $(C_9H_7OBrNa)^+$: 234.05, found 234.12.

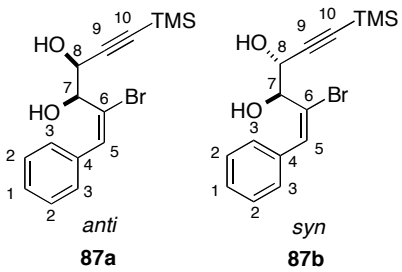
Compound (*Z*)-86b

Rf = 0.09 (heptane/Et_2O = 97/3). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9.36 (s, 1 H, H-5), 8.03 (d, ^3J = 6.8 Hz, 2 H, H-1), 7.91 (s, 1 H, H-3), 7.53-7.49 (m, 3 H, H-1). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 187.2 (C-5), 149.3 (C-3), 133.8 (C-2), 131.7 (C-1), 131.1 (2 C : C-1), 128.9 (2 C : C-1), 124.4 (C-4). **SM** (ESI, positive ionization 90 eV) calculated $(C_9H_7OBrNa)^+$: 234.05, found 234.11.

Diols 87a and 87b

The diols **87a** and **87b** were synthesized according to the procedure used to prepare the diols **77a** and **77b** (page 281) starting from bromoketone **(*E*)-86a** (2.0 g, 9.5 mmol, 1 equiv.) in anhydrous THF (15 mL, 0.63 M), alkyne **22** (2.55 g, 12.6 mmol, 1.3 mol) in anhydrous THF (10 mL, 1.2 M) and using *n*-butyllithium (8.4 mL, 16.6 mmol, 1.54 M in hexane, 1.38 equiv.), and in the next step, PPTS (239 mg, 0.95 mmol, 0.1 equiv.) in MeOH (60 mL, 0.15 M). After work up and purification by automatic flash column chromatography (Run: 120 min, elution: pentane/Et_2O = 100/0 to 80/20 for 80 min and then pentane/Et_2O = 100/0 for 40 min), the *anti* diol **87a** (1.63 g) and the *syn* diol **87b** (1.06 g, %) were isolated as brown oils for a global yield of 84 % and a *anti*/*syn* ratio of 6/4.

(1E,3S,4S*)-2-bromo-1-phényl-6-(triméthylsilyl)hex-1-én-5-yne-3,4-diol (**87a**) and (1E,3S*,4R*)-2-bromo-1-phényl-6-(triméthylsilyl)hex-1-én-5-yne-3,4-diol (**87b**)*



87a and 87b

$C_{15}H_{21}BrO_2Si$

MW : 339.30

brown oils

84 %

Compound 87a *anti*

Rf = 0.41 (pentane/AcOEt = 9/1). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.36-7.34 (m, 6 H, H-1, H-2, H-3, H-5), 4.62 (bs, 2 H, H-7, H-8), 0.19 (s, 9 H, TMS). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 137.3 (C-5), 135.9 (C-4), 129.1 , 128.9, 128.4 (5 C, C-1 or C-2 or C-3), 127.5 (C-6), 102.7 (C-9), 93.3 (C-10), 73.4 (C-7), 66.7 (C-8), -0.5 (3 C, TMS). **IR** (FTIR) ν (cm^{-1}) = 3602, 3392, 3026, 2812, 2105, 1905, 1596, 1421, 1405, 1320, 1149, 1109, 985, 854, 734, 629. **SM** (ESI, positive ionization 180 eV) calculated $(C_{15}H_{19}BrO_2SiNa)^+$: 361.02, found 361.06.

Composé 87b *syn* :

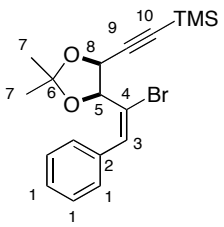
Rf = 0.10 (pentane/AcOEt = 9/1). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.44-7,33 (m, 6 H, H-1, H-2, H-3, H-5), 4.71 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, H-7), 4.65 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, H-8), 0.18 (s, 9 H, TMS). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 137.2 (C-5), 135.0 (C-4), 128.2, 127.9, 127.6 (5 C, C-1 or C-2 or C-3), 127.6 (C-6), 103.2 (C-9), 92.0 (C-10), 71.3 (C-7), 65.0 (C-8), -0.1 (3 C, TMS). **IR** (FTIR) ν (cm^{-1}) = 3620, 3379, 3021, 2789, 2099, 1902, 1593, 1420, 1320, 1149, 1109, 925, 821, 751, 629. **SM** (ESI, positive ionization 180 eV) calculated $(C_{15}H_{19}BrO_2SiNa)^+$: 361.02, found 361.06.

Acetonide 62c

The acetonide **62c** was synthesized according to the procedure used to prepare the acetonide **61c** (page 282) starting from *anti* diol **87a** (300 mg, 0.88 mmol, 1 equiv.) in acetone (11 mL, 0.08 M) and using 2,2-dimethoxypropane (2.7 mL, 22 mmol, 25 eq.), and *p*-TsOH (17 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq.). The reaction mixture was stirred for 5 h and after work up and purification by flash column

chromatography (elution: pentane/Et_2O = 99/1), the acetonide **62c** (281 mg, 84 %) was isolated as a white solid.

({(4S,5S*)-5-[(E)-1-bromo-2-phénylvinyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl}éthynyl)(triméthyl)silane*



62c

$C_{16}H_{25}BrO_2Si$

MW : 357.36

white solid

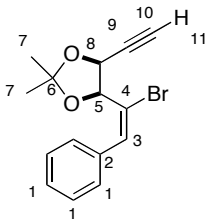
84 %

Rf = 0.26 (pentane/Et_2O = 98/2). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.40-7.17 (m, 6 H, H-1, H-3), 5.07 (AB system, J_{AB} = 7.8 Hz, $\Delta\nu$ = 13.5 Hz, 2 H, H-5, H-8), 1.69 (s, 3 H, H-7), 1.30 (s, 3 H, H-7), 0.18 (s, 9 H, TMS). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 136.2 (C-3), 128.6, 128. 6, 128.0 (6 C, C-1), 126.8 (C-4), 111.2 (C-6), 99.2 (C-9), 95.1 (C-10), 76.3 (C-5), 70.0 (C-8), 26.2 (C-7), 25.1 (C-7), -0.3 (3 C, TMS). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2959, 2374, 2326, 2085, 1622, 1493, 1445, 1380, 1337, 1250, 1211, 1161, 1106, 1052, 1020, 877, 844, 754, 700, 654, 557, 515, 487, 457, 440, 421. **MS** (GCMS, positive ionization, 70 eV) : 378.1, 380.1 [M+·]. **Mp** = 86 °C.

Terminal alkyne 88

The terminal alkyne **88** was synthesized according to the procedure used to prepare the terminal alkyne **78** (page 282) starting from acetonide **62c** (1.75 g, 4.61 mmol, 1 equiv.) in MeOH (23 mL, 0.2 M) and using K_2CO_3 (638 mg, 4.61 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred for 30 min and after work up and purification by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 9/1), the terminal alkyne **88** (1.416 g, quantitative) was isolated as a beige solid.

(4S,5S*)-4-[(E)-1-bromo-2-phénylvinyl]-5-éthynyl-2,2-diméthyl-1,3-dioxolane*



88

$C_{15}H_{15}BrO_2$

MW : 307.18

beige solid

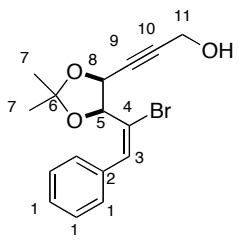
quantitative

Rf = 0.34 (heptane/AcOEt = 9/1). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.36-7.16 (m, 6 H, H-1, H-3), 5.07 (AB system, J_{AB} = 7.5 Hz, $\Delta\nu$ = 16.0 Hz, 2 H, H-5, H-8), 2.68 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H, H-11), 1.70 (s, 3 H, H-7), 1.32 (s, 3 H, H-7). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 136.5 (C-3), 135.7 (C-2), 128.5, 128.4, 128.0 (5 C, C-1), 126.1 (C-4), 111.1 (C-6), 77.8 (C-9), 77.7 (C-11), 75.7 (C-5), 69.3 (C-8), 26.0 (C-7), 24.9 (C-7). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3288, 2987, 2936, 2357, 2125, 1624, 1575, 1493, 1445, 1380, 1293, 1255, 1212, 1161, 1098, 1075, 1051, 1013, 966, 923, 876, 806, 778, 753, 700, 584, 556, 514. **MS** (GCMS, positive ionization, 70 eV) : 306.0, 308.0 [M+·]. **Mp** = 100 °C.

Propargylic alcohol 62a

The propargylic alcohol **88** was synthesized according to the procedure used to prepare the propargylic alcohol **61a** (page 283) starting from terminal alkyne **88** (1.44 g, 4.69 mmol, 1 equiv.) in THF (39 mL, 0.12 M) and using *n*-butyllithium (3.35 mL, 5.16 mmol, 1.1 equiv., 1.54 M in hexane) and paraformaldehyde (222 mg, 7.04 mmol, 1.5 equiv.) The reaction mixture was stirred for 5 h and after work up and purification by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 8/2), the propargylic alcohol **62a** (1.279 g, 80 %) was isolated as a yellow oil.

3-{(4S,5S*)-5-[(E)-1-bromo-2-phénylvinyl]-2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl}prop-2-yn-1-ol*



62a

$C_{16}H_{17}BrO_3$

MW : 337.21

yellow oil

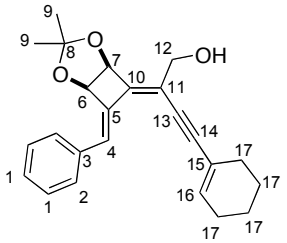
80 %

Rf = 0.10 (pentane/Et_2O = 8/2). **RMN ^{1}H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.37-7.16 (m, 6 H, H-1, H-3), 5.07 (AB system, J_{AB} = 7.4 Hz, $\Delta\nu$ = 5.8 Hz, 2 H, H-5, H-8), 4.35 (s, 2 H, H-11), 1.67 (s, 3 H, H-7), 1.30 (s, 3 H, H-7). **RMN ^{13}C** (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 136.8 (C-3), 135.8 (C-2), 128.6, 128.5, 128.1 (5 C, C-1), 126.2 (C-4), 111.0 (C-6), 87.6 (C-10), 79.8 (C-9), 75.8 (C-5), 69.5 (C-8), 51.1 (C-11), 26.1 (C-7), 25.0 (C-7). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3431, 2987, 2933, 2861, 2363, 1975, 1956, 1699, 1623, 1493, 1456, 1446, 1381, 1294, 1255, 1212, 1161, 1094, 1077, 1050, 1017, 968, 914, 878, 752, 701, 556, 515. **SM** (GCMS, positive ionization, 70 eV) : 336.1, 338.1 [M+·].

III.2. Synthesis of trienyne 68h

In a 2-5 mL microwave vial were added the compound **62a** (50 mg, 0.148 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), copper iodide (3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.), and PPh_3 (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine (3.0 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed under argon, frozen in liquid nitrogen and put under vacuum. The O_2 liberation proceeds when the temperature rises back to RT. The operation was repeated three times. Then, the enyne **20h** (52 μL, 0.44 mmol, 3 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave for 5 min at 100 °C. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/AcOEt = 8/2) and the trienyne **68h** was isolated (54 mg, quantitative yield) as an orange oil.

(Z)-2-((1R,5S*,Z)-7-benzylidene-3,3-dimethyl-2,4-dioxabicyclo[3.2.0]heptan-6-ylidene)-4-(cyclohex-1-en-1-yl)but-3-yn-1-ol*



68h

$C_{24}H_{26}O_3$

MW : 362.46

orange oil

quantitative yield

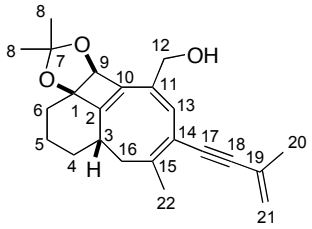
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.59 (d, ^4J = 2.0 Hz, 2 H, H-2), 7.40-7.27 (m, 4 H, H-1, H-4), 6.28-6.26 (m, 1 H, H-16), 5.35-5.32 (m, 2 H, H-6, H-7), 4.37-4.32 (m, 2 H, H-12), 2.29-2.16 (m, 4 H, H-17), 1.74-1.60 (m, 4 H, H-17), 1.54 (s, 3 H, H-9), 1.48 (s, 3 H, H-9). **NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 146.5 (C-10), 140.1 (C-5), 136.7 (C-16), 136.2 (C-3), 128.9 (C-4), 128.8 (3C : C-1, C-2), 128.3 (2 C, C-2), 120.9 (C-15), 118.6 (C-11), 115.1 (C-8), 102.2 (C-14), 85.5 (C-13), 79.8 (C-6 or C-7), 78.8 (C-6 or C-7), 63.4 (C-12), 29.1 (C-17), 28.6 (C-9), 27.8 (C-9), 26.0 (C-17), 22.3 (C-17), 21.4 (C-17). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3428, 2933, 2248, 2177, 1605, 1381, 1371, 1253, 1206, 1144, 1078, 907, 727, 693. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{24}H_{26}O_3$ [M]+ 362.18819, found 362.18861 (Diff.: 1.16 ppm).

EXPERIMENTAL DATA CHAPTER V

Cyclooctatriene 50f

The fenestradiene **49f** (66 mg, 0.19 mmol, 1 equiv.) was dissolved in benzene (4.5 mL, 0.042 M) in a 2-5 mL microwave vial. The vial was sealed with a teflon cap and degazed with two freeze-pump-thaw cycles. Then, the vial was irradiated in the microwave 30 min at 110 °C, two times. The reaction mixture was then filtered through celite and then concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 5/5) and the desired cyclooctatriene **50f** was isolated as an orange oil (18 mg, 26 %).

[(3aR,4S*,9bS*)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl]methanol*



50f

$C_{23}H_{28}O_3$

352.47

orange oil

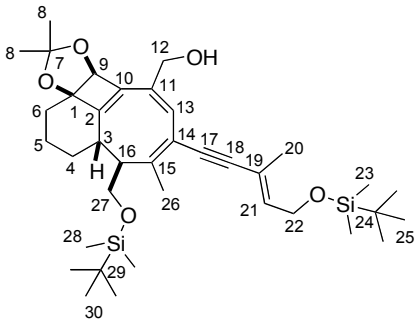
26 %

Analytical data : See page 260.

Cyclooctatriene 50l

The fenestradiene **49l** (42 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.) was dissolved in benzene (1.6 mL, 0.042 M) in a 0.5-2 mL microwave vial. The vial was sealed with a teflon cap and degazed with two freeze-pump-thaw cycles. Then, the vial was irradiated in the microwave for several sequences: 30 min at 110 °C, 30 min at 130 °C, 30 min at 150 °C and 30 min at 180 °C. The reaction mixture was then filtered through celite and then concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 85/15) and the desired product **50l** was isolated as an orange oil (12 mg, 28 %).

[(3aR,4S*,5S*,9bS*)-5-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-7-((3E)-5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-2,2,6-trimethyl-4,9b-dihydro-5H -3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl]methanol*



50l

$C_{37}H_{60}O_5Si_2$

641.04

orange oil

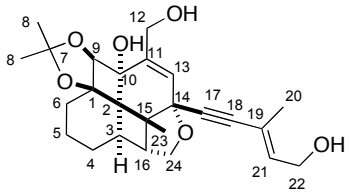
28 %

Analytical data : See page 265.

Fenestrene 91k

The fenestradiene **49k** (41 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH_2Cl_2 (4.3 mL, 0.23 M). *m*-CPBA (77 % in water, 24mg, 0.10 mmol, 1.1 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then quenched with a saturated aqueous solutions of $Na_2S_2O_3$. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$, water (2x), brine, then dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: CH_2Cl_2/MeOH = 95/5) to afford 38 mg (90 %) of **91k** as an orange oil.

(3aR,6aR*,6bR*,9R*,9aR*,10aS*)-11-(hydroxymethyl)-9-[(3E)-5-hydroxy-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl]-2,2,9a-trimethyloctahydro-9,10-ethenofuro[3''',4''':3'',4'']cyclobuta[1'',2'':2',3']benzo[1',2':2,3]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-10-ol*



91k

$C_{25}H_{32}O_6$

MW: 428.52

orange oil

90 %

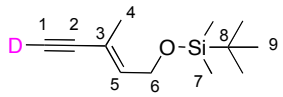
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.22 (sl, 1 H, H-13), 5.96 (td, ^3J = 6.6 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1 H, H-21), 4.41 (d, ^4J = 1.1 Hz, 2 H, H-12), 4.18 (s, 1 H, H-9), 4.17 (d, ^3J = 6.6 Hz, 2 H, H-22), 3.81 (dd, ^2J = 9.1 Hz, ^3J = 4.6 Hz, 1 H, H-24a), 3.73 (d, ^2J = 9.1 Hz, 1 H, H-24b), 2.42-2.36 (m, 1 H, H-16), 2.06-1.92 (m, 3 H, H3, H-4a, H-6a), 1.78 (s, 3 H, H-20), 1.72-1.66 (m, 1 H, H-5a), 1.42 (s, 3 H, H-23), 1.42-1.39 (m, 1 H, H-6b), 1.34 (s, 3 H, H-8), 1.28 (s, 3 H, H-8), 1.22-1.17 (m, 2 H, H-4b, H-5b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 145.9 (C-11), 136.7 (C-21), 128.9 (C-13), 119.6 (C-19), 113.9 (C-7), 89.4 (C-18), 86.8 (C-17), 84.9 (C-9), 83.4 (C-10), 79.4 (C-1), 72.4 (C-14), 71.5 (C-22), 63.0 (C-24), 58.8 (C-12), 54.6 (C-15), 50.9 (C-3), 44.0 (C-2), 36.0 (C-6), 34.6 (C-16), 30.4 (C-4), 29.3 (C-8), 27.3 (C-8), 20.9 (C-5), 20.6 (C-23), 17.6 (C-20). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3356, 2933, 2360, 1450, 1380, 1265, 1211, 1158, 1061, 1030, 1006, 906, 725, 647. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated $C_{25}H_{32}O_6$ $[M]^+$ 428.22123, found 428.22132. (Diff.: 0.22 ppm).

Enyne 92

Following a described procedure,[244] to a solution of the enyne **20l** (215 mg, 1.02 mmol, 1 equiv.) dissolved in anhydrous THF (9.3 mL, 0.1 M) at -78 °C was dropwise added *n*-BuLi (695 µL, 1.07 mmol, 1.05 equiv., 1.54 M in hexane). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and the temperature was raised to -20 °C. The reaction mixture quenched with D_2O (185 µL, 10.2 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was directly dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was not purified, the enyne **92** was isolated as a transparant oil (201 mg, 93 %).

[244] Bew, S. P.; Hiatt-Gipson, G. D.; Lovell, J. A.; Poullain, C., *Org. Lett.* **2012,** *14.*

deuterated-(E)-tert-butyldimethyl((3-methylpent-2-en-4-yn-1-yl)oxy)silane



92

$C_{12}H_{21}DOSi$

MW : 211.39

transparant oil

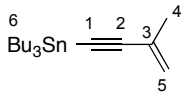
93 %

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.00 (td, ^3J = 6.3 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H, H-5), 4.25 (dd, ^3J = 6.3 Hz, ^5J = 1.0 Hz, 2 H, H-6), 1.79 (d, ^5J = 1.0 Hz, 3 H, H-4), 0.90 (s, 9 H, H-9), 0.07 (s, 6 H, H-7). **GCMS** (CI-NH_4, negative ion): [$M^{-\cdot}$] found 211.24.

Stannane 95

To a solution of the enyne **20f** (140 µL, 1.51 mmol, 1 equiv.) dissolved in anhydrous THF (4.4 mL, 0.34 M) at -78 °C was dropwise added *n*-BuLi (1.42 mL, 1.96 mmol, 1.3 equiv., 1.38 M in hexane). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min and the temperature was raised to -20 °C. The *n*-Bu_3SnCl (530 µL, 1.96 mmol, 1.3 equiv.) was added dropwise at -20 °C. The reaction mixture was stirred for 4 h at RT and then quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with pentane (3x). The combined organic phases were washed with water (2x), brine, then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane) to afford 284 mg (53 %) of **95** as a transparant oil.

tributyl(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)stannane



95

$C_{17}H_{32}Sn$

MW : 355.15

transparant oil

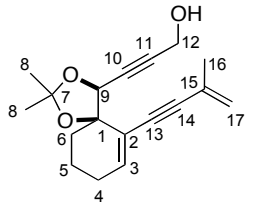
53 %

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.23 (AB system, J_{AB} = 17.6 Hz, $\Delta\nu$ = 50.1 Hz, 2 H, H-5), 1.89 (s, 3 H, H-4), 1.60-0.78 (m, 27 H, H-6). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 127.6 (C-3), 121.5 (C-5), 111.6 (C-3), 92.1 (C-1), 29.5 (C-6), 27.6 (C-6), 13.9 (C-6), 11.3 (C-6), 8.9 (C-6). **GCMS** (EI+) calculated $C_{17}H_{32}Sn$ $[M]^+$ 356.15, found 355.1798.

Diendiyne 96

The **general procedure VII** was followed using stannane **95** (177 mg, 0.50 mmol, 3 equiv.). The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 100 °C and the crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O= 6/4). The compound **96** was isolated as an orange oil (27 mg, 55 %, NMR estimated yield), along with a second fraction with the corresponding cyclooctatriene **50f** (5 mg, 8 %, NMR estimated yield) as an orange oil with 26 % (NMR estimated yield) the starting material **1a**.

3-((4S,5R)-2,2-dimethyl-6-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-ol



96

$C_{18}H_{22}O_3$

MW : 286.37

orange oil

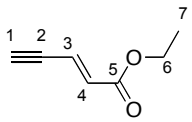
55 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.98 (t, 3J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 5.95 (s, 1 H, H-9), 5.31 (m, 1 H, H-17a), 5.26 (m, 1 H, H-17b), 4.29 (sl, 2 H, H-12), 2.55-2.31 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6) 2.31 (s, 3 H, H-16), 1.59 (s, 3 H, H-8), 1.52 (s, 3 H, H-8).

(*E*)-enyne 20o

At RT, IBX (1.87 g, 6.69 mmol, 1.5 equiv) and (carboethoxymethylene)triphenylphosphorane (2.33 g, 6.69 mmol, 1.5 equiv) were added in several portions to a stirred solution of 2-propyn-1-ol (263 mL, 4.46 mmol, 1 equiv) in DMSO (22.3 mL, 0.2 M). The reaction mixture was stirred at RT overnight and then quenched with water. The reaction mixture was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by filtration over a patch of SiO_2 treated with Et_3N (5 %) to afford 113 mg (20 %) of (*E*)-enyne **20o** as brown oil.

(E)-ethyl pent-2-en-4-ynoate



20o

$C_7H_8O_2$

MW : 124.14

brown oil

20 %

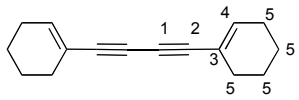
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.69 (dd, ^{3}J = 16.0 Hz, ^{4}J = 2.3 Hz, 1 H, H-3), 6.28 (d, ^{3}J = 16.0 Hz, 1 H, H-4), 4.19 (q, ^{3}J = 6.7 Hz, 2 H, H-6), 3.33 (d, ^{4}J = 2.3 Hz, 1 H, H-1), 1.27 (t, ^{3}J = 6.7 Hz, 3 H, H-7). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 165.5 (C-5), 132.6 (C-4), 124.0 (C-3), 86.9 (C-2), 80.3 (C-1), 61.0 (C-6), 14.2 (C-7).

Diyne 101h

In a 2-5 mL microwave vial were added the $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.), copper iodide (6 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv.), and PPh_3 (8 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine (6.4 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed under argon, frozen in liquid nitrogen and put under vacuum. The O_2 liberation proceeds when the temperature rises back to RT. The operation was repeated three times. Then, ethynylcyclohexene **20h** (38 µL, 0.32 mmol, 1 equiv.) and (*E*)-enyne **20o** (40 mg, 0.32 mmol, 1 equiv.) were added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave, the time and temperature of each example being indicated in the following procedures. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced

pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane) to afford diyne **98h** (10 mg, 15 %) as an orange solid.

1,4-di(cyclohex-1-en-1-yl)buta-1,3-diyne



101h

$C_{16}H_{18}$

MW : 210.31

orange solid

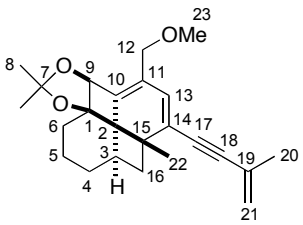
15 %

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.28 (m, 2H, H-4), 2.13 (m, 8H, H-5), 1.64 (m, 8H, H-5). **^{13}C NMR** ($CDCl_3$): δ (ppm) = 138.1 (C-4), 119.9 (C-3), 82.7 (C-2), 71.6 (C-1), 28.7 (C-5), 25.9 (C-5), 22.1 (C-5), 21.3 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 1587 cm-1, 1486, 1285, 1244, 1028, 819, 697. **Mp** = 52 °C.

Fenestradiene 102h

In a 2-5 mL microwave vial were added the compound **1b** (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), copper iodide (3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.), and PPh_3 (4 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine (3.2 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed under argon, frozen in liquid nitrogen and put under vacuum. The O_2 liberation proceeds when the temperature rises back to RT. The operation was repeated three times. Then, the enyne **20f** (48 µL, 0.48 mmol, 3 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave for 1 h at 90 °C. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 9/1) and the desired product **102f** was isolated as an orange oil (mg, %).

(1R,4aR*,7aS*,11S*)-8-(methoxymethyl)-6,6,11-trimethyl-10-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole*



102f

$C_{24}H_{30}O_3$

MW : 366.49

orange oil

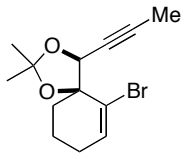
51 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.22 (s, 1 H, H-13), 5.24 (m, 1 H, H-19), 5.19 (m, 1 H, H-21), 5.05 (s, 1 H, H-9), 4.20 (AB system, J_{AB} = 11.2 Hz, $\Delta\nu$ = 68.3 Hz, 2 H, H-12), 3.53 (s, 3 H, H-23), 2.59-2.54 (m, 2 H, H-16), 2.03-1.65 (m, 3 H, CH_2), 1.90 (s, 3 H, H-20), 1.45 (s, 3 H, H-22), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1.34 (s, 3 H, H-8), 1.32-1.18 (m, 3 H, CH_2). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 140.7 (C-10), 129.0 (C-11), 128.1 (C-13), 127.2 (C-14), 126.2 (C-19), 121.3 (C-21), 116.0 (C-7), 93.3 (C-18), 90.6 (C-1), 88.2 (C-17), 82.6 (C-9), 66.7 (C-12), 58.5 (C-23), 47.5 (C-2), 47.3 (C-16), 40.3 (C-3), 39.6 (C-15), 34.1 (C-6), 32.5 (C-4), 30.2 (C-8), 28.5 (C-8), 24.3 (C-22), 23.6 (C-20), 22.2 (C-5). **GCMS** (CI-NH_4, positive ion): 366.23 and 367.27 [$M+H^{+\cdot}$].

Starting material 1d

To a solution of compound **25** (204 g, 0.74 mmol, 1 equiv.) in THF (6 mL, 0.12 M) was added dropwise *n*-butyllithium (554 μL, 0.78 mmol, 1.05 eq., 1.39 M in hexane) at -78°C. The resulting solution was stirred for 1 h at -78°C and MeI (230 μL, 3.85 mmol, 5.0 eq.) was then slowly added. The reaction mixture was stirred at -78°C for 20 min and then allowed to warm up to RT for 2 h. The reaction mixture was quenched with water. After extraction with Et_2O, the combined organic layers were washed with a saturated solution of $NaHCO_3$, water, brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (elution with heptane/Et_2O: 98/2 to 95/5) to afford 130 mg (62 %) of the product **1d** as a yellow oil.

(4S,5S)-6-bromo-2,2-dimethyl-4-(prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene



$C_{13}H_{17}BrO_2$

MW : 285.18

yellow oil

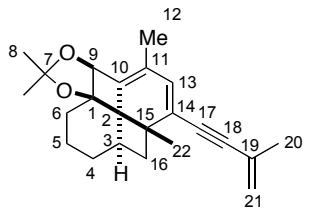
62 %

Rf = 0.17 (heptane/Et_2O = 95/5). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.32 (t, ^3J = 4.1 Hz, 1 H, H-3), 4.65 (q, ^5J = 2.2 Hz, 1 H, H-9), 2.01-1.57 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.89 (s, 3 H, H-12), 1.68 (s, 3 H, H-8), 1.38 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 134.7 (C-3), 124.7 (C-2), 110.0 (C-7), 85.7 (C-1), 83.4 (C-10), 75.9 (C-9), 73.3 (C-11), 38.3 (C-6), 27.6 (C-4), 26.5 (2C : C-8), 19.7 (C-5), 4.0 (C-12). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2985, 2937, 2863, 2363, 1635, 1558, 1541, 1507, 1457, 1378, 1252, 1210, 1123, 1066, 1036, 988, 966, 902, 802, 710, 520, 419. **SM** (GCMS, positif ion, 70 eV) : 284.1 et 286.1 [M+·].

Fenestradiene 103f, cyclooctatriene 104f and trienyne 105f

In a 2-5 mL microwave vial were added the compound **1d** (50 mg, 0.18 mmol, 1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), copper iodide (3 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.), and PPh_3 (5 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine (3.5 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed under argon, frozen in liquid nitrogen and put under vacuum. The O_2 liberation proceeds when the temperature rises back to RT. The operation was repeated three times. Then, the enyne **20f** (76 μL, 0.53 mmol, 3 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave for 2 h at 100 °C. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et_2O = 98/2) and the desired product **103f** was isolated (11 mg, 18 %, NMR estimated yield) in mixture with the trienyne **105f** (10 mg, 22 %, NMR estimated yield), along with a second fraction of the cyclooctatriene **104f** (8 mg, 13 %), the three of them as orange oils. 37 % of the starting material **1d was** recovered.

(1R,4aR*,7aS*,11S*)-6,6,8,11-tetramethyl-10-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,4,7a,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole*



103f

$C_{23}H_{28}O_2$

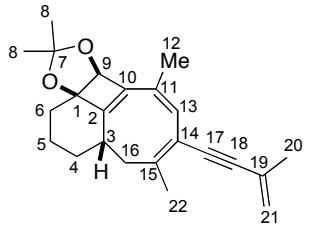
MW : 336.47

yellow oil

18 %

Rf = 0.17 (heptane/Et_2O = 95/5). **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.32 (t, ^3J = 4.1 Hz, 1 H, H-3), 4.65 (q, ^5J = 2.2 Hz, 1 H, H-9), 2.01-1.57 (m, 6 H, H-4, H-5, H-6), 1.89 (s, 3 H, H-12), 1.68 (s, 3 H, H-8), 1.38 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 134.7 (C-3), 124.7 (C-2), 110.0 (C-7), 85.7 (C-1), 83.4 (C-10), 75.9 (C-9), 73.3 (C-11), 38.3 (C-6), 27.6 (C-4), 26.5 (2C : C-8), 19.7 (C-5), 4.0 (C-12). **IR** ($CHCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2985, 2937, 2863, 2363, 1635, 1558, 1541, 1507, 1457, 1378, 1252, 1210, 1123, 1066, 1036, 988, 966, 902, 802, 710, 520, 419. **SM** (GCMS, positif ion, 70 eV) : 284.1 et 286.1 [M+·].

(3aR,4S*,9bS*)-2,2,6,9-tetramethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole*



104f

$C_{23}H_{28}O_2$

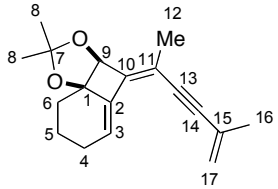
MW : 336.47

yellow oil

13 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.79 (d, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-13), 5.24 (m, 1 H, H-21), 5.17 (m, 1 H, H-21), 4.91 (s, 1 H, H-9), 2.53-2.46 (m, 1 H, H-3), 2.27 (dd, ^2J = 11.1 Hz, ^3J = 11.1 Hz, 1 H, H-16), 2.14-2.10 (m, 1 H, H-4a), 2.01 (d, ^4J = 1.0 Hz, 3 H, H-20), 1.95 (d, ^4J = 1.2 Hz, 2 H, H-12), 1.91 (t, ^4J = 1.2 Hz, 3 H, H-22), 1.89-1.83 (m, 1 H, H-6a), 1.78-1.68 (m, 3 H, H-4b, H-5), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1.34 (s, 3 H, H-8), 1.07-0.98 (m, 1 H, H-6b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 155.0 (C-2), 148.9 (C-15), 139.0 (C-10), 128.8 (C-11), 127.4 (C-19), 127.1 (C-13), 120.7 (C-21), 117.7 (C-14), 114.9 (C-7), 93.3 (C-18), 88.8 (C-17), 84.9 (C-9), 83.7 (C-1), 38.8 (C-16), 38.0 (C-3), 34.1 (C-6), 33.4 (C-4), 29.6 (C-8), 28.9 (C-8), 23.8 (C-12), 23.4 (C-5), 23.3 (C-22), 21.9 (C-20).

(3aS,8aR*,E)-2,2-dimethyl-4-(5-methylhex-5-en-3-yn-2-ylidene)-4,6,7,8-tetrahydro-3aH-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole*



105f

$C_{18}H_{22}O_2$

MW : 270.37

yellow oil

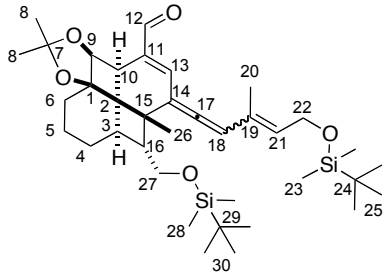
22 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.15 (t, ^3J = 3.7 Hz, 1 H, H-3), 5.25-5.23 (m, 1 H, H-17), 5.20-5.19 (m, 1 H, H-17), 4.87 (s, 1 H, H-9), 2.48-2.40 (m, 1 H, H-4a), 2.20-2.10 (m, 1 H, H-4b), 2.00-1.95 (m, 2 H, H-6a, H-5a), 1.93 (s, 3 H, H-12), 1.91 (t, ^3J = 1.2 Hz, 3 H, H-16), 1.91-1.80 (m, 1 H, H-5b), 1.62-1.54 (m, 1 H, H-6b), 1.51 (s, 3 H, H-8), 1.43 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.8 (C-10), 140.2 (C-2), 127.0 (C-15), 127.0 (C-3), 121.7 (C-17), 119.6 (C-11), 114.2 (C-7), 95.3 (C-14), 87.1 (C-13), 84.0 (C-1), 80.0 (C-9), 31.1 (C-6), 31.0 (C-12), 29.5 (C-8), 29.3 (C-8), 25.1 (C-4), 23.4 (C-16), 22.8 (C-5).

Fenestrene 106l

The fenestradiene **49l** (65 mg, 0.10 mmol, 1 equiv.) was dissolved in $CDCl_3$ (2 mL, 0.05 M) in a NMR tube. The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/Et_2O = 9/1) and the desired product **103l** was isolated as an orange oil (31 mg, 48 %). The two stereoisomers were obtained in a 63/37 ratio. Only the ^{13}C NMR signals corresponding to the major stereoisomer are given.

(1R,4aR*,7aS*,11S*,12R*)-12-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-10-((3E)-5-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpenta-1,3-dien-1-ylidene)-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7a,7b,10,11-octahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxole-8-carbaldehyde*



106f

$C_{37}H_{60}O_5Si_2$

MW : 641.04

yellow oil

48 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9.51 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1 H, H-12), 7.03 (dd, ^4J = 1.2 Hz, ^4J = 0.8 Hz, 1 H, H-13), 6.32 (s, 1 H, H-18a), 6.15 (s, 1 H, H-18b), 5.60 (td, ^3J = 6.0 Hz, ^4J = 37.6 Hz, 1 H, H-21), 4.70 (d, ^3J = 6.8 Hz, 1 H, H-9), 4.30 (d, ^3J = 6.4 Hz, 2 H, H-22), 3.72 (dd, ^2J = 10.4 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1 H, H-27a), 3.54 (dd, ^2J = 10.4 Hz, ^3J = 5.2 Hz, 1 H, H-27a), 2.90 (dd, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H, H-10), 2.08-1.77 (m, 8 H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-16), 1.68 (s, 3 H, H-20), 1.27-1.22 (m, 9 H, H-8, H-26), 0.92 (s, 9 H, H-25 or H-30), 0.83 (s, 9 H, H-25 or H-30), 0.09 (s, 6 H, H-23 or H-28), -0.05 (s, 6 H, H-23 or H-28).**^{13}C NMR** (100 MHz, C_6D_6) δ (ppm) = 212.6 (C-17), 191.3 (C-12), 144.0 (C-13), 137.4 (C-11) 130.8 (C-21), 129.0 (C-19), 111.8 (C-7), 111.0 (C-14) 102.2 (C-18), 86.0 (C-1), 77.5 (C-9), 64.0 (C-27), 60.4 (C-22), 53.3 (C-16), 45.0 (C-3), 44.6 (C-10), 39.8 (C-2), 37.2 (C-15), 35.2 (C-6), 30.2 (C-4), 29.1 (C-8), 28.9 (C-8), 27.1 (C-26), 27.0 (C-25 or C-30), 26.2 (C-25 or C-30), 22.4 (C-5), 18.5 (C-24 or C-29), 18.4 (C-24 or C-29), 15.1 (C-20), -5.00 (C-28), -5.02 (C-23 or C-28), -5.13 (C-23 or C-28).

Communications orales

✓ 21.05.2012. 49^{è} SECO, Semaine d'Etude de Chimie Organique, Annecy, France.

« New One-Pot Syntheses of Polycyclic Compounds using the 4-*exo*-dig Cyclocarbopalladation and Cross Couplings » M. Charpenay, G. Blond, J. Suffert

Prix de communication

http://seco49.wifeo.com/

✓ 02.04.2012. Journée Campus d'Illkirch, Université de Strasbourg, France.

« New One-Pot Syntheses of Polycyclic Compounds using the 4-*exo*-dig Cyclocarbopalladation and Cross Couplings » M. Charpenay, G. Blond, J. Suffert

http://jci2012.sciencesconf.org/

✓ 10.11.2011. Journée des doctorants, Université de Strasbourg, France.

« New One-Pot Syntheses of Polycyclic Compounds using the 4-*exo*-dig Cyclocarbopalladation and Cross Couplings » M. Charpenay, G. Blond, J. Suffert

Communications par affiche

✓ 23.07.2010-18.07.2010. Gordon Research Conference, Bryant University, Smithfield, U.S.A.

"New synthesis strategies around palladium catalysis: A *one-pot* access to [4.6.4.6]fenestradienes and cyclooctatrienes" M. Charpenay, A. Boudhar, S. Schigand, G. Blond, J. Suffert

✓ 08.06.2010. XIIIth French-American Chemical Society, Obernai, France

"New synthesis strategies around palladium catalysis: A *one-pot* access to [4.6.4.6]fenestradienes and cyclooctatrienes" M. Charpenay, A. Boudhar, S. Schigand, G. Blond, J. Suffert

✓ 04.05.2010. Journée Campus d'Illkirch, Université de Strasbourg, France

"New synthesis strategies around palladium catalysis: A *one-pot* access to [4.6.4.6]fenestradienes and cyclooctatrienes" M. Charpenay, S. Schigand, G. Blond, J. Suffert

http://jci2012.sciencesconf.org/resource/page?id=10

DOI: 10.1002/adsc.201100465

New Palladium-Catalyzed Cascades: 4-*exo*-dig Cyclocarbopalladation Reaction Followed by Suzuki–Miyaura or Sonogashira Cross-Coupling

Mélanie Charpenay,[a] Aicha Boudhar,[a] Acetou Siby,[a] Sophie Schigand,[a] Gaëlle Blond,[a,*] and Jean Suffert[a,*]

[a] Université de Strasbourg, Faculté de Pharmacie, UMR 7200 CNRS/UDS, 74 Route du Rhin, 67401 Illkirch-Graffenstaden (Strasbourg), France
Fax: (+33)-(0)3-6885-4310; e-mail: gaelle.blond@unistra.fr or jean.suffert@pharma.u-strasbg.fr

Received: June 9, 2011; Published online: November 16, 2011

Supporting information for this article is available on the WWW under http://dx.doi.org/10.1002/adcs.201100465.

Abstract: Herein we describe new accesses to dienynes and trienynes using new cascade reactions: 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation followed by a Suzuki–Miyaura or Sonogashira cross-coupling.

Keywords: cascade reactions; cyclocarbopalladation; Sonogashira reaction; step economy; Suzuki–Miyaura reaction

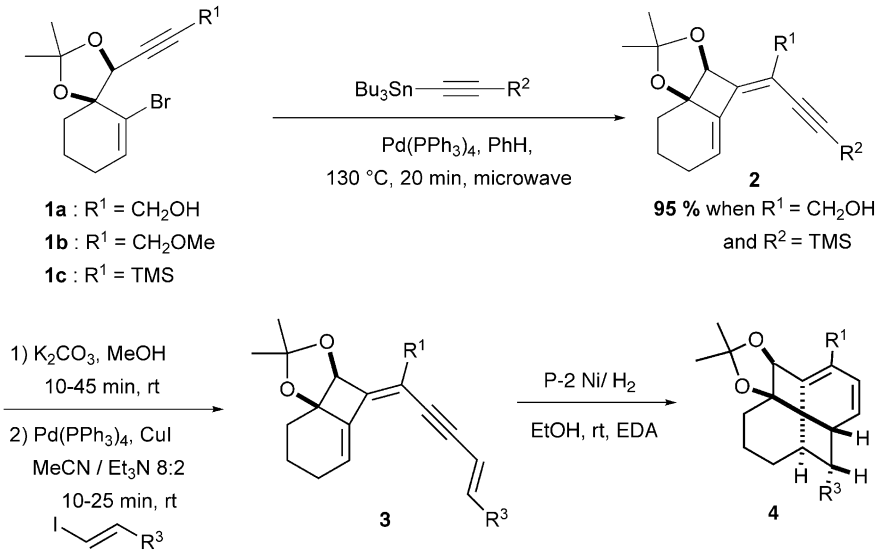
The preparation of complex molecules starting from simple compounds in a minimum number of steps is a challenging goal in organic synthesis.[1] Many efforts have been focused on the design and discovery of reactions that provide fundamentally new ways of accessing ring systems, commonly encountered in natural and designed polycyclic targets. The synthesis of highly functionalized polycyclic compounds has been greatly advanced by the development of cascade reactions catalyzed by transition metals.[2] By triggering such cascade events with well-defined functionalities in the structure of the starting material, they have become a major tool for organic chemists to form multiple carbon-carbon bonds in a one-pot operation. Working in this direction, one of the major research goals in our group is the design and development of new palladium-catalyzed cascades. We previously described the 4-*exo*-dig cascade cyclocarbopalladation followed by a Stille cross-coupling giving dienyne derivatives of type **2** starting from the 6-membered ring **1** (Scheme 1).[3] These kind of compounds are, for example, useful intermediates in the synthesis of fenestradienes **4** and cyclooctatrienes, new compounds that were recently described in previous articles.[4] Fenestradienes are of great interest due to their structural features and their potential bioactivity.[5,6]

In spite of the high yield reached for the synthesis of dienynes **2**, the toxicity of the stannane compounds used in this approach remains a major problem. Another issue brought up by this type of cascade is the difficulty to completely eliminate the stannane residues from the isolated product.

We were looking for a greener and faster route to form **2** with different functionalities, by means of a cascade 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation followed by another type of cross-coupling reaction. Moreover, by using enynes in this cascade, it could also be possible to directly access trienynes **3** from **1**, which would be even better in terms of step economy. In this communication we report our results using either a Suzuki–Miyaura or a Sonogashira cross-coupling. These new approaches present major advantages: (i) the boronic derivatives and alkynes used are not toxic; (ii) they are commercially available, that means an easier access to a large variety of alkynyl derivatives; (iii) it represents a rapid access to trienynes **3**.

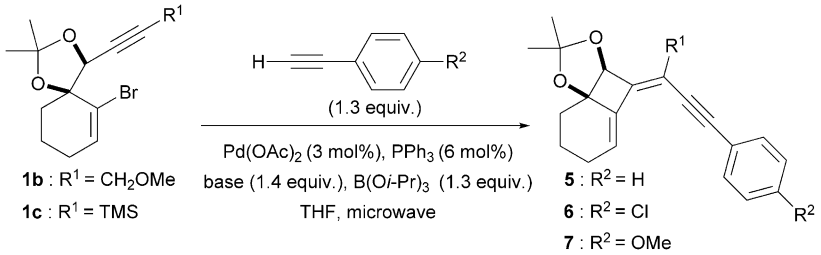
Our first objective was to determine the optimum conditions to carry out the sequence 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation/Suzuki–Miyaura cross-coupling.[7] Soderquist et al., Fürstner et al. and Colobert et al. described the addition of a borane to alkynyllithium reagents which gives access to stable borate complexes to undergo effective Suzuki cross-coupling.[8] This pathway was thus considered. Palladium acetate with triphenylphosphine in THF appeared to be the best conditions. We focused on the most effective base to deprotonate the alkyne under microwave conditions (Table 1). The starting material was also reviewed: substrate **1a** appeared to be unreactive in this cascade reaction, whereas **1b** and **1c** led to the desired

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Scheme 1. Synthesis of fenestradiene **4**.

Table 1. 4-*exo*-dig/Suzuki cascade with aromatic alkynes.



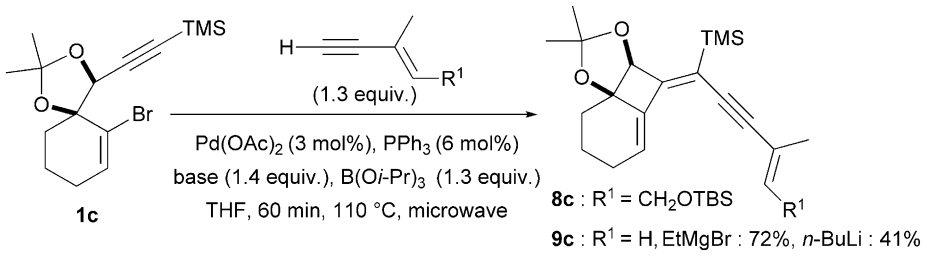
Entry	**1**	R^2	Base/microwave conditions	**5**, **6** or **7**	Yield [%] **5**, **6** or **7** (**1**)
1	**1b**	H	EtMgBr/15 min/110 °C	**5b**	90
2	**1b**	H	*n*-BuLi/15 min/110 °C	**5b**	4 (13)
3	**1c**	H	EtMgBr/15 min/110 °C	**5c**	77
4	**1b**	Cl	EtMgBr/15 min/110 °C	**6b**	44 (29)
5	**1b**	Cl	*n*-BuLi/15 min/110 °C	**6b**	25
6	**1c**	Cl	EtMgBr/15 min/130 °C	**6c**	52 (39)
7	**1c**	Cl	EtMgBr/60 min/130 °C	**6c**	42 (40)
8	**1b**	MeO	EtMgBr/60 min/110 °C	**7b**	28 (54)
9	**1b**	MeO	*n*-BuLi/15 min/110 °C	**7b**	26
10	**1c**	MeO	EtMgBr/60 min/130 °C	**7c**	69 (28)
11	**1c**	MeO	*n*-BuLi/60 min/130 °C	**7c**	29

products. Usually, the Grignard reagent (ethylmagnesium bromide) appears to be a more efficient base than *n*-butyllithium (entries 1 *vs.* 2, 4 *vs.* 5, and 10 *vs.* 11). Moreover, with the Grignard reagent, the reaction proceeds cleanly, whereas several by-products are formed using *n*-butyllithium. With phenylacetylene, the silylated starting material **1c** was a bit less effective than the methoxy-protected substrate **1b** (entries 1 and 3). Indeed, 90% yields of the desired product were obtained with the Grignard reagent as a base, after 15 min under microwave irradiation at 110 °C (entry 1). With *p*-chlorophenylacetylene and *p*-methoxyphenylacetylene, some starting material **1b** or **1c** still remains in the reaction mixture and longer reaction times or higher temperatures result only in degradation (entries 4–11).

Therefore, the best experimental conditions were as follows: palladium acetate with triphenylphosphine in THF, in the presence of ethylmagnesium bromide and triisopropoxyborane.

Then, these reaction conditions were tested with enynes in order to obtain trienynes in one step instead of three (Scheme 2).

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Scheme 2. Synthesis of trienyne **9**.

It appears from this study that up to 72% of the trienyne **9c** is formed from **1c**. As previously noted, the use of *n*-butyllithium is not as efficient as the Grignard reagent. It seems difficult to extend this method to other enynes, **8c** was never observed with the usual conditions (EtMgBr or *n*-BuLi). With **1b**, the desired product **8b** or **9b** was not obtained, whatever the conditions.

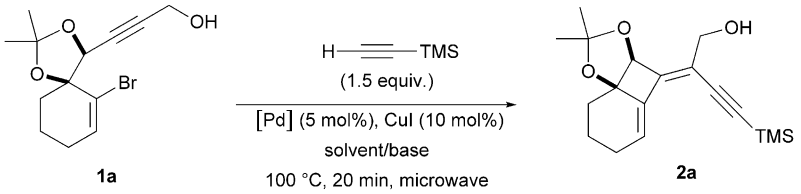
In order to assure a greater variety, the scope of a 4-*exo*-dig cascade cyclocarbopalladation/Sonogashira cross-coupling was explored.[9] The alkyne used in the optimization study was trimethylsilylacetylene, and the variation parameters were the palladium catalyst, the base and solvent (Table 2).

The use of **1b**, which requires one more step, was not necessary since **1a** was effective enough to be used as model. The highest yield obtained with $Pd(PPh_3)_4$ as catalyst and Et_3N as solvent was 66% (entry 3). With such a system, the conversion could not be improved even when the temperature was increased to 130 °C. Other catalysts were screened: $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ never allowed a complete conversion (entries 5 to 11) whereas $Pd(OAc)_2$ did. With the combination of triphenylphosphine, palladium acetate in diisopropylamine as a solvent and starting material **1a**, 91% of the desired product were isolated (entry 13). These optimized conditions were used to extend the method through different examples (Table 3). The cascade reaction with aromatic and aliphatic alkynes afforded the corresponding dienynes **10**–**22** in high yields.

One hour is required for the total reaction to give **10** (entry 1), since 20% of the starting material **1a** were isolated after only 20 min. For the synthesis of **15**, **16** and **20**, we observed the same reactivity (entries 6, 7 and 11). However, the reaction seems to be faster when the alcohol is protected and the purifications are easier (entries 2 to 5). It is also possible to use propargylamine with good yields (entries 6 and 7).

After demonstrating the scope offered by the starting material with a free propargylic alcohol **1a**, the re-

Table 2. 4-*exo*-dig/Sonogashira cascade with trimethylsilylacetylene.

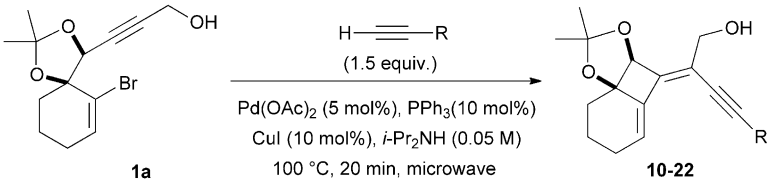


Entry	[Pd]	Base/Solvent	Yield [%] **2a** (**1a**)
1	$Pd(PPh_3)_4$	$(i\text{-Pr})_2NH$/PhH: 1/2	34 (56)
2	$Pd(PPh_3)_4$	Et_3N/PhH: 1/2	49 (27)
3	$Pd(PPh_3)_4$	Et_3N[a]	66 (13)
4	$Pd(PPh_3)_4$	$(i\text{-Pr})_2NEt$[a]	13 (49)
5	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	$(i\text{-Pr})_2NH$/PhH: 1/2	45 (36)
6	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Et_3N/PhH: 1/2	42 (35)
7	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	$(i\text{-Pr})_2NH$/THF: 1/2	32 (28)
8	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	$(i\text{-Pr})_2NH$/PhH: 1/2	13 (68)
9	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	$(i\text{-Pr})_2NH$[a]	71 (14)
10	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Et_3N[a]	20 (56)
11	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	pyrrolidine[a]	degradation
12	$Pd(OAc)_2/PPh_3$: 1/2	Et_3N[a]	32 (58)
13	$Pd(OAc)_2/PPh_3$: 1/2	$(i\text{-Pr})_2NH$[a]	91

[a] The base was used as solvent.

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

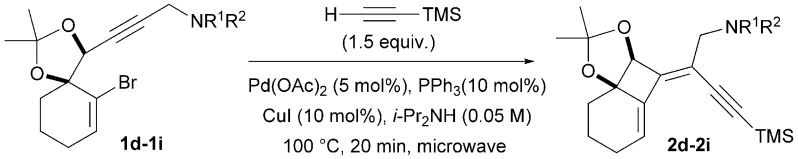
Table 3. 4-*exo*-dig/Sonogashira cascade with different alkynes.

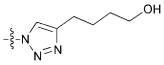
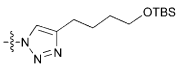


Entry	R	Product: Yield [%]
1	CH_2OH	**10**: 74[a]
2	CH_2OMe	**11**: 70
3	$CH_2OTBDPS$	**12**: 80
4	CH_2CH_2OTBS	**13**: 91
5	$CH_2CH_2CH_2OTBS$	**14**: 94
6	CH_2NHBoc	**15**: 93[a]
7	CH_2NEt_2	**16**: 69[a]
8	CH_2Cy	**17**: 85
9	CH_2CH_2Ph	**18**: 81
10	Ph	**19**: 84
11	Cy	**20**: 68[a]
12	$CH(OEt)_2$	**21**: 84[b]
13	p-$MeOC_6H_4$	**22**: 88

[a] 60 min at 100 °C.
[b] The desired product can not be separated from the starting material. The yield is calculated from the ^{1}H NMR spectra, 7% of **1a** were recovered.

Table 4. 4-*exo*-dig/Sonogashira cascade starting from a propargylic amine.



Entry	NR^1R^2	Product: Yield [%]
1	NH_2	**2d**: 55
2	NHBn	**2e**: 92
3	NHPh	**2f**: 83
4	NHBoc	**2g**: 94[a]
5		**2h**: 81
6		**2i**: 62

[a] 30 min at 110 °C.

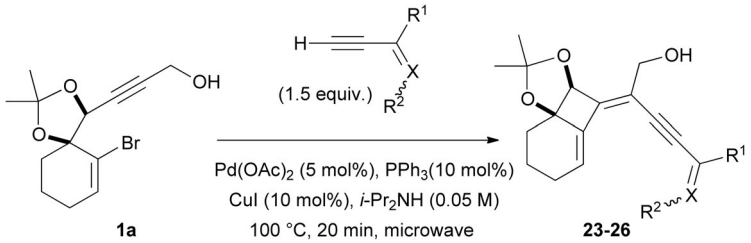
activity of a starting material possessing a propargylic amine **1d–1i** was next examined (Table 4). The protected amines on the substrate afforded higher yields than the primary amine (entries 1 to 4). The reaction is also effective with triazoles in good yields (entries 5 and 6).

Finally the 4-*exo*-dig/Sonogashira cascade was studied on enynes, an alkynylimine and oxime (Table 5). Trienynes **23–26** were available with this process in good yields (64–83%). This represents a faster access to fenestradienes. Only a one-pot operation is required instead of three steps and the use of stannanes is no longer necessary. Some new azatrienynes were also obtained from an alkynylimine and oxime with good yields (64 and 70%, entries 3 and 4).

We have demonstrated the scope offered by two new cascades 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation followed by a cross-coupling. Concerning the Suzuki–Miyaura reaction, it is necessary to form the alkynylborate complex *in situ* for the conversion to proceed. For several alkynes, this cascade appears to be very effective. For the cases in which this cascade reaction

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Table 5. 4-*exo*-dig/Sonogashira cascade with enynes.



Entry	R^1	R^2	X	Yield [%]
1	CH_3	(*Z*)-CH_2OTBS	CH	23: 79
2	H	(*E*)-C(*i*-Bu)$_2$(OH)	CH	24: 83[a]
3	CH_3	(*E*)-OH	N	25: 64[b]
4	*p*-$MeOCOC_6H_4$	(*E*)-*t*-Bu	N	26: 70[c]

[a] 14% of **1a** was recovered.
[b] 40 min at 130 °C. 10% of **1a** were recovered.
[c] The desired product cannot be separated from the starting material. The yield is calculated from the ^{1}H NMR spectra, 28% of **1a** were recovered.

is not satisfactory, a terminal Sonogashira cross-coupling instead of Suzuki–Miyaura cross-coupling has been developped. Optimized conditions appear to be applicable to many other alkynes: propargylic alcohols, ethers, and amines, as well as aliphatic and aromatic alkynes. The same starting material readily undergoes the cascade reaction as well with enynes, alkynylimines and oximes. Studies concerning the transformations of these azatrienynes to azafenestradienes are still in progress. Finally, when the hydroxy group in the starting material is replaced with a nitrogen, the cascade proceeds also in good yields affording the desired products.

The tricyclic product including a cyclobutane is obtained in high yields and in a one-pot operation. This method is also quite versatile from the point of view of the introduction of new functionalities, since the triple bond, for example, can then be selectively manipulated. Further studies on this point and related aspects of this chemistry are in progress.

Experimental Section

General Procedure for the Cyclocarbopalladtion 4-*exo*-dig/Sonogashira Cascade

In a 2–5 mL microwave vial were added the compound **1a** or **1d–1i** (1 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (0.05 equiv.), copper iodide (0.1 equiv.), and PPh_3 (0.1 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in distilled diisopropylamine (3 mL). The reaction mixture was placed under argon, frozen in liquid nitrogen and put under vacuum. The O_2 liberation proceeds when the temperature rises back to ambient temperature. The operation was repeated two times. Then, the terminal alkyne (1.5 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography.

Acknowledgements

We thank the CNRS, the ANR (A.S.) and Prestwick chemical (A.B.) for financial support and the MNERT (M.C.) for fellowships.

References

[1] a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1590; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570; b) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2886; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2379; c) R. Grigg, J. P. Major, F. M. Martin, M. Whittake, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7709.
[2] a) L. A. Agrofoglio, I. Gillaizeau, Y. Saito, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875; b) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176; c) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49; d) H.-W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523; e) M. A. J. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1235; f) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963; g) K. Sonogashira, in: *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1998**, Chapter 5, p. 203; h) T. Vlaar, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 809.
[3] a) C. Bour, G. Blond, B. Salem, J. Suffert, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10567; b) B. Salem, J. Suffert, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2886; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2826; c) J. Suffert, B. Salem, P. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12107; d) B. Salem, P. Klotz, J. Suffert, *Org. Lett.*

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

2003, ***5***, 845; e) B. Salem, P. Klotz, J. Suffert, *Synthesis* **2004**, 298.

[4] a) C. Hulot, S. Amiri, G. Blond, P. Schreiner, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, ***131***, 13387; b) C. Hulot, G. Blond, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5046; c) C. Hulot, G. Blond, J. Suffert, *Chem. Eng. News* **2008**, *86* (13), 26.

[5] C. Hulot, J. Peluso, G. Blond, C. D. Muller, J. Suffert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6836.

[6] a) R. Keese, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4787; b) B. R. Venepalli, W. C. Agosta, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 399; c) G. Mehta, A. Srikrishna, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 671; d) T. Gaich, J. Mulzer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 272.

[7] A. Suzuki, in: *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1998**; Chapter 2, p. 49 and references cited therein.

[8] a) J. A. Soderquist, K. Mato, A. Rane, J. Ramos, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401; b) A. Fürstner, G. Seidel, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165; c) A.-S. Castanet, F. Colobert, T. Schlama, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3559; d) F. Colobert, A.-S. Castanet, O. Abillard, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3334.

[9] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagira, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467; b) R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874; c) S. Thorand, N. Krause, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 855.

 © 2011 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Synthetic Methods

DOI: 10.1002/anie.201107934

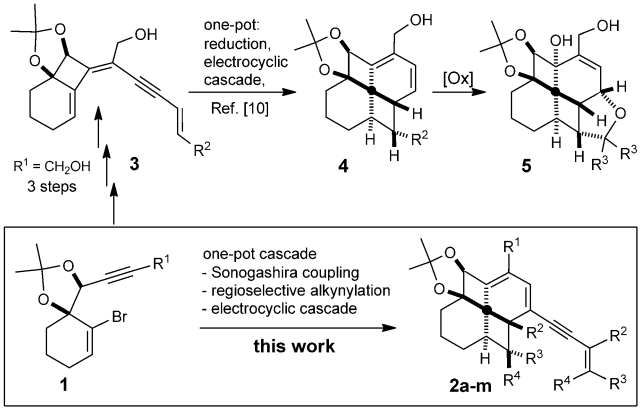
An Expeditious and Atom-Economical Synthesis of a New Generation of Substituted [4.6.4.6]Fenestradienes**

*Mélanie Charpenay, Aïcha Boudhar, Gaëlle Blond, and Jean Suffert**

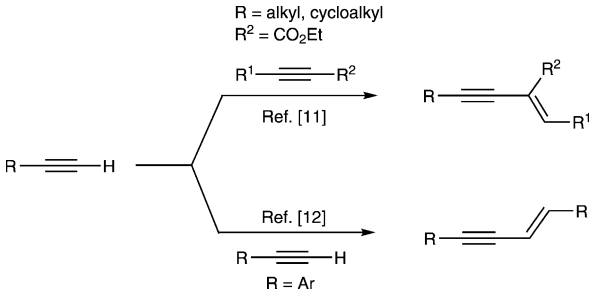
The development of step-economical reactions to access novel structures of biological, material, therapeutic, or theoretical interest is one of the most challenging areas of synthetic chemistry today.[1] In most bond-forming reactions only one or two bonds are formed at a time, but by triggering a cascade of reactions many bonds can be formed in one operation and thus simple starting materials can be efficiently converted into highly sophisticated complex structures. Achieving complexity with such brevity is indeed a key characteristic of the ideal and green synthesis.[2] Toward these ends, we have focused our attention on developing facile routes to unusual scaffolds to prepare structurally diverse materials of potential theoretical and biological value.[3]

Fenestranes have been examined by different research groups from both a theoretical and a synthetic perspective because of their unique structure and occurrence in nature, and their unexplored potential as molecular scaffolds, probes, and materials.[4] Several syntheses of fenestranes have been reported and since the appearance of the earliest contributions in this field, access to these compounds has improved in terms of the number of steps required and overall yield.[5] Intramolecular arene–olefin photo-cycloadditions,[6] photo-induced [2+2] cycloadditions,[7] transition-metal-induced cyclizations,[8] and cascade cyclizations[9] are some of the powerful methods that have been used to generate this class of compounds.

A new approach to the fenestranes was recently demonstrated by our group.[10] Although, fenestradienes **4** were obtained in excellent yields, the method required the use of tin compounds, a sensitive nickel(0) catalyst, and hydrogen, and the intermediate trienyne species **3** was prone to polymerization if not handled with special care (Scheme 1). We herein report a one-step procedure that overcomes these problems and provides facile access to substituted fenestradienes **2** directly from alkenyl bromides **1** (Scheme 1). Our approach was inspired by a method developed by Trost et al.[11] for the selective synthesis of head-to-tail enynes in the presence of $Pd(OAc)_2$ and tris(2,6-dimethoxyphenyl)phosphine (TDMPP), and a similar method developed by Gevorgyan and Rubina for the palladium-catalyzed head-to-head dimerization of aryl acetylenes (Scheme 2).[12] The high regio- and stereoselectivities of these reactions were attributed to the strong steric influence of the ester group R^2 and specific agostic interactions between the *ortho* proton of the aromatic ring and the palladium center, respectively.



Scheme 1. A one-pot synthesis of substituted [4.6.4.6]fenestradienes.



Scheme 2. Head-to-tail and head-to-head synthesis of enynes according to Trost et al.,[11] and Rubina and Gevorgyan.[12]

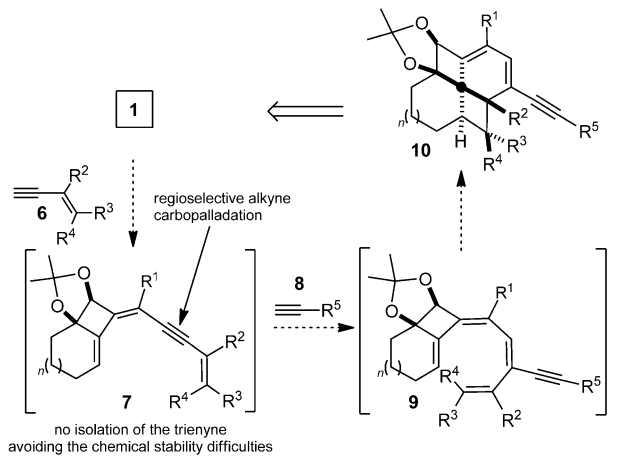
Our new method is based on a remarkable cascade reaction that involves a 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation, a Sonogashira-type coupling, a regioselective alkynylation of a disubstituted triple bond, and 8π/6π electrocyclizations. In accordance with our previous results, an initial Sonogashira-type reaction of alkenyl bromide **1** should generate **7**,[13] which based on the work of the Trost[11] and Gevorgyan[12] groups, should be converted into **9** upon regioselective attack of an appropriate terminal alkyne. The highly unsaturated compound **9** could then collapse through a cascade rearrangement to give fenestradiene **10** (Scheme 3).

[*] M. Charpenay, A. Boudhar, Dr. G. Blond, Dr. J. Suffert
Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg
UMR 7200 CNRS/UDS, 74 Route du Rhin, Strasbourg (France)
E-mail: jean.suffert@unistra.fr
Homepage: http://www-chimie.u-strasbg.fr/~lsb/

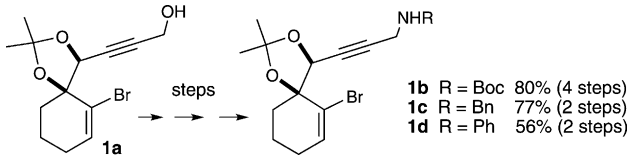
[**] We thank the CNRS and the MENRT for financial support to M.C., Prestwick Chemical-Illkirch France for a CIFRE grant to A.B., Prof. Paul A. Wender and Prof. Marc L. Snapper for stimulating discussions, and Dr. Lydia Brelot (Service de Cristallographie, Institut de Chimie de Strasbourg) for X-ray crystallographic analysis.

Supporting information for this article is available on the WWW under http://dx.doi.org/10.1002/anie.201107934.

© 2012 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Scheme 3. Retrosynthetic approach to fenestradienes **10**.



Scheme 4. Preparation of propargylic amines **1b–d**.

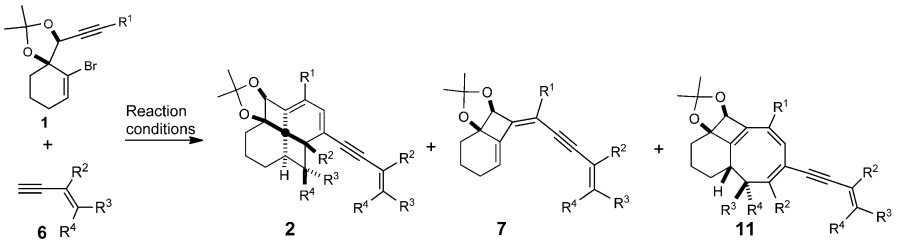
We describe herein the preparation of new fenestradienes **2a–n** from the alkenyl bromides **1** using a one-pot cascade reaction of the type described above (Scheme 1). The highly substituted members of this new family of fenestradienes are reasonably stable at room temperature and do not oxidize and cyclize, as was the case for the first generation of fenestradienes (**5**), which were obtained through a reduction of trienyne **3** using a P2-Ni catalyst[17] (Scheme 1). They represent the first examples of fenestradienes **2** possessing a conjugated trienyne and variable substituents that can be used for further elaboration. Alkenyl bromide **1a** was chosen as a suitable model substrate for this study and was easily prepared from 2-bromocyclohexenone by a previously reported sequence of four steps in good overall yield.[14] The propargylic amine derivatives **1b**, **1c**, and **1d** were prepared in two or four steps from **1a** (Scheme 4).

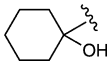
As summarized in Table 1, the alkenyl bromides **1a–d**, were treated with $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), PPh_3 (10 mol%), CuI (10 mol%), and diisopropylamine and after heating (90–100 °C) using a microwave, afforded, in a single five-step process, the stable and diastereomerically pure fenestradienes **2a–n**. The yields were strongly influenced by the structure of both starting materials. A variety of enynes **6** reacted with dioxolane **1a** to give [4.6.4.6]fenestradienes **2a–h** in moderate to good yields (entries 1–8). When amines **1b–d** were subjected to the same reaction conditions, the corresponding fenestradienes **2i–n**, including an allylic amine (entries 9–14) were obtained in good yields (40–80%).

Two side-products, the cyclooctatriene **11** and the trienyne **7**, were observed in variable amounts in several cases (Table 1), but could be easily separated from **2** by using silica gel flash chromatography. As well as fenestradiene **2**, in seven cases (entries 3, 4, 6, 7, 10, 13, and 14), trienynes **7c**, **7d**, **7f**, **7g**, **7j**, **7m**, and **7n** were also isolated and in nine cases (entries 1–4, 6, 8–10, and 13), cyclooctatrienes **11a**, **11b**, **11c**, **11d**, **11f**, **11h**, **11i**, **11j**, and **11m** were also isolated. Despite a screen of reaction conditions, the formation of these products could not be avoided, as they are formed in competition with the fenestradienes, which represent the kinetic products (see below).

To rationalize the above results, we proposed the mechanistic pathway depicted in Scheme 5. After an initial 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation of the alkenyl bromide **1a** to produce the palladium derivative **12**, a Sonogashira-type reaction could occur to form **13**. This highly unsaturated trienyne **13** could then react with a second equivalent of the enyne **6** to afford the hydrido palladium intermediate **14**, which could then undergo rapid reductive elimination to

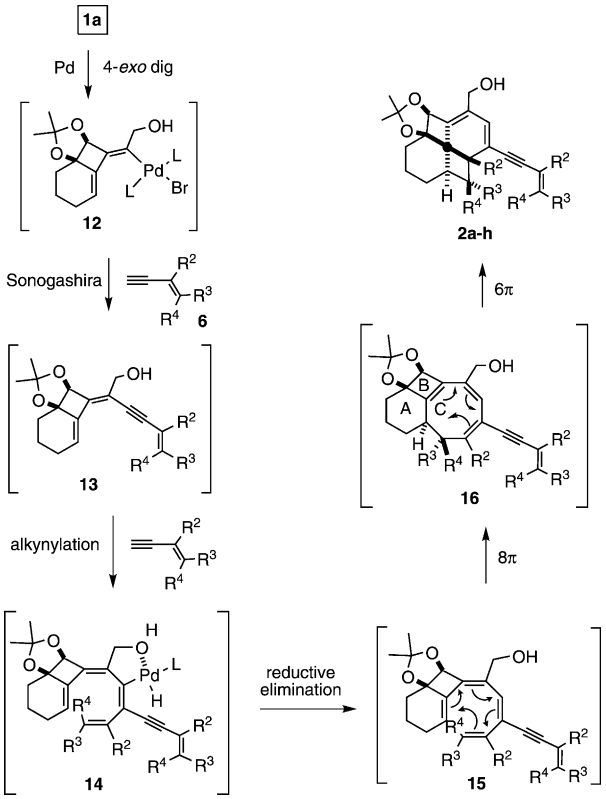
Table 1: Synthesis of substituted fenestradienes **2**.[a]



Entry	1	R^2	R^3	R^4	2	Yield [%][b]	7	Yield [%][b]	11	Yield [%][b]
1	**1a**	H	CH_2NHBoc	H	**2a**	43	–	–	**11a**	25
2	**1a**	CH_3	H	H	**2b**	73	–	–	**11b**	15
3[c]	**1a**	H		H	**2c**	39	**7c**	47	**11c**	9
4	**1a**	H		H	**2d**	59	**7d**	25	**11d**	8
5	**1a**	CH_3	(*E*)-CH_2OH	H	**2e**	68	–	–	–	–
6	**1a**	CH_3	(*E*)-$CH_2OTBDMS$	H	**2f**	72	**7f**	8	**11f**	10
7[c]	**1a**	CH_3	H	(*Z*)-$CH_2OTBDMS$	**2g**	40	**7g**	30	–	–
8[d]	**1a**	H	CH_2CH_2Ph	H	**2h**	46	–	–	**11h**	36
9	**1d**	CH_3	H	H	**2i**	72	–	–	**11i**	15
10	**1d**	CH_3	(*E*)-$CH_2OTBDMS$	H	**2j**	40	**7j**	29	**11j**	22
11	**1c**	CH_3	H	H	**2k**	80	–	–	–	–
12	**1c**	CH_3	H	(*Z*)-$CH_2OTBDMS$	**2l**	59	–	–	–	–
13	**1b**	CH_3	H	H	**2m**	48	**7m**	20	**11m**	7
14	**1d**	CH_3	H	(*Z*)-$CH_2OTBDMS$	**2n**	45	**7n**	48	–	–

[a] Reaction Conditions: Enyne **6** (3 equiv), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), CuI (10 mol%), PPh_3 (10 mol%), iPr_2NH, MW, Δ, 60 min. [b] Yields of isolated products after chromatography. [c] Reaction time of 120 min was used. [d] Reaction time of 30 min was used.

 © 2012 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim



Scheme 5. Mechanistic proposal for the regioselective preparation of substituted fenestradienes.

regenerate Pd^0. We believe that the high regioselectivity of the alkynylation is controlled by chelation of the metal to the proximate allylic alcohol or amine, which is in the α position to the triple bond; this chelation stabilizes intermediate **14**. Compound **15** cannot be isolated because it undergoes spontaneous and torquoselective conrotatory 8π electrocyclization to give cyclooctatriene **16**, the relative stereochemistry of which would be in accordance with our previous results.[10b] The postulated cyclooctatrienes **16**, would undergo further reaction in the form of a torquoselective disrotatory 6π electrocyclic process to generate the [4.6.4.6]fenestradienes **2a–h**.

Notably, the addition of one equivalent of enyne **6**, followed by microwave irradiation, then the addition of a second equivalent of **6** (or any other structurally different enyne) under the same reaction conditions, did not produce any of the corresponding fenestradiene. More importantly, when a trienyne of type **13** (obtained by the reaction of 1.2 equivalents of **6** with **1a**) was subjected to the reaction conditions with 1.2 equivalents of enyne **6**, fenestradiene **2** was not obtained; the starting material was fully recovered. The presence of at least 2.5 equivalents of enyne **6** at the beginning of the process is therefore essential for the reaction to proceed in the desired manner.

The [4.6.4.6]fenestradienes **2a–n** were isolated in diastereomerically pure form and were characterized using NMR spectroscopy, including the analysis of NOESY experiments, and mass spectrometry. Structural confirmation was obtained through X-ray crystallographic analysis of the 3,5-dinitrobenzoate derivative of **2d** (compound **17**, Figure 1).[15] This X-ray structure exhibited a significantly distorted central quaternary carbon atom that is attributable to the size and configuration of the fused rings. The associated orthogonal

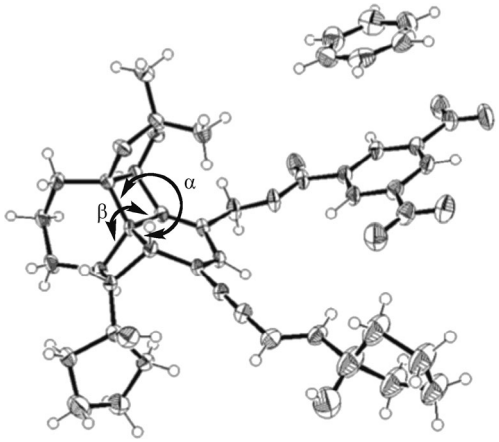
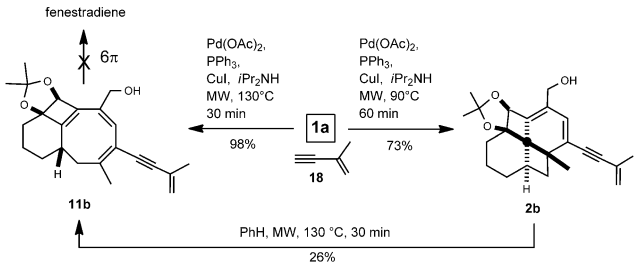


Figure 1. X-ray crystal analysis of the 3,5-dinitrobenzoate derivative **17**. Thermal ellipsoids are set at 50% probability and hydrogen atoms have been removed for clarity.

bonds angles, α and β, are 126° and 122°, respectively, thus making this compound one of the most distorted members of the fenestrane family to be reported in the literature.[16] DFT calculations, which were carried out on related compounds,[10b] imply that the relative configuration of the centers in 2a–n arises from a 6π electrocyclization that proceeds in a direction that is dictated by the shape of the three contiguous ABC rings of the cyclooctriene **16**.

When the reaction of compound **1a** was conducted at 130 °C in the presence of 3 equivalents of the enyne **18**, palladium acetate, PPh_3 and copper iodide, the cyclooctatriene **11b** was cleanly obtained in very good yield (98%) without any trace of the corresponding fenestradiene (Scheme 6). As anticipated by our previous studies, the inferred torquoselectivity of the 8π electrocyclization reaction that is required for the formation of **11b** is opposite to that required for the cascade reaction toward fenestradiene. Undoubtedly, the cyclooctatriene **11b** represents the thermodynamically more stable product in this reaction. The isolation of **11b**, albeit in only 26% yield, when the fenestradiene **2b** was heated to 130 °C using microwave



Scheme 6. Thermodynamic/kinetic control of the reaction.

 © 2012 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

irradiation for 30 minutes, supports this hypothesis. This low yield can be explained by the existence of other transformative pathways involving the fenestradiene **2b** at 130 °C. This behavior was found to be general for all other fenestradienes subjected to similar reaction conditions. The amino-substituted fenestradienes **2i–n** are more kinetically stable than the corresponding hydroxy derivatives **2a–h** as inferred by the higher temperatures that were required for the transformation of the former into their corresponding cyclooctatrienes **11**.

In conclusion, we have herein reported a new method for the preparation of [4.6.4.6]fenestradienes that involves, in a one pot reaction, an unprecedented 4-*exo*-dig C–C bond formation, a Sonogashira-type coupling, a regioselective alkynylation, and a 8π/6π electrocyclization cascade reaction. The exceptional efficiency of this process is highlighted by the limited number of steps that were required to synthesize these structurally complex products. These fenestranes are unusual as suggested in part by their highly strained bond angles. Further extension of this chemistry to the rapid and efficient synthesis of similar compounds, for example, those bearing five- or seven-membered rings or the use of cycloalkyl iodides, triflates or substituted cyclohexenyl bromide as substrates are underway. DFT calculations will also be carried out to understand more fully the observed regio- and torquoselectivity.

Received: November 10, 2011
Published online: March 21, 2012

Keywords: cascade reactions · electrocyclic reactions · fenestradiene · palladium · strained molecules

[1] a) P. A. Wender, B. L. Miller, *Nature* **2009**, *460*, 197–201; b) S. H. Bertz, T. J. Sommer, *Org. Synth. Theory Appl.* **1993**, *2*, 67–92; c) M. Malacria, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289–306; d) K. H. Ang, S. Bräse, A. G. Steinig, F. E. Meyer, A. Llebaria, K. Voigt, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11503–11528; e) H. Henniges, F. E. Meyer, U. Schick, F. Funke, P. J. Parsons, A. de Meijere, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11545–11578; f) P. A. Wender, J. M. Nuss, D. B. Smith, A. Suarez-Sobrino, J. Vagberg, D. Decosta, J. Bordner, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4908–4909.

[2] For reviews on cascade and metal-mediated reactions, see: a) P. A. Wender, B. L. Miller, *Org. Synth. Theory Appl.* **1993**, *2*, 27–66; b) L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; c) T. J. J. Müller, *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *19*, 149–205; d) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020; e) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292–7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186; f) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92; g) H.-W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523–596; h) M. A. J. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1235–1246; i) L. Yet, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963–3007; j) S. Garcia-Rubın, J. A. Varela, L. Castedo, C. Saa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 983–986.

[3] a) N. A. Petasis, M. A. Patane, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757–5821; b) G. Mehta, V. Singh, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881–930.

[4] For excellent reviews in this field see a) R. Keese, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4787–4808; b) B. R. Venepalli, W. C. Agosta, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 399–410; for a review on total syntheses of laurenene, see: c) G. Mehta, A. Srikrishna, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 671–720.

[5] a) W. Ten Hoeve, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2925–2930; b) S. Wolff, W. C. Agosta, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4821–4825; c) M. N. Deshpande, M. Jawdosiuk, G. Kubiak, M. Venkatachalam, U. Weiss, J. M. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4786–4788; d) V. B. Rao, C. F. George, S. Wolff, W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5733–5739; e) M. N. Deshpande, S. Wehrli, M. Jawdosiuk, J. T. Guy, Jr., D. W. Bennett, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2436–2444; f) M. T. Crimmins, S. W. Mascarella, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3435–3438; g) M. T. Crimmins, J. A. DeLoach, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 800–806; h) S. Wolff, B. R. Venepalli, C. F. George, W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6785–6790; i) U. H. Brinker, T. Schrievers, L. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8609–8611; j) G. Mehta, K. S. Rao, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 425–427; k) Y. Koteswar Rao, M. Nagarajan, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5678–5683; l) P. A. Grieco, E. B. Brandes, S. McCann, J. D. Clark, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5849–5851.

[6] a) P. A. Wender, T. M. Dore, M. A deLong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7687–7690; b) P. A. Wender, M. A. deLong, F. C. Wireko, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1997**, *53*, 954–956; c) C. S. Penkett, J. A. Woolford, I. J. Day, M. P. Coles, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4–5.

[7] P. Gerber, R. Keese, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3987–3988.

[8] a) A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2739–3282; b) O. G. Kulinkovich, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789–2834; c) J. Tsuji, *Transition Metal Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **2000**; d) *Transition Metals for Organic Synthesis* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; e) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198; f) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285–2309; g) J. F. Hartwig in *Comprehensive Coordination Chemistry II*, *Vol. 9* (Eds.: J. A. McCleverty, T. J. Meyer), Elsevier, Oxford, UK, **2004**, pp. 369–398.

[9] a) D. H. Kim, S. U. Son, Y. K. Chung, S. G. Lee, *Chem. Commun.* **2002**, 56–57; b) U. K. Son, K. K. H. Park, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6838–6839.

[10] a) C. Hulot, G. Blond, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5046–5047; b) C. Hulot, S. Amiri, G. Blond, P. Schreiner, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13387–13398.

[11] B. M. Trost, J. L. Gunzner, T. Yasukata, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3775–3778.

[12] M. Rubina, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11107–11108.

[13] M. Charpenay, A. Boudhar, A. Siby, S. Schigand, G. Blond, J. Suffert, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3151–3156.

[14] a) B. Salem, P. Klotz, J. Suffert, *Synthesis* **2004**, 298–307; b) C. Bour, G. Blond, B. Salem, J. Suffert, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10567–10581; c) C. Bour, J. Suffert, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 653–656.

[15] CCDC 827789 (**17**) contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

[16] V. B. Rao, C. F. George, S. Wolff, W. C. Agosta, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5732–5739.

[17] C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 553–554.

 © 2012 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Mélanie CHARPENAY
Fenestradiènes et Cyclooctatriènes
Synthèse directe par réaction en cascade palladocatalysée

Résumé

Ces travaux de thèse nous ont permis de mettre au point différentes voies de synthèse de systèmes polycycliques complexes tels que des fenestradiènes et des cyclooctatriènes, par réactions en cascades palladocatalysées. Celles-ci débute par une réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig et est suivie par un couplage de Sonogashira. Dans des conditions adéquates, une réaction d'addition d'alcyne sur une triple liaison a ensuite lieu et d'accéder à un intermédiaire de type tétraène, dont les quatres doubles liaisons conjuguées permettent au système de subit spontanément une électrcocyclisation à huit électrons π. Sous contrôle des conditions d'irradiation, une réaction supplémentaire d'électrcocyclisation à six électrons π s'effectue alors. Plusieurs exemples de [4.6.4.6]fenestradiènes, ainsi que des cyclooctatriènes 6-4-8 et 7-4-8 comportant des différents substituants ont ainsi été synthétisés, en partant du même substrat de départ de structure relativement simple et en utilisant des réactifs et catalyseurs courants. Notre étude souligne notamment la remarquable régiosélectivité de la réaction d'addition d'alcyne qui se déroule lors de cette cascade réactionnelle catalysée au palladium.

Mots clés : fenestrane, cyclooctatriène, réaction en cascade, catalyse au palladium.

Résumé en anglais

This PhD thesis focuses on the study of methodologies employing cascade reactions and allowed access to a large variety of highly tense and functionalized polycyclic structures as fenestradienes and cyclooctatrienes. Those cascades reactions are initiated by a 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation followed by a Sonogashira cross-coupling. Under appropriate conditions, an alkyne addition reaction on a triple bond allow to access a tetraene intermediate, whose four conjugated double bonds realize a conrotatory 8π electrocyclization. Under microwave irradiation conditions control, a supplementary 6π electrocyclization can be performed. Several examples of [4.6.4.6]fenestradienes, 6-4-8 and 7-4-8 cyclooctatrienes have been synthesized, employing the same starting material and widely used catalysts and reactants. A particular attention is paid to alkyne addition reaction, which is carried out in the studied palladocatalyzed cascade reaction.

Key words: fenestrane, cyclooctatriene, cascade reaction, palladium catalysis