



HAL
open science

Fenestranes, cyclooctatriènes et leurs dérivés comme châssis moléculaires innovants pour le développement de plateformes modulables

Aicha Boudhar

► **To cite this version:**

Aicha Boudhar. Fenestranes, cyclooctatriènes et leurs dérivés comme châssis moléculaires innovants pour le développement de plateformes modulables. Autre. Université de Strasbourg, 2012. Français. NNT : 2012STRAF022 . tel-00855441

HAL Id: tel-00855441

<https://theses.hal.science/tel-00855441>

Submitted on 29 Aug 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.



ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Laboratoire d'Innovation thérapeutique, UMR 7200, Faculté de Pharmacie
en collaboration avec Prestwick Chemical SAS (contrat CIFRE)

THÈSE

présentée par Aicha BOUDHAR

soutenue le **10 février 2012**

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Discipline : Chimie Organique

**Fenestranes, Cyclooctatriènes et leurs dérivés
comme châssis moléculaires innovants
pour le développement de plateformes modulables**

THÈSE dirigée par :

Dr. Jean SUFFERT (Université de Strasbourg)

Membres du Jury :

Pr. Reinhard BRÜCKNER (Albert-Ludwigs-Universität Freiburg)

Rapporteur externe

Pr. Françoise COLOBERT (ECPM Strasbourg)

Examineur interne

Pr. Louis FENSTERBANK (Université P. et M. Curie, Paris 6)

Rapporteur externe

Invitées :

Dr. Gaëlle BLOND (Université de Strasbourg)

Membre invité

Dr. Bruno GIETHLEN (Prestwick Chemical SAS)

Membre invité

Pr. Thierry LANGER (Prestwick Chemical SAS)

Membre invité

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier les membres du jury, les professeurs Reinhardt Brückner, Françoise Colobert et Louis Fensterbank, d'avoir accepté de lire et de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

J'aimerais ensuite remercier la société Prestwick Chemical SAS, plus précisément Camille G. Wermuth, Thierry Langer et Bruno Giethlen, pour avoir financé cette thèse et guidé ce projet. Cette collaboration nous a permis d'apprendre beaucoup sur les outils *in silico* et sur la chimie thérapeutique en général.

Je tiens à remercier le Dr. Jean Suffert de m'avoir accueillie dans son laboratoire. Il m'a confiée un sujet intéressant, même passionnant et m'a guidée tout au long de ces trois années de thèse. Je le remercie de toujours avoir été disponible pour mes questions, chimiques ou autres, et de m'avoir aidée avec ses connaissances et son expérience.

Un très grand merci va également au Dr. Gaëlle Blond. Elle a été une encadrante irréprochable et je lui dois beaucoup. Elle a simultanément été une supérieure, une collègue et une amie de palliasse, elle a pris ma défense quand ce fut nécessaire et a partagé les fous rires quand ce fut l'occasion. Et le plus important est : elle nous a appris que dans la science, aucune question est trop bête pour être posée et répondue.

Merci à tous les membres du laboratoire « Suffert », actuels et anciens : à Catherine, qui m'a aimablement accueilli malgré son stress de fin de thèse ; à Sophie, qui sait rire de tout et surtout d'elle-même ; à Julien, qui a été longtemps le seul « garçon » du laboratoire et par conséquent notre victime ; à mon « binôme de thèse » Mélanie, qui m'a toujours écouté (même tôt le matin) et qui m'a tant aidé pour les corrections ; à Acetou et à Fabien.

Merci également aux membres du laboratoire « Mann » : à André ; à Nicolas pour toutes ces discussions chimiques ; à Angèle qui n'a jamais hésité à partager sa grande expérience de palliasse ; et à Mathieu, qui était un vrai VIP et qui nous a snobé trop souvent.

Je tiens beaucoup à remercier le service analytique, sans lequel tout chimiste de synthèse serait perdu : Cyril, Patrick, Pascale, et Nicole. Je les ai beaucoup occupés avec mes produits de synthèse, et ils m'ont toujours aidée à résoudre l'énigme.

Merci aux habitués de l'aquarium et aux autres membres de l'UMR 7200 qui ont rendu le quotidien beaucoup plus agréable et amusant : Severine, Patrick, Christoph, Claude, Elsa, Stéphanie, Pascale, Aurélie, Amélie, Aminatou, Lise, Françoise et Marianne.

Und zu guter Letzt ein großes Dankeschön an die wichtigste Person in meinem Leben, Peter. Er mag keine schwulstigen Worte und langen Reden, aber ich weiß: ohne ihn wäre ich heute nicht dieselbe.

Abréviations et symboles

Å	Ångström
Ac	acétyle
AM1	<i>Austin Model 1</i> (version de MNDO)
Alk	alkyle
Ar	aryle
APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle
BSA	bis(triméthylsilyl)acétamide
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -butyle
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
c	concentration en mol*L ⁻¹
CAN	<i>Ceric Ammonium Nitrate</i> , (NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆
cat.	quantité catalytique
CDI	carbonyldiimidazole
CCM	chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	chloroforme deutéré
cm	centimètre
COD	1,5-cyclooctadiène
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
Δ	chauffage
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCM	dichlorométhane
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (théorie de la fonctionnelle de la densité)
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
DRX	diffraction de rayons X
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
eda	éthylènediamine
éq.	équivalent
Et	éthyle

Et ₂ O	diéthyléther
EtOAc	acétate d'éthyle
EtOH	éthanol
Fmoc	fluorénylméthoxycarbone
g	gramme
g*mol ⁻¹	gramme par mole
GP	groupement protecteur
h	heure
<i>hν</i>	rayonnement électromagnétique
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i>
j	jour
LHDMS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LUMO	<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
M	mol*L ⁻¹
Me	méthyle
MeOH	méthanol
MeCN	acétonitrile
mg	milligramme
min	minute
mL	millilitre
mmol	millimole
MNDO	<i>Modified Neglect of Differential Overlap</i>
mol	mole
MW	micro-onde
Ms	méthylsulfonyle, mesyle
NEt ₃	triéthylamine
NMO	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine
Ns	<i>para</i> -nitro-tosyl
PCC	chlorochromate de pyridinium
Ph	phényle
PhH	benzène
PhMe	toluène
PM3	<i>Parameterized Model number 3</i> (version de MNDO)
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
PPh ₃	triphénylphosphine
PPTS	<i>para</i> -toluène sulfonate de pyridium
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -propyle
<i>i</i> -Pr ₂ NH	diisopropylamine
Rdt	rendement
RCM	<i>ring closing metathesis</i>
Rf	rapport frontale
RMN	résonance magnétique nucléaire
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium

TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TFA	acide trifluoroacétique
Tf	trifluorométhanesulfonyle, triflate
THF	tétrahydrofurane
TM 4Å	tamis moléculaire avec une taille des pores de 4 Å
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	triméthylsilyle
TMSCl	chlorure de triméthylsilane
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle, tosyle
wt%	<i>weight</i> %, pourcentage massique
Z	<i>zusammen</i>

Index

Abréviations et symboles	III
Index	VII
Introduction générale	1
CHAPITRE 1: CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES ET OBJECTIFS	5
1.1 Le carbone tétracoordiné plan et les fenestranes	7
1.1.1 Approche théorique : Comment forcer un carbone à être plan ?	7
1.1.2 Fenestranes : Définition, nomenclature et angles calculés	9
1.1.3 Efforts synthétiques menant aux fenestranes	13
1.1.3.1 Première synthèse de fenestranes	13
1.1.3.2 Synthèses de [5.5.5.5]fenestranes	13
1.1.3.3 Synthèses de fenestranes de type [4.5.5.5], [4.4.5.5] et [4.4.4.5]	18
1.1.3.4 Synthèses de [5.5.5.6]fenestranes et [5.5.6.6]fenestranes	22
1.1.4 Produits naturels de la famille des fenestranes	24
1.1.5 Aza-fenestranes et oxo-fenestranes	25
1.1.6 Produits naturels de la famille des hétéro-fenestranes	29
1.1.7 Résumé des fenestranes synthétisés	30
1.2 Cyclooctanoïdes	37
1.2.1 Produits naturels	37
1.2.1.1 Les Terpènes	38
1.2.1.2 Lignanes et pigments	41
1.2.2 Efforts synthétiques menant aux cyclooctanoïdes^{72,73}	42
1.2.2.1 Cyclisations	42
1.2.2.2 Cycloadditions	45

1.2.2.3 Fragmentations de cycles	47
1.2.2.4 Extensions de cycles	48
1.2.3 Electrocyclisations à huit électrons π	49
1.2.3.1 Les réactions péricycliques et l'électrocyclisation	49
1.2.3.2 Produits naturels et efforts synthétiques liés à l'électrocyclisation à huit électrons π	52
1.3 Travaux antérieurs du laboratoire	55
1.3.1 La cyclocarbopalladation 4-exo-dig	55
1.3.2 Fenestranes et cyclooctatriènes	56
1.3.3 Voie de semi-hydrogénation vs. voie one-pot	61
1.4 Objectif: l'ajout d'hétéroatomes	64
 CHAPITRE 2: HETEROCYCLES AVEC HETEROATOMES	
EN POSITION 5	67
2.1 Les composés ciblés	69
2.2 Synthèse des hétérocycles 19 et 21	71
2.2.1 Voie A via l'ouverture d'un époxyde	71
2.2.2 Voie B via Wittig et métathèse d'oléfines	73
2.2.2.1 Série « 5-aza »	73
2.2.2.2 Série « 5-oxo »	77
2.2.3 Voie C par le réarrangement de Lefebvre ou d'Achmatowicz	79
2.2.3.1 Série « 5-aza »	80
2.2.3.2 Série « 5-oxo »	83
2.3 Suite de la synthèse	84
2.3.1 Bromation des pyranones et pyridones	85
2.3.2 Addition de l'alcool propargylique diprotégé	87
2.4 Conclusions	88

CHAPITRE 3: HETEROCYCLES AVEC HETEROATOMES	
EN POSITION 4	89
3.1 Les composés ciblés	91
3.2 En suivant la stratégie de synthèse <i>via</i> l'alcool propargylique	93
3.2.1 Série « 4-oxo »	93
3.2.2 Série « 4-aza »	97
3.3 Essais de cascades avec les diols libres	98
3.4 Stratégie alternative sans l'alcool tertiaire	99
3.4.1 L'influence des deux groupement OH pour les cascades	99
3.4.2 Essais avec le model 72	101
3.4.2.1 <i>Cascade 4-exo-dig/Sonogashira</i>	101
3.4.2.2 <i>Vers des nouveaux cyclooctatriènes</i>	103
3.4.3 Application de cette stratégie à la série « 4-oxo »	106
3.4.4 Application de cette stratégie à la série « 4-aza »	107
3.5 Protections alternatives du diol	108
3.6 Conclusions	115
CHAPITRE 4: SUBSTITUANTS AZOTES	117
4.1 Les composés ciblés	119
4.2 Amines secondaires et tertiaires comme substituant	120
4.2.1 Synthèse d'amines propargyliques	120
4.2.2 Via <i>semi-hydrogénation</i>	121
4.2.3 Accès one-pot	126
4.2.3.1 <i>Mécanisme de la cascade réactionnelle</i>	126
4.2.3.2 <i>Synthèse des fenestranes</i>	129
4.2.3.3 <i>Synthèse des cyclooctatriènes</i>	134
4.3 Amine primaire comme substituant	137

4.3.1 Synthèse de l'amine libre	137
4.3.2 Les essais de cascades avec l'amine libre	140
4.3.3 Protection de l'amine et essais de synthèse de polycycles	141
4.3.4 Recherche d'un groupement protecteur adéquat	143
4.3.5 Polycycles avec l'amine libre	149
4.3.6 Autres exemples avec le groupement NHBoc	150
4.4 Conclusion	152
CHAPITRE 5: PLATEFORME	155
5.1 L'approche plateforme	157
5.2 Les composés ciblés	157
5.3 Transformation de l'alcool C-12 en amine	160
5.4 Autres modifications de l'alcool C-12	164
5.5 Modifications de la chaîne latérale	166
5.6 Déprotection de l'acétonide pour donner le diol libre	168
5.7 Conclusions	170
CHAPITRE 6: VALORISATION DES COMPOSES	
SYNTHETISES	173
6.1 Étude d'activité biologique	175
6.2 Étude <i>in silico</i>	177
Conclusion générale	189
CHAPITRE 7: EXPERIMENTAL DATA	193
7.1 General methods	197
7.1.1 Reagents, solvents and procedures	197

7.1.2 Chromatography	198
7.1.3 Nuclear Magnetic Resonance	198
7.1.4 Infrared spectrometry, mass spectrometry and melting points	198
7.2 Heterocyclic compounds with the heteroatom in position 5	199
7.2.1 « 5-aza » compounds via epoxide	199
Diene 17	199
Pyridole 18	200
Pyridone 19a via oxydation with PCC	200
7.2.2 « 5-aza » compounds via Wittig and RCM	201
Protected allylamine 26	201
Ylide 27	201
Diene 28	202
Diene 29	202
Pyridinone 19a via RCM	203
7.2.3 « 5-oxo » compounds via Wittig and RCM	203
Ylure 31	203
Diene 32	204
Pyranone 21	205
7.2.4 « 5-aza » compounds via rearrangement	205
Ts protected furfuryl amine 34b	205
Ns protected furfuryl amine 34c	206
Ms protected furfuryl amine 34d	206
<i>t</i> -BuSO Protected furfuryl amine 34e	207
Pyridinone 19b	207
Pyridinone 19c	208
Pyridinone 19e	209
7.2.5 « 5-oxo » compounds via rearrangement	209
Pyranone 36	209
7.2.6 Bromination	210
Bromo-pyridinone 43a	210
Bromo-pyridinone 43b	210
Bromo-pyridinone 43c	211
Bromo-pyridinone 43e	211
Bromo-pyranone 44	212

7.2.7 Addition of the propargylic alcohol 39	212
Mono-protected diols 45e	212
7.3 Heterocyclic compounds with the heteroatom in position 4	213
7.3.1 Following the propargylic alcohol strategy	213
7.3.1.1 « 4-oxo » compounds	214
Bromochromone 51	214
Free diols 53a and 53b	214
Products of Ferrier's rearrangement 54 and 58	215
7.3.1.2 « 4-aza » compounds	217
Heterocycle 63b	217
Heterocycle 63c	217
Bromoheterocycle 64b	218
Bromoheterocycle 64c	219
Mono-protected diols 65	219
7.3.2 Cascade with the free diols	220
Cross coupling product 68a	220
Cross coupling product 68b	221
7.3.3 Alternative strategy without the tertiary alcohol	222
7.3.3.1 First experiments with the model compound 72	222
Bromo-cyclohexenol 74	222
Bromo-cyclohexenol 75	222
Model 72	223
Dienyne 73 and cross coupling product 77	224
Protected alcohol 78	225
Dienyne 79 and cross coupling product 80	226
Terminal alkyne	227
Propargylic alcohol 81	227
Dienyne 82	228
Trienyne 83	229
Fenestradiene 84	230
Cyclooctatriene 85	231
Cyclooctatriene 86	232
Diol 87	232
7.3.3.2 Application to the « 4-aza » series	233
Bromoheterocycle 89b	233

Bromoheterocycle 89c	234
Propargylic alcohol 90	235
7.3.4 Alternative protections of the diol	235
Protected diol 92	235
Terminal alkyne 93	236
Propargylic alcohol 94	236
Cascade product 96	237
Protected diol 98a	238
Terminal alkyne 99	239
Propargylic alcohol 100	239
Cascade products 101 , 102 and 104	240
7.4 Heteroatomic substituents	241
7.4.1 Secondary and tertiary amines	241
Benzylamine 105	241
Phenylamine 106	242
Azide 107	243
Triazole 108	243
Protected hexynol	244
Triazole 109	245
7.4.2 Polycycles via semi-hydrogenation	246
Dienyne 110	246
Dienyne 111	247
Dienyne 112	247
Dienyne 113	248
Trienyne 114a	249
Trienyne 114b	249
Trienyne 114c	250
Trienyne 114d	251
Trienyne 114e	252
Trienyne 114f	253
Fenestradiene 115b	254
Fenestradiene 115c	254
Fenestradiene 115d	255
Fenestradiene 115f	256
Cyclooctatriene 116b	257
Cyclooctatriene 116c	258

7.4.3 One-pot synthesis of the polycycles with secondary amines	259
7.4.3.1 <i>Enynes</i>	259
Enyne E-125	259
Enyne Z-125	259
Enyne 128	260
Enyne 127	261
Enyne 133	262
Protected 2-bromo-2-propen-1-ol 134	263
Enyne 135	264
Boc-protected propargylamine 136	265
Stannanes 137a and 137b	265
Iodure 138a	266
Iodure 137b	267
Enyne 139a	268
Enyne 139b	269
7.4.3.2 <i>One-pot synthesis of the fenestradienes</i>	270
Fenestradiene 120a and cyclooctatriene 121a	270
Fenestradiene 120b , cyclooctatriene 121b and trienyne 118b	271
Fenestradiene 120c and trienyne 118c	272
Fenestradiene 120d	274
Fenestradiene 120e and cyclooctatriene 121e	275
Fenestradiene 120f	275
Fenestradienes 120g , regioisomere 120g' and cyclooctatriene 121g	276
Fenestradiene 120i and cyclooctatriene 121i	278
Fenestradiene 120j and cyclooctatriene 121j	279
7.4.3.3 <i>Transformation of the fenestranes into cyclooctatrienes</i>	280
Cyclooctatriene 121a	280
Cyclooctatriene 121b	281
Cyclooctatriene 121d	282
Cyclooctatriene 121e	282
7.4.3.4 <i>One-pot synthesis of the cyclooctatrienes</i>	283
Cyclooctatriene 121a	283
Cyclooctatriene 121d	284
Fenestradiene 120e and cyclooctatriene 121e	284
Cyclooctatriene 121j	285
7.4.4 Free amine	286

7.4.4.1 <i>Synthesis of the free propargylic amine</i>	286
Mesylate 142	286
Phtalimide 131	286
Free amine 145	287
Dienyne 141	288
7.4.4.2 <i>Protection of the amine 145 and first cascade reactions</i>	289
Boc protected amine 147	289
Dienyne 148	289
Trienyne 114g	290
Fenestradiene 115g	291
7.4.4.3 <i>Search for an adequate protecting group</i>	291
Deprotection of the cyclooctatriene 149	291
Ns protected amines 151 and 152	292
Deprotection of 152	293
PMB protected amine 153	294
Deprotection of 153 to obtain the free amine 145	294
Fmoc protected amine 154	295
Deprotection of 154 to give free amine 145	295
Deprotection of 147 to give free amine 145	296
Deprotection of 121m to give free amine 121l	296
Deprotection of 120m to give free amine 120l	297
7.4.4.4 <i>Examples for one-pot synthesis of the polycycles with a NHBoc group in position 12</i>	298
Fenestradiene 120m , cyclooctatriene 121m and trienyne 118m	298
Cyclooctatriene 121m	299
Fenestradiene 120n and trienyne 118n	300
7.5 Platform	301
7.5.1 Transformation of the alcohol in position C-12 into an amine	301
161	301
121g	302
121l	303
Phtalimide 162	303
Amine 163	304
Phtalimide 164	305
Free amine 165	306
7.5.2 Other modifications of the position C-12	306

Oxidation to give 166	306
Peptide coupling to give 167	307
7.5.3 Modifications of the enyne substituent	308
168 and 169	308
Benzylazide	309
170	309
171	310
7.5.4 Déprotection of the acetonide to give the free diol	311
Free diol 172	311
Free diol 173	311
Dienyne 174	312
Annexes	1
Série « OH »	3
Série « NH ₂ »	5
Série « NHBn »	7
Série « NHPH »	10
Publications	13
Communications	13
Références	14

Introduction générale

De nos jours, le développement de méthodes dans le domaine de la chimie organique et de la synthèse ne peut plus uniquement satisfaire l'aspect de nouveauté ou d'innovation. Pour des raisons environnementales et commerciales, il est de plus en plus important que la nouvelle méthode permette de réduire les coûts nécessaires. Ceci peut être atteint en utilisant des réactifs moins onéreux, des produits de départ et des solvants plus facilement accessibles, en employant des conditions réactionnelles douces sans hautes ou basses températures, en utilisant des catalyseurs, et en effectuant plusieurs étapes en un processus *one-pot*.

Une façon élégante de satisfaire ces critères est illustré par les cascades réactionnelles, aussi appelés processus domino. Selon L. F. Tietze, une réaction domino est un processus dans lequel sont formées deux nouvelles liaisons ou plus, et cela doit avoir lieu dans les mêmes conditions réactionnelles sans l'ajout de réactifs ou de catalyseurs : chaque nouvelle réaction doit avoir lieu avec une fonctionnalité obtenue lors de l'étape précédente.¹ Dans ce manuscrit, le terme cascade réactionnelle est utilisé. Une cascade réactionnelle peut être cationique, anionique, radicalaire, péricyclique, photochimique, ou induite par des métaux de transition. La nature emploie souvent des processus en cascade, par exemple lors de la biosynthèse des stéroïdes.²

À titre d'exemple citons la synthèse stéréo- et régiosélective du (+)- et (-)-hexahydrocannabinol par une cascade réactionnelle composé d'une condensation de Knoevenagel suivi d'une réaction hétéro-Diels-Alder (Schéma 1).³

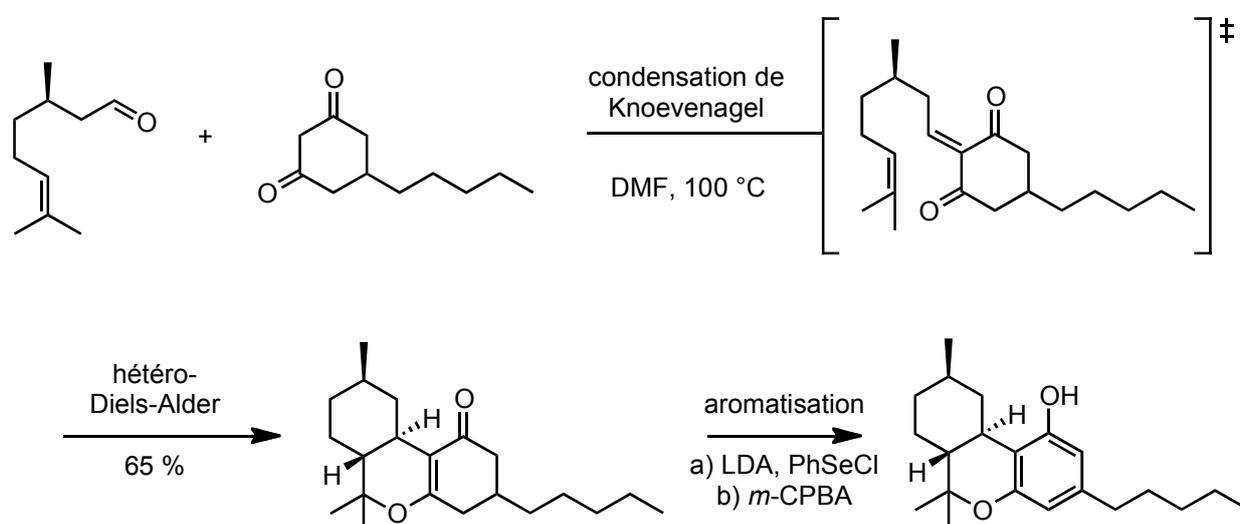


Schéma 1 : Synthèse stéréo- et régiosélective de hexahydrocannabinol par une cascade réactionnelle.

Nicolaou *et al.* ont montré la synthèse totale de l'ester de l'acide endiandrique A par une cascade réactionnelle constituée d'une semi-hydrogénation suivie d'une électrocyclisation à huit électrons π puis six électrons π , puis d'une réaction de Diels-Alder intramoléculaire (Schéma 2).⁴

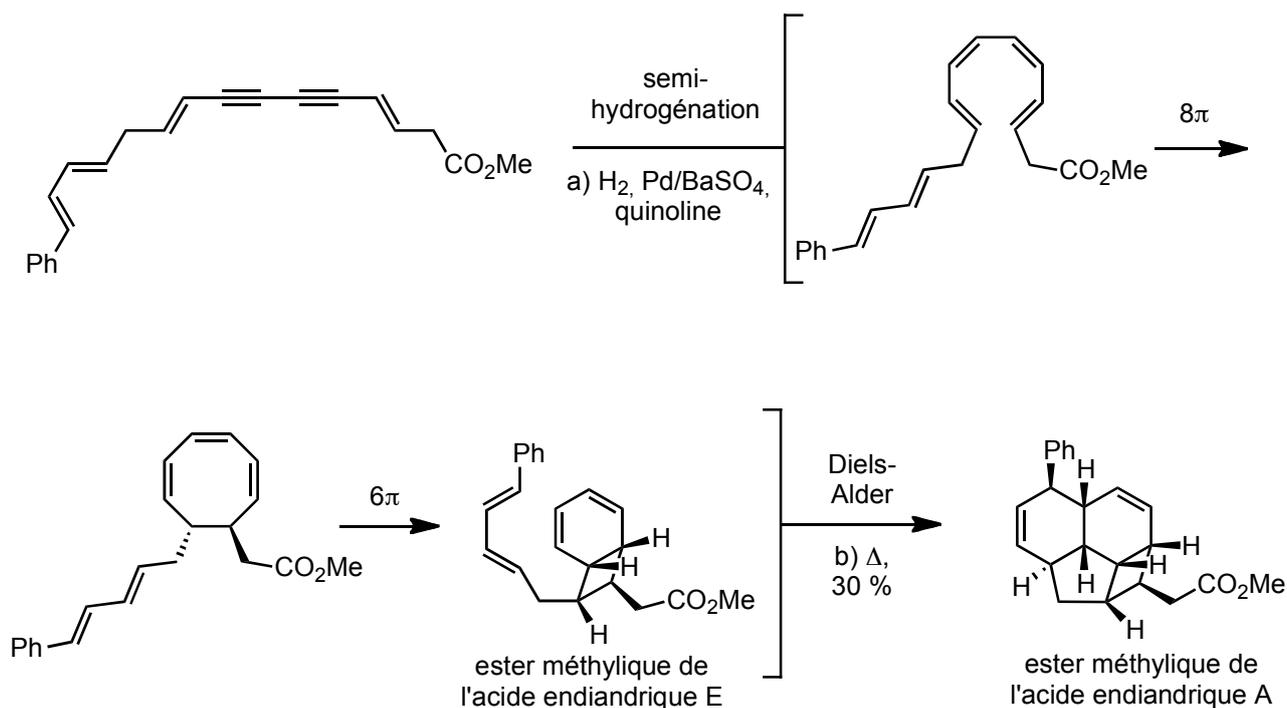


Schéma 2 : Synthèse de l'ester de l'acide endiandrique A selon Nicolaou *et al.*

Les travaux de cette thèse sont également basés sur des cascades réactionnelles. Dans un premier chapitre bibliographique seront présentés les classes de composés visés et les travaux antérieurs de notre équipe. Ensuite seront discutés les résultats obtenus dans quatre chapitres : d'abord les composés hétérocycliques, ensuite les dérivés portant un azote comme substituant et finalement les composés obtenus par modification de divers substituants. Un dernier chapitre traitera de la valorisation des composés préparés par des tests d'activité biologique et une étude *in silico*. Après une conclusion générale, le manuscrit se terminera par la partie expérimentale.

CHAPITRE 1:

CONSIDERATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

ET OBJECTIFS

1.1 Le carbone tétracoordiné plan et les fenestranes

La symétrie moléculaire en général, et celle du carbone tétragonal en particulier, est un sujet qui fascine les chimistes depuis plus que deux siècles. En 1874, van't Hoff et Le Bel ont proposé une symétrie tétraédrique pour les carbones qui possèdent quatre substituants.⁵ Ainsi, ils ont réussi à expliquer la chiralité et l'activité optique de certains composés. Presque 100 ans plus tard, Hoffmann *et al.* ont de nouveau ouvert cette discussion avec l'idée d'un carbone tétrasubstitué plan.⁶ Ils ont postulé qu'une telle géométrie devrait en théorie être possible et ont proposé des composés dans lesquelles une symétrie plane serait imposée au carbone central, entre autres un hydrocarbure avec quatre cycles condensés (Figure 1). Depuis, les chimistes théoriciens et de synthèse ont été stimulés par cette question. Dans les sous-chapitres suivants, les efforts synthétiques pour atteindre ce type de structure seront décrits après une brève introduction de l'approche théorique.

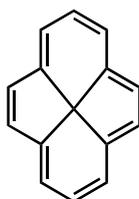


Figure 1 : Hydrocarbure proposé par Hoffmann *et al.*

1.1.1 Approche théorique : Comment forcer un carbone à être plan ?

Selon Hoffmann, il y a deux méthodes pour obliger un carbone tétrasubstitué à prendre une conformation plane : électroniquement ou par une tension mécanique.

La première méthode exige une hybridation sp^2 des orbitales moléculaires, où deux électrons se trouvent dans l'orbitale 2p (Figure 2a). En conséquence seulement six électrons seront disponibles pour quatre liaisons, et deux des substituants devraient être attachés avec une liaison à trois centres et deux électrons. Pour stabiliser une telle structure, le carbone devrait être entouré d'atomes σ -donneurs et π -accepteurs – comme le Bore ou le Silicium – ou incorporé dans un système à $[4n + 2]$ électrons π délocalisés. Depuis, des groupes comme ceux de Schleyer (Figure 2b et Figure 2c)⁷, Minkin (Figure 2d)⁸ et Su (Figure 2e)⁹ ont étudié par calculs DFT ce concept, et plusieurs revues ont retracé son évolution.^{10,11}

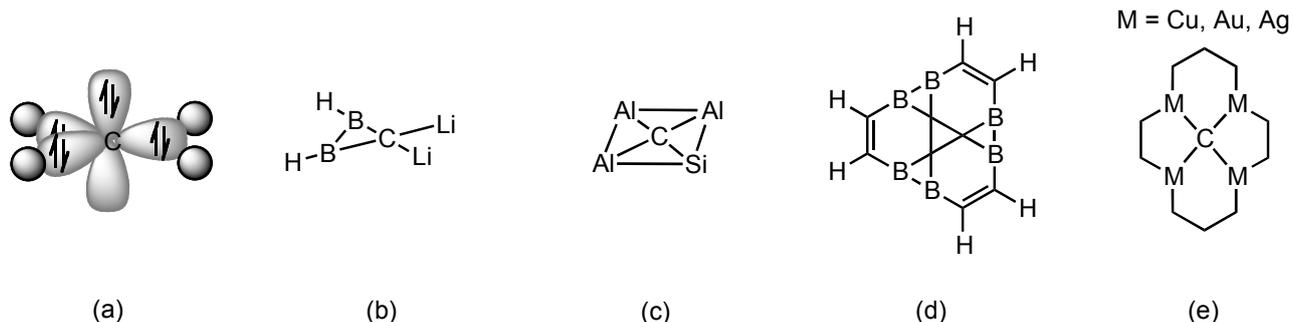


Figure 2 : Accès électronique au carbone plan.

La deuxième possibilité pour aplanir un carbone tétracoordiné est l'utilisation d'une force mécanique. Ceci consiste en la conception d'une structure tridimensionnelle où le carbone est piégé dans une cage rigide, et est ainsi obligé d'adapter une symétrie plane. Dans ce but, plusieurs structures hypothétiques ont été développées, comme par exemples les propellanes et les paddlanes (Figure 3a et Figure 3b).¹⁰ Le groupe de Dodziuk a étudié les spiropentanes et trouvé un angle calculé de 178° pour C2-C1-C6 du tricyclo[3.1.0.0^{1,5}]hexan (Figure 3c).¹² Chez les bowlanes, une déviation de seulement 10° d'une conformation plane a été prédite pour les angles autour du carbone quaternaire (Figure 3d).¹³

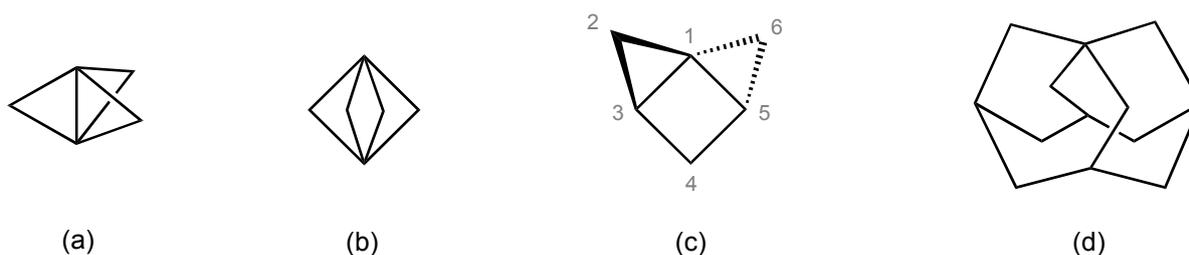


Figure 3 : Accès mécaniques au carbone plan.

Radom *et al.* ont conçus les alcaplans, comme le tétraplane (Figure 4a) et l'octaplane (Figure 4b).¹⁴ La combinaison des deux méthodes – électronique et mécanique – a finalement mené à un carbone tétracoordiné parfaitement plan. Pour le dérivé comportant quatre atomes de Bore, les angles calculés autour du carbone central sont tous de 180° (Figure 4c).¹⁵

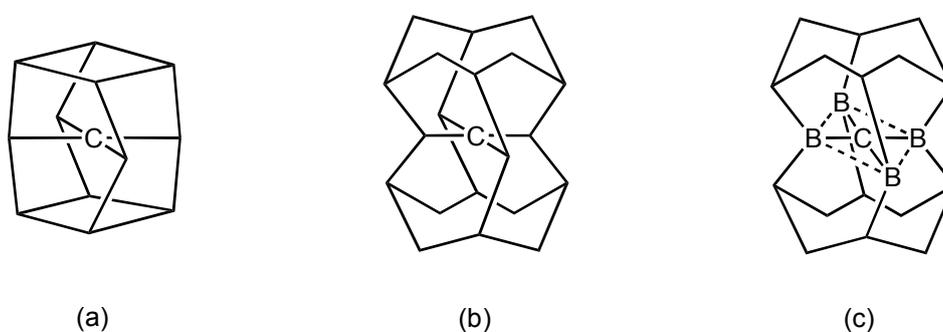


Figure 4 : Les alcaplans et le dérivé employant le bore.

1.1.2 Fenestranes : Définition, nomenclature et angles calculés

Dès le début de la quête du carbone tétrasubstitué plan, une classe d'hydrocarbures possédant quatre cycles condensés a aussi été proposée. En raison de la ressemblance de la structure schématisée avec une fenêtre, V. Georgian et M. Saltzman ont proposé en 1972 le nom « fenestranes », dérivé du terme latin *fenestra* (Figure 5a).¹⁶ Par définition, les cycles condensés de ces composés doivent toujours partager trois atomes communs, et le carbone central doit être commun à tous les quatre cycles. Leurs structures peuvent aussi être décrites comme spiroalcanes doublement pontés (Figure 5b). En 1976, une nomenclature [m.n.p.q] pour la taille des cycles a été proposée par Liebman *et al.* (Figure 5c). Selon la nomenclature des polycycles, le composé de la Figure 5a aurait le nom tétracyclo[3.3.1.0^{3,9}.0^{7,9}]nonane, dès lors simplifié en [4.4.4.4]fenestrane.¹⁷ Dans le cas d'un spiroalcanes mono ponté (Figure 5d), il s'agit d'un [m.n.p]fenestrane. De façon alternative, le terme fenestrane avec un carreau cassé (*broken windowpane*) peut être employé.¹⁰

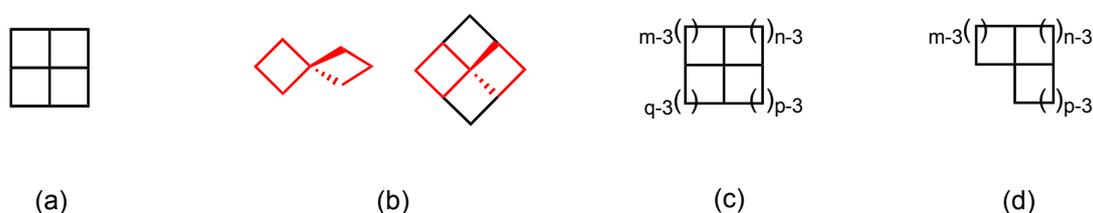


Figure 5 : Structures schématisées des fenestranes.

À partir du carbone tétraédrique, où tous les angles sont de 109.5° , il y a trois façons d'ouvrir les angles. Dans le twist, les substituants tournent autour de l'axe central et les angles α et β diminuent pour former un angle de 60° (Schéma 3a). Pour la compression des angles, le rapprochement des substituants mène à un composé linéaire improbable (Schéma 3b). Finalement, l'écartement des deux angles mène à l'aplatissement du carbone central avec des angles opposés de 180° (Schéma 3c).¹⁰

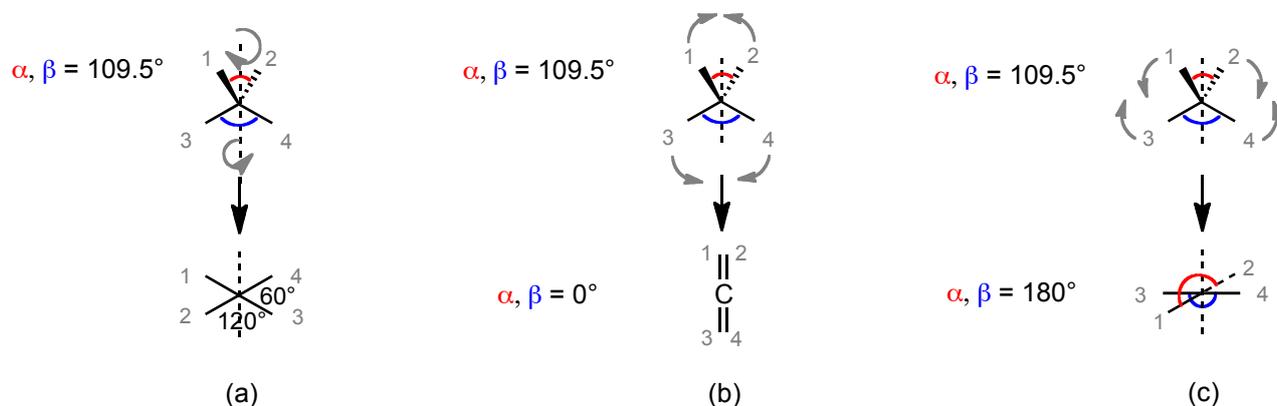


Schéma 3 : Le Twist (a), la compression (b) et l'écartement (c).

Le plus petit membre de la famille des fenestranes, le [3.3.3.3]fenestrane est particulièrement restreint et ne peut qu'être stabilisé sous une forme pyramidale (Figure 6a). Sa

structure a été fortement étudiée, et il a été nommé pyramidane.¹⁸ Pour le [4.4.4]fenestrane, par contre, une conformation préférablement tétraédrique aplatie (Figure 6c) et non pas pyramidale a été trouvée (Figure 6b).¹⁹

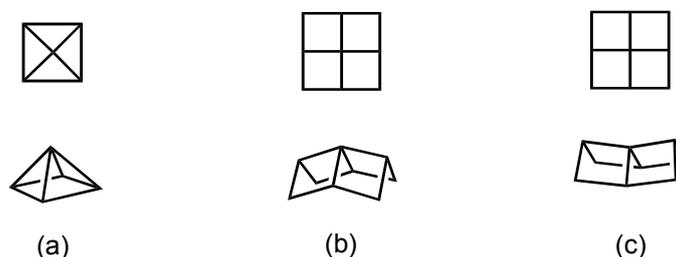


Figure 6 : [3.3.3]fenestrane et [4.4.4]fenestrane.

La question de la relation entre la structure du fenestrane et l'aplatissement maximal du carbone central a été examinée de manière approfondie. Néanmoins, pour faciliter la compréhension, il est d'abord nécessaire de commenter la stéréochimie de ces composés et la nomenclature qui en résulte.^{10,11}

Les fenestrans sont des molécules possédant un minimum de cinq centres stéréogènes (Figure 7a et Figure 7b). La seule exception serait un fenestrane avec des substituants symétriques dont le carbone central est complètement plan. Comme pour toutes molécules polycycliques, la nomenclature R/S n'est pas applicable car son utilisation serait trop complexe.

Tout d'abord, la numérotation doit être définie. En règle générale, elle commence au carbone « nord » ou « sud », suit ensuite le cycle externe de la molécule pour finir avec le carbone central (Figure 7c). Puis, la relation entre les différentes liaisons peut être définie par la nomenclature des substituants sur des polycycles. Dans le cas du fenestrans de la Figure 7d par exemple, la relation entre les liaisons C7-C13 et C13-H1 est *syn* et entre les liaisons C10-C13 et C13-H4 est *anti*. Le composé en question est alors un (1,13-*syn*,4,13-*anti*,7,13-*syn*,10,13-*anti*)[5.5.5]fenestrane, mais cette dénomination reste laborieuse.¹⁰

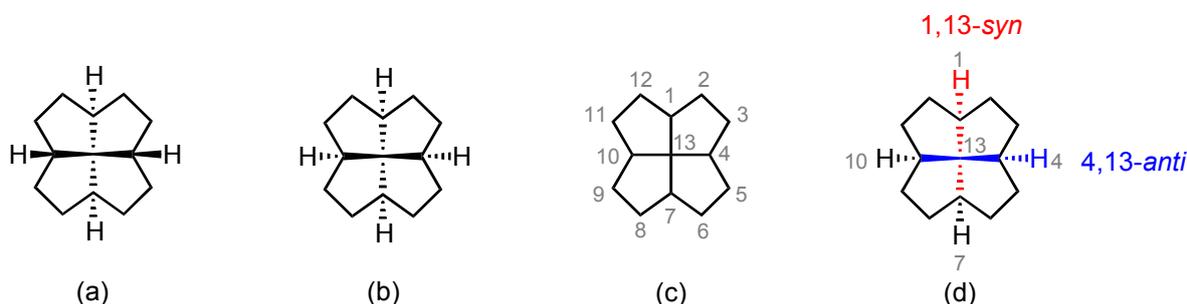


Figure 7 : Deux isomères du [5.5.5]fenestrane, numérotation et nomenclature *syn/anti*.

Deux groupes ont essayé de contourner cet obstacle avec une nouvelle nomenclature. Agosta *et al.* se servent de la dénomination α/β pour les substituants. Dans ce cas, la relation des liaisons du carbone central est définie avec un substituant qui est *syn* ou *anti* (par exemple H1-C1-C13). Les autres substituants se trouvent alors du même côté que ce substituant de référence ou

au côté opposé donc respectivement en α ou en β . En conséquence, la Figure 8a présente un (1,13-*syn*,1 α ,4 β ,7 α ,10 β)-[5.5.5]fenestrane et la Figure 8b un (1,13-*syn*,1 α ,4 α ,7 α ,10 α)-[5.5.5]fenestrane.¹⁰ Une petite complication résulte de cette dénomination : les deux angles opposés du carbone central sont souvent aussi appelés α et β .

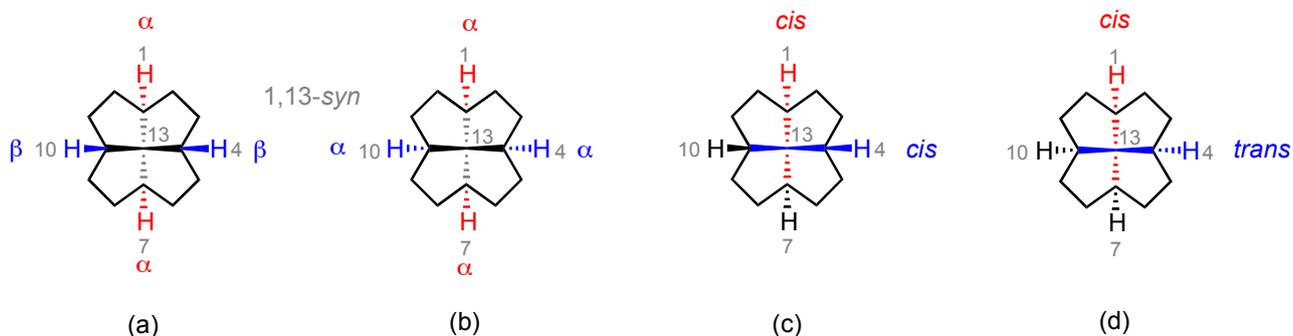


Figure 8 : Nomenclatures selon Agosta (a et b) et Keese (c et d).

Une nomenclature encore plus simplifiée a été proposée par Keese *et al.* Elle regroupe toujours les trois mêmes liaisons (C7-C13-C1-H1, C10-C13-C4-H4, C1-C13-C7-H7 et C4-C13-C10-H10, dans cet ordre), puis définit la relation entre ces liaisons comme étant *cis* ou *trans*. De la sorte, le composé de Figure 8a devient *cis,cis,cis,cis*-[5.5.5]fenestrane (Figure 8c), ou all-*cis*-[5.5.5]fenestrane et le composé de Figure 8b devient *cis,trans,cis,trans*-[5.5.5]fenestrane (Figure 8d). *c,c,c,c*-[5.5.5]fenestrane et *c,t,c,t*-[5.5.5]fenestrane peuvent aussi être utilisés pour ces deux exemples, et cette dernière nomenclature va être employée dans ce manuscrit.

En revenant sur la question du rapport entre la structure des fenestranes et la recherche d'un carbone central plan, différentes modifications de leurs structure ont été proposées. Les valeurs pour les angles opposés α et β des structures modifiées ont été calculées par différentes méthodes : méthodes *ab initio* de chimie quantique (DFT), méthodes semi-empiriques (AM1, MNDO, PM3) ou de la mécanique moléculaire (MM2, MM+)²⁰. Comme point de départ, les angles α et β du *c,c,c,c*-[5.5.5]fenestrane ont été calculés, les deux angles sont de 113.8° (Figure 9a). L'introduction de doubles liaisons en tête de pont peut contribuer à l'agrandissement de ces angles. Ainsi, les valeurs calculées de α et β sont de 120° et 116° pour le *c,c,c,c*-[5.5.5]fenestrène (Figure 9b), 137° pour les deux angles du [5.5.5]fenestrane-tétraène (Figure 9c), et 137.8° pour les deux angles du [5.5.5]fenestrène entièrement insaturé (Figure 9d).^{11,21}

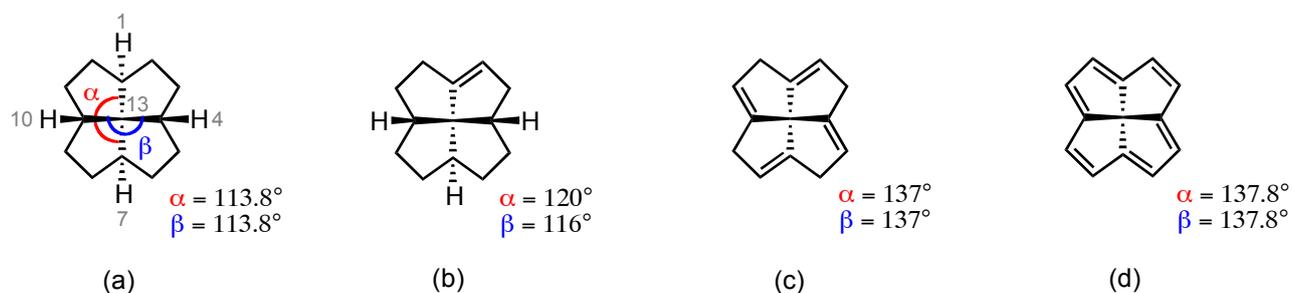


Figure 9 : Introduction de doubles liaisons en tête de pont.

La réduction de la taille d'un ou plusieurs cycles a également un effet d'aplanissement du carbone central. Pour le *c,c,c,c*-[4.5.4.5]fenestrane, des angles de 126° ont été calculés (Figure 10a). L'effet de substituants plus encombrants en tête de pont est moins prononcé : le 1,2,3,4-tetraméthyle-*c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane a des angles opposés de 120° (Figure 10b). Les isomères *trans* sont par contre plus prometteurs. Le *t,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane a des angles calculés de 118° et 126° (Figure 10c), et le *c,t,c,t*-[5.5.5.5]fenestrane de 130° et 137° (Figure 10d).^{11,22}

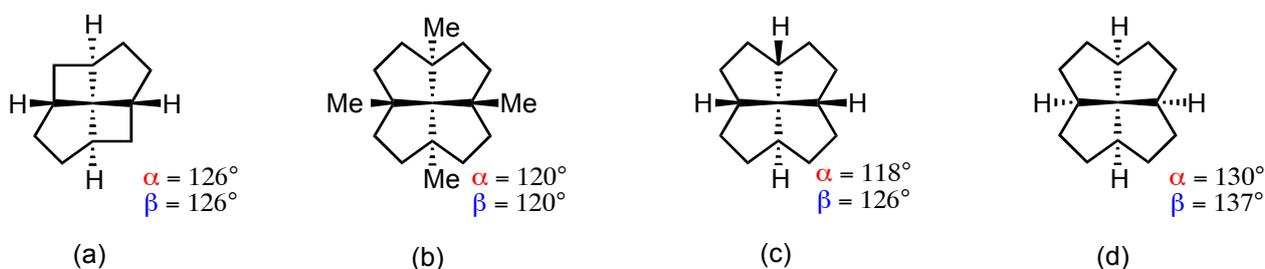


Figure 10 : Réduction de taille de cycle (a), substituants en tête de pont (b) et isomères *trans* (c et d).

En combinant l'introduction de doubles liaisons en tête de pont, la réduction de taille de cycle et une relation *trans* dans le même modèle, le *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestr-6-ène a été conçu et étudié, α serait de 138° et β de 131° (Figure 11a).¹¹ Des substituants plus encombrants en tête de pont comme dans le cas du le 4,10-diméthyl-*c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestr-6-ène (Figure 11b) renforcent légèrement cet effet. Ces angles opposés sont effectivement les plus grands angles calculés jusqu'à présent : 140° et 132° .²⁰



Figure 11 : *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestr-6-ènes.

En raison de leur structure fascinante et de l'intérêt théorique, les fenestrane sont devenus aussitôt des cibles pour les chimistes de synthèse. Les efforts synthétiques menant aux [m.n.p.q]fenestrane sont décrits dans les sous-chapitres suivants. Les travaux concernant les [m.n.p]fenestrane ont été laissés de côté car ils ont une parenté moindre avec le sujet de cette thèse.²³ Les dérivés portant un oxygène ou un azote dans l'un des quatre cycles condensés ne sont pas des fenestrane au sens propre du terme. Néanmoins ils sont pris en compte dans les efforts synthétiques décrits, car ils sont fortement liés au sujet de cette thèse.

Les groupes travaillant dans la chimie des fenestrane ont souvent couvert les deux aspects – synthétique et théorique – simultanément, ce qui leur a permis de comparer les résultats. Pour les composés où les angles de α et β ont été mesurés par diffractométrie de rayons

X ou par une des méthode de calculs, les valeurs sont détaillées (DRX : α , β ; méthode de calcul : α , β).

Il est possible de regrouper les diverses synthèses par taille de cycles ou par stratégie employée. Ici la première option a été choisie ; un résumé des fenestranes synthétisés, classifiés par réaction clé est néanmoins présent à la fin de ce chapitre (page 30).

1.1.3 Efforts synthétiques menant aux fenestranes

1.1.3.1 Première synthèse de fenestranes

Les pionniers sont V. Georgian et M. Saltzman, qui ont réalisé en 1972 la première synthèse de fenestranes.¹⁶ À partir des précurseurs **I-1**, une cycloaddition [2+2] photochimique a donné accès aux composés **I-2**, un [5.6.4.5]fenestrane et un [6.6.4.5]fenestrane (Schéma 4). À l'époque, les méthodes analytiques n'étaient pas aussi développées qu'aujourd'hui : la structure de ces fenestranes a été identifiée grâce à la RMN du proton (les protons vinyliques ont disparu et un proton d'un carbone tertiaire en α d'un carbonyle est apparu) et l'analyse par IR (pas de bande de double liaison C-C, mais présence d'un carbonyle). De plus, une transformation en **I-3**, par une oxydation de Baeyer-Villiger suivie d'une hydrolyse et oxydation, a apporté d'avantage d'évidence. La stéréochimie de ces composés n'a pas été clarifiée.

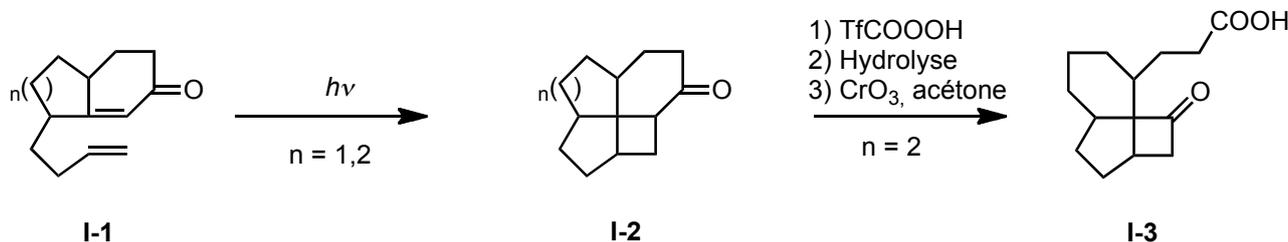


Schéma 4 : Travaux de Gregorian et Saltzman.

1.1.3.2 Synthèses de [5.5.5.5]fenestranes

En 1978, Cook *et al.* ont rapporté la synthèse du [5.5.5.5]fenestrane-tétracétone **I-7** (DRX : 117.5° , 115.1°)¹⁰ via une réaction de Weiss suivie d'une double acylation (Schéma 5).²⁴

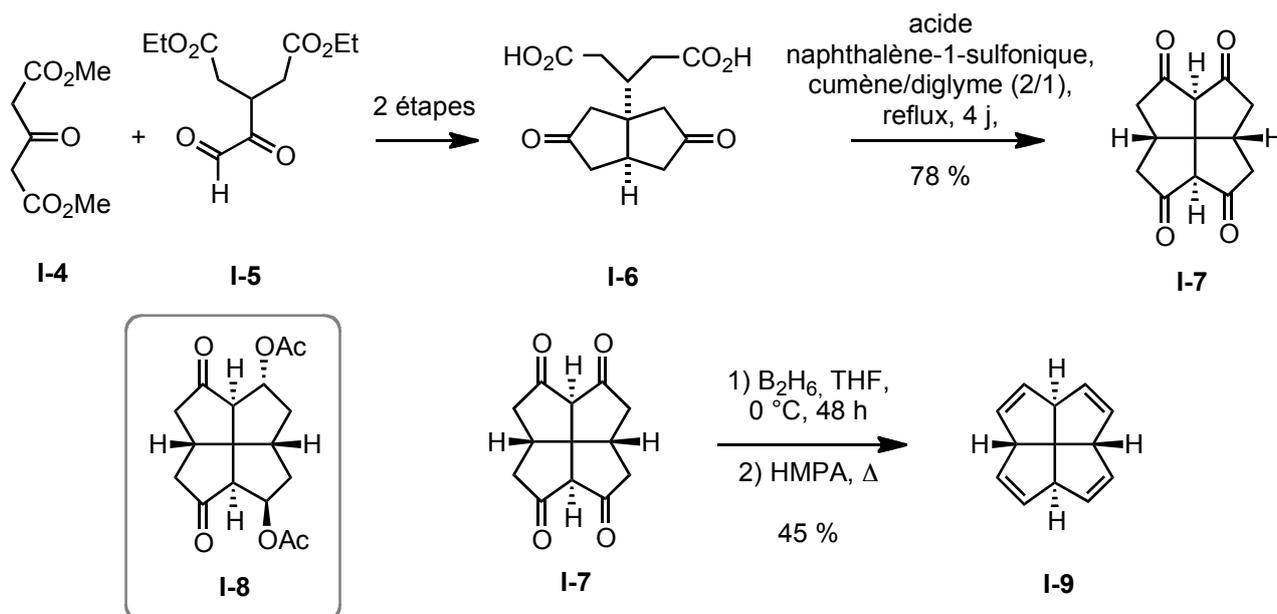


Schéma 5 : Synthèse de la tétracétone **I-7** et du tétraène **I-9**.

Le [5.5.5]fenestrane **I-8** a été obtenu par une variante de cette stratégie, combinant la réaction de Weiss avec une double aldolisation. Plus tard, les auteurs ont aussi réussi à améliorer la synthèse de **I-7** et à la poursuivre pour aboutir au [5.5.5]fenestrane-tétraène **I-9** (MNDO : 117°, 117°).^{21,25}

Reinhardt Keese est un des chercheurs les plus actifs dans le domaine des fenestranes. Déjà en 1979, son groupe a décrit la synthèse du polycycle **I-10** et sa transformation photochimique en [5.5.5]fenestrane **I-12** via l'hydrazine **I-11** dans un rapport préliminaire (Schéma 6).²⁶ Plus tard, ils ont amélioré sa synthèse et rapporté la conversion en *c,c,c,c*-[5.5.5]fenestrane **I-13**, dont la présence a été prouvée par une analyse de GC.²⁷ Finalement, ils ont trouvé un accès à ce même composé avec une autre stratégie et ont pu l'isoler en quantité plus importante (~300 mg).²⁸ **I-13** a été décrit comme une huile incolore avec une odeur agréable et qui cristallise entre 0 et 5 °C (DRX : 116.2°, 116.2°).

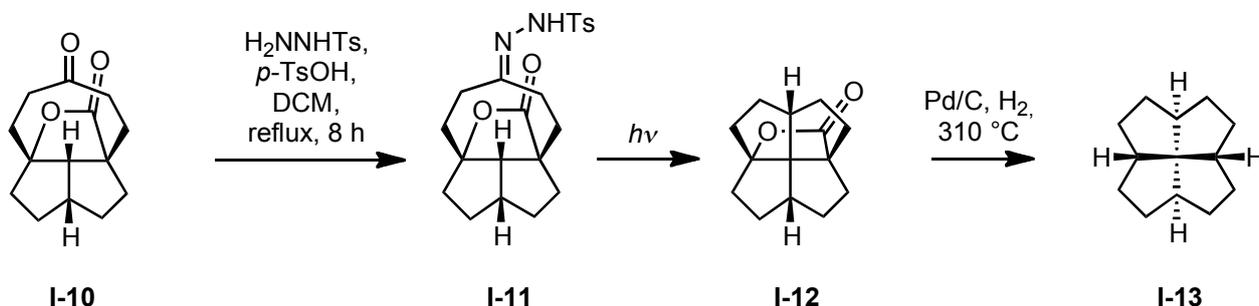


Schéma 6 : Synthèse du *c,c,c,c*-[5.5.5]fenestrane **I-13** selon Keese *et al.*

Une cycloaddition arène-oléfine photoinduite [3+2] a pour la première fois été utilisée en 1985 par Keese *et al.* comme stratégie d'accès aux fenestranes.²⁹ L'irradiation du précurseur **I-14**

a permis d'isoler plusieurs isomères, dont **I-15** (Schéma 7). Le groupement ester a ensuite été transformé en diazocétone **I-16**. Mis en présence d'acide trifluoro-acétique, deux produits sont formés, les fenestranes **I-17** et **I-18**.

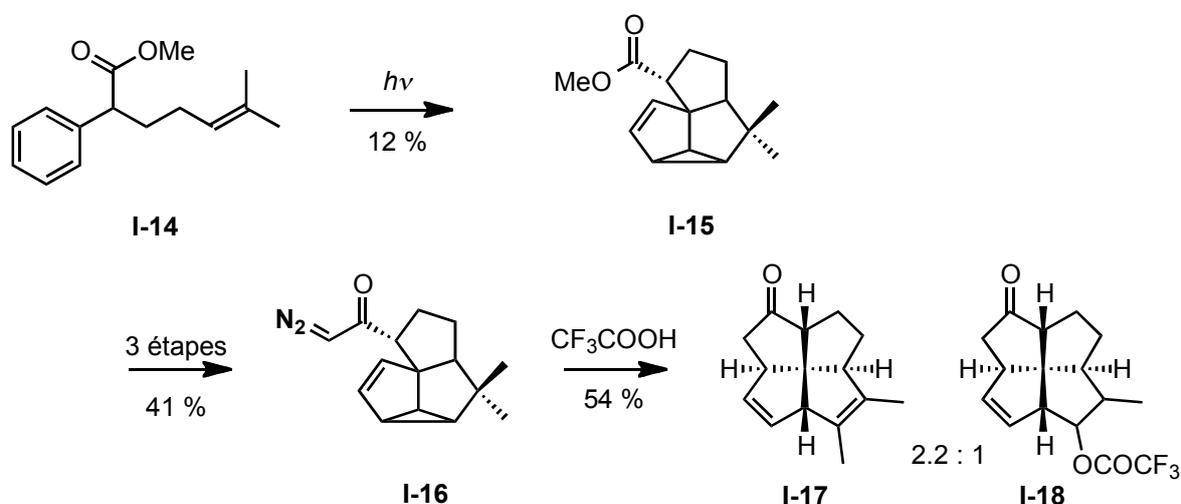


Schéma 7 : Utilisation de cycloaddition arène-oléfine pour la synthèse de fenestranes.

Après leur synthèse du [5.5.5.7]fenestrane lauren-1-ène **I-96** en 1988 (voir page 25), Wender *et al.* ont poursuivi leurs études vers les [5.5.5.5]fenestranes. Ils ont développé une séquence utilisant une photocycloaddition arène-oléfine [3+2] menant aux tricycles **I-21** et **I-22**, qui sont ensuite transformés par cyclisation radicalaire en fenestrane **I-23** et oxo-fenestrane **I-24**.³⁰ Il est intéressant de noter que les deux composés obtenus sont des *c,c,c,t*-[5.5.5.5]fenestranes, représentant les premiers isomères *trans* synthétisés des [5.5.5.5]fenestranes. Leur configuration a été définie par des analyses aux rayons X du dérivé **I-25**, obtenu à partir de **I-24** en trois étapes.³¹

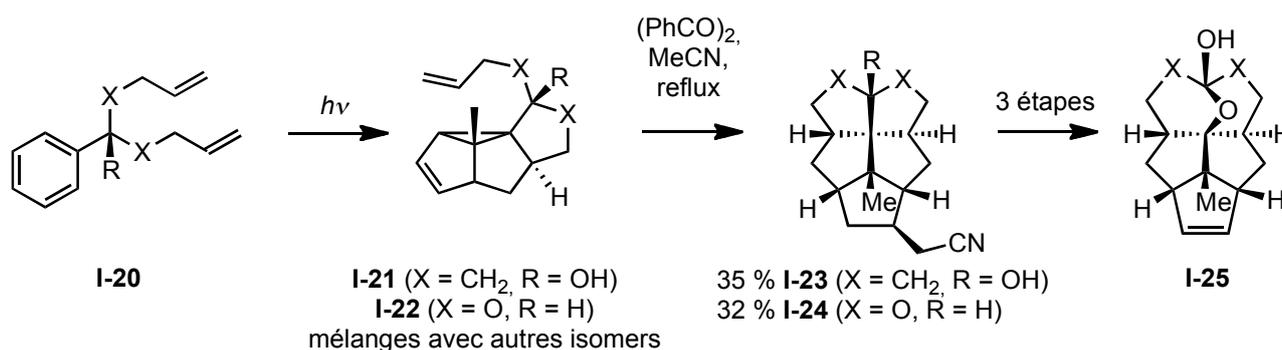


Schéma 8 : Synthèse de *c,c,c,t*-[5.5.5.5]fenestranes selon Wender *et al.*

À partir de 1986, Kuck *et al.* ont publié leurs travaux concernant la synthèse de fenestranes benzannulés. Ils ont employé une cyclodéshydratation, développée auparavant pour la synthèse d'autres polycycles.³² Le composé spiranique **I-26** a été obtenue par une double addition de Michael, puis réduit pour donner le triol **I-27** (Schéma 9). Ensuite, une double cyclodéshydratation a été réalisée pour accéder au *c,c,c,c*-[5.6.5.5]fenestrane **I-28**. Par contraction de cycle et benzannulation, il a été transformé en *c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane **I-29** (DRX : 116.5°, 116.5°). Ces

angles opposés mesurés ont presque la même valeur que pour le *c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane **I-13** (116.2°, Schéma 6, page 14), qui ne possède pas de cycles aromatiques condensés.

En employant la même stratégie de synthèse, le groupe a réussi à accéder au tétrabromo-*c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane **I-30**, puis à le transformer par réactions de substitutions en différents dérivés.³³ Les angles α et β peuvent être élargis avec les substituants en tête de pont (DRX R = CH₃: 118.6°, 118.6° ; DRX R = Br : 121°, 121°).¹¹

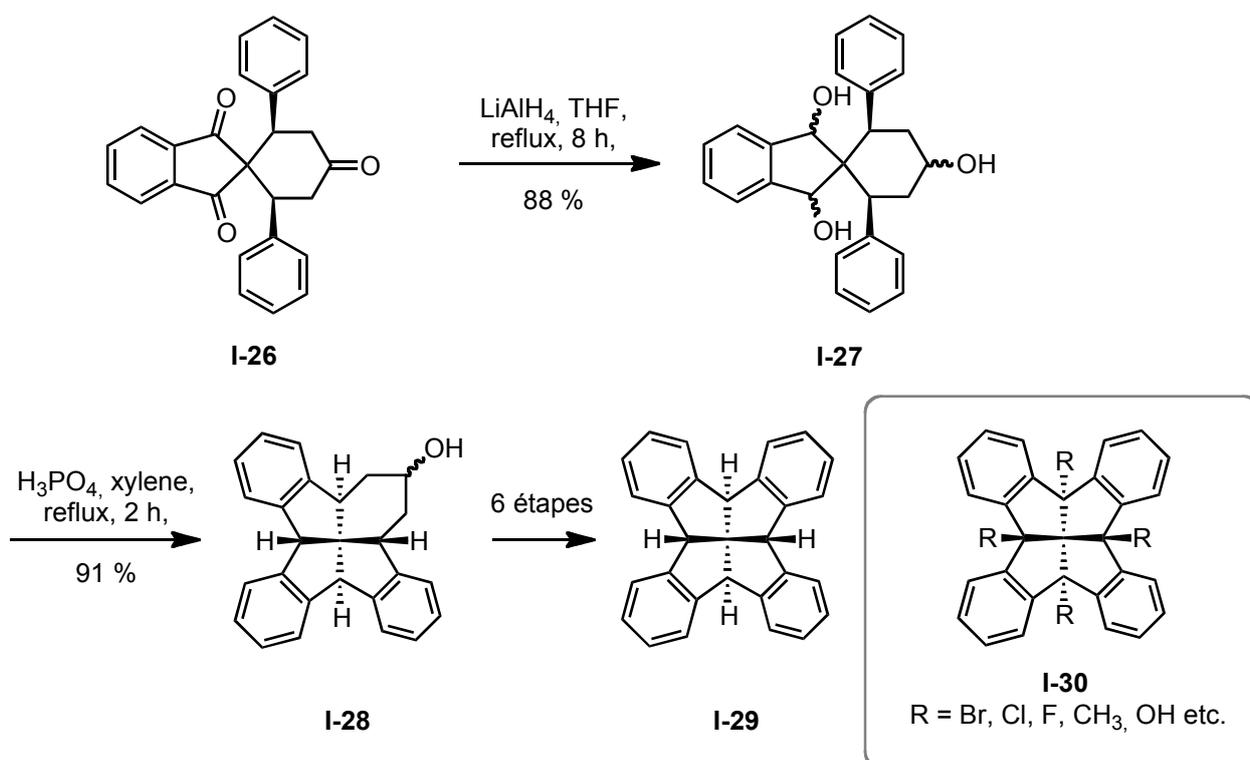


Schéma 9 : Synthèse de [5.5.5.5]fenestranes benzannulés selon Kuck *et al.*

L'application de la réaction de Pauson-Khand dans la chimie des fenestranes n'a pas été réalisée pour la première fois sur un châssis entièrement carboné, mais sur des oxo-fenestranes. C'était l'équipe de Smit qui a introduit cette stratégie en 1991, pour les détails voir le sous-chapitre 1.1.5 (page 25). Mais seulement quelques semaines plus tard, Keese *et al.* ont montré une application de cette réaction à des châssis moléculaire carbonés.³⁴ À partir du 1,7-ényne **I-32**, la cycloaddition [2+2+1] de Pauson-Khand a mené au *c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane **I-33** (Schéma 10).

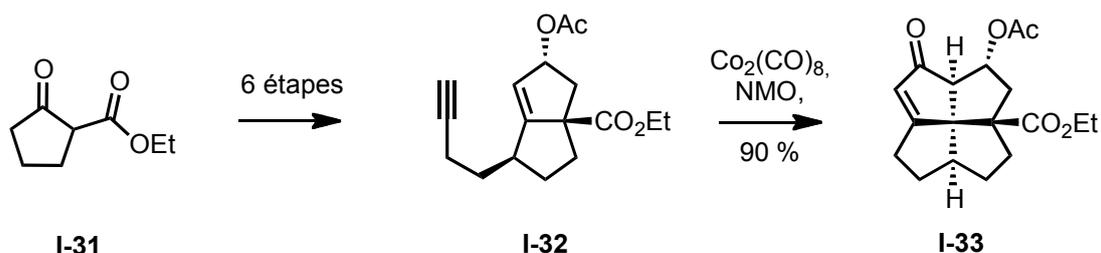


Schéma 10 : Synthèse de fenestranes via une réaction de Pauson-Khand selon Keese *et al.*

L'équipe a ensuite espéré utiliser deux réactions Pauson-Khand séquentielles pour accéder aux fenestranes.³⁵ Ils ont préparé l'enediynes **I-35** par des oxydations au chlorochromate de pyridinium et des réactions de Grignard à partir de l'alcool **I-34**. Soumis aux conditions de la cycloaddition [2+2+1], ils n'ont pas obtenu le produit d'une seule réaction de Pauson-Khand. Le produit formé a directement continué à réagir selon une réaction tandem, et le produit isolé a été le fenestrane **I-36** (Schéma 11). Quelques autres exemples ont été réalisés par la suite, entre autre l'oxo-fenestrane **I-37**, et les aspects mécanistiques ont été discutés.³⁶

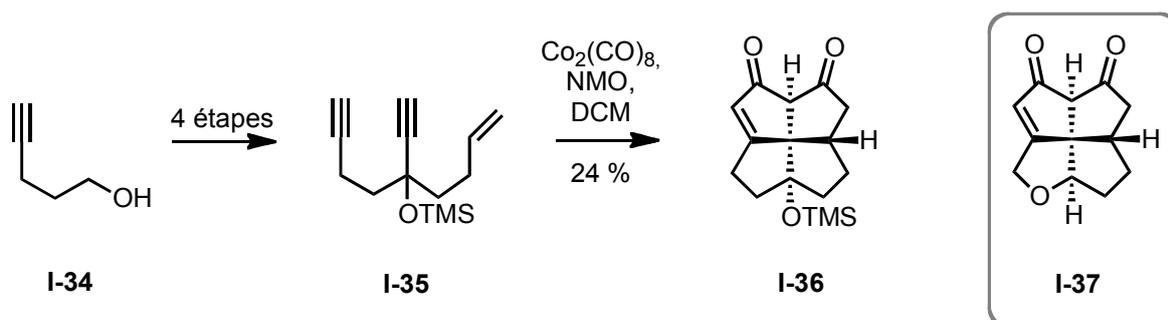


Schéma 11 : Emploi de la réaction de Pauson-Khand en tandem.

Alternativement à la réaction catalysée au cobalt, une utilisation de Pd(0) selon les conditions d'Oppolzer a ensuite été envisagée.³⁷ Avec **I-38** comme produit de départ, cette stratégie a mené aux deux isomères du *c,c,c,c*-[5.5.5.5]fenestrane, **I-39** et **I-40**, avec un bon rendement (**I-39/I-40** = 7/1, Schéma 12a). Dans le cas du 1,7-ényne **I-41**, la réaction a permis d'isoler le fenestradiène **I-42** (Schéma 12b).

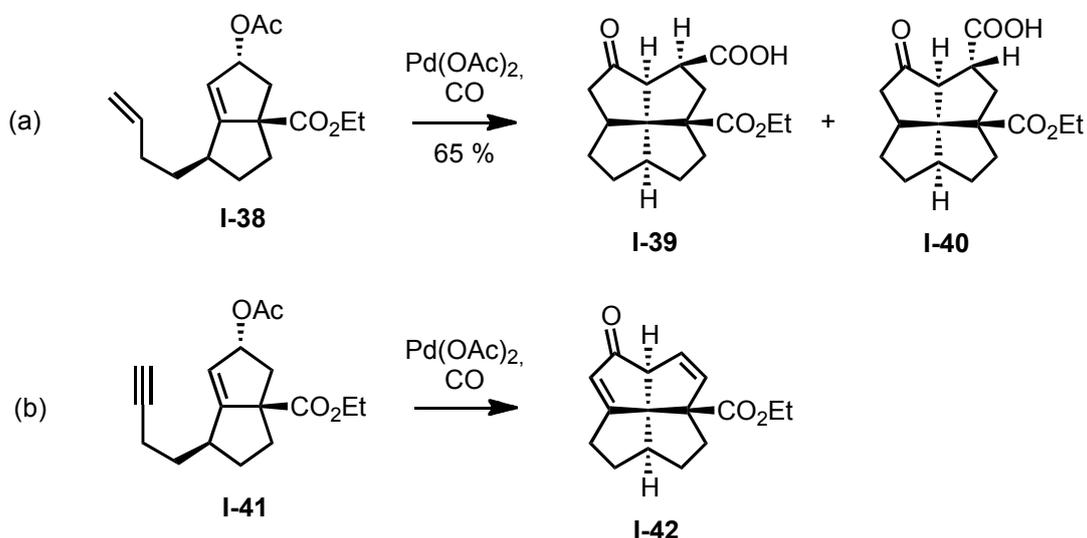


Schéma 12 : Cyclisations palladocatalysées selon les conditions d'Oppolzer.

Inspiré par les travaux de Keese, Chung *et al.* ont envisagé la synthèse *one-pot* de [5.5.5.5]fenestranes.³⁸ Dans un premier temps, ils ont testé plusieurs systèmes, dont des triynes qui n'ont pas abouti.³⁹ Leur approche a uniquement fonctionné sur des systèmes enediynes

oxygéné : à partir de **I-43**, les oxo[5.5.5.6]fenestranes **I-44**, **I-45** et **I-46** ont été synthétisés avec de bons rendements (Schéma 13).

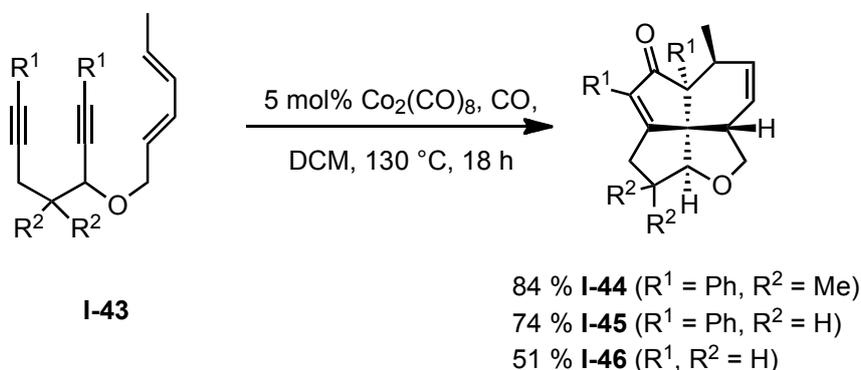


Schéma 13 : Premiers résultats de Chung *et al.* pour la réaction *one-pot* catalytique.

Afin d'obtenir des résultats positifs pour des systèmes carbonés, la méthode a été modifiée : un mode opératoire en trois étapes est utilisé, néanmoins les catalyseurs sont ajoutés au fur et à mesure dans le même réacteur préservant ainsi une méthode *one-pot*.⁴⁰ Deux exemples, le [5.5.5.5]fenestrane **I-50** et le [5.5.5.5]fenestrane **I-51** ont été obtenus avec des rendements respectifs de 74 % et 84 % (Schéma 14).

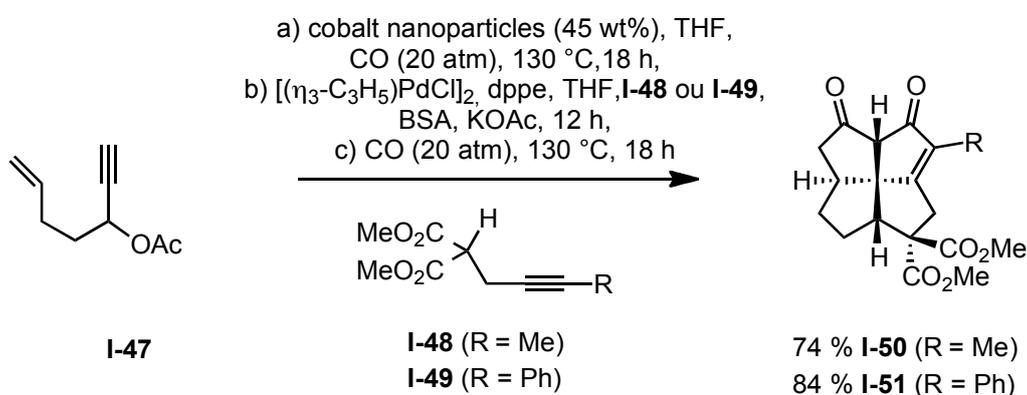


Schéma 14 : Réaction *one-pot* catalytique selon Chung *et al.*

1.1.3.3 Synthèses de fenestranes de type [4.5.5.5], [4.4.5.5] et [4.4.4.5]

Une cycloaddition [2+2] photochimique a été employée 1982 par Dauben *et al.* et a mené, avec un excellent rendement, au all-*cis*-[4.5.5.5]fenestrane **I-53** (Schéma 15).⁴¹ Ce composé a permis d'obtenir deux autres fenestranes : Un réarrangement de Wolff a mené au [4.4.5.5]fenestrane **I-54** et par une réduction de Wolff-Kishner de **I-53**, le [4.5.5.5]fenestrane **I-55** a été obtenu. La même stratégie de synthèse a donné accès au [4.4.5.5]fenestrane **I-56** (DRX : 128.2°, 123°).¹⁰

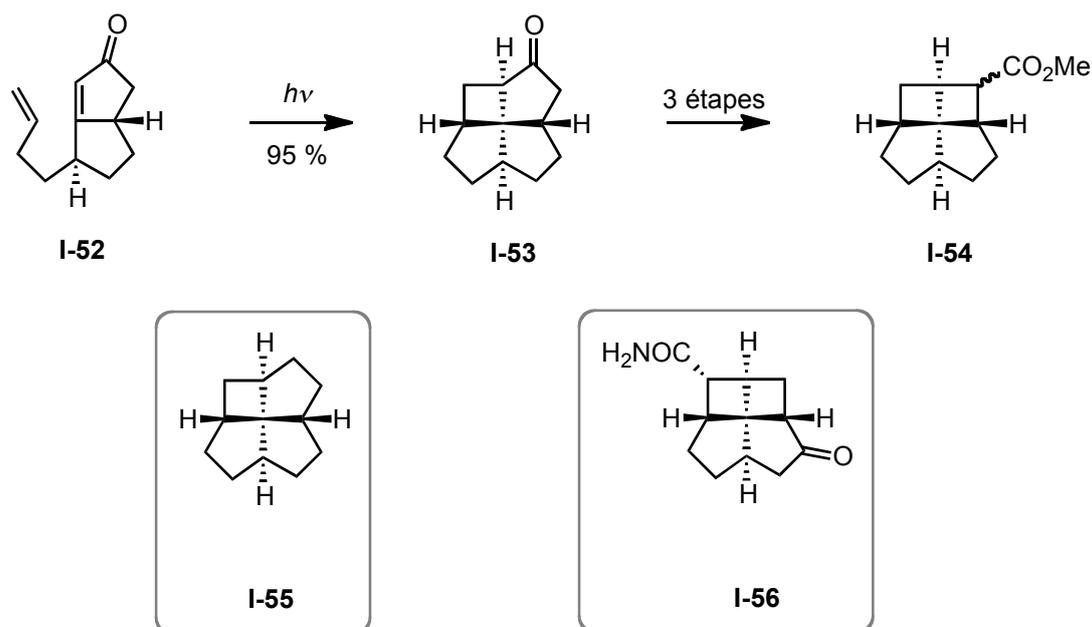


Schéma 15 : Synthèse de [4.4.5.5]fenestranes par Dauben *et al.*

Un peu plus tard, Agosta *et al.* ont accédé à un [4.4.4.5]fenestrane avec les mêmes étapes clés, mais dans une séquence différente.⁴² Une cycloaddition [2+2] photochimique a mené au composé tricyclique **I-58** (Schéma 16). Ce composé a été transformé en diazocétone **I-59**, qui a cyclisé pour donner le [4.4.5.5]fenestrane **I-60**. Un réarrangement de Wolff a finalement mené au [4.4.4.5]fenestrane **I-61**. Sa stabilité thermique et photochimique a ensuite été étudiée par les auteurs, et les produits de dégradation ont été identifiés.⁴³ La synthèse d'un dérivé *p*-bromoanilide **I-62** a permis de déterminer l'ouverture des angles (DRX : 128°, 129°).⁴⁴

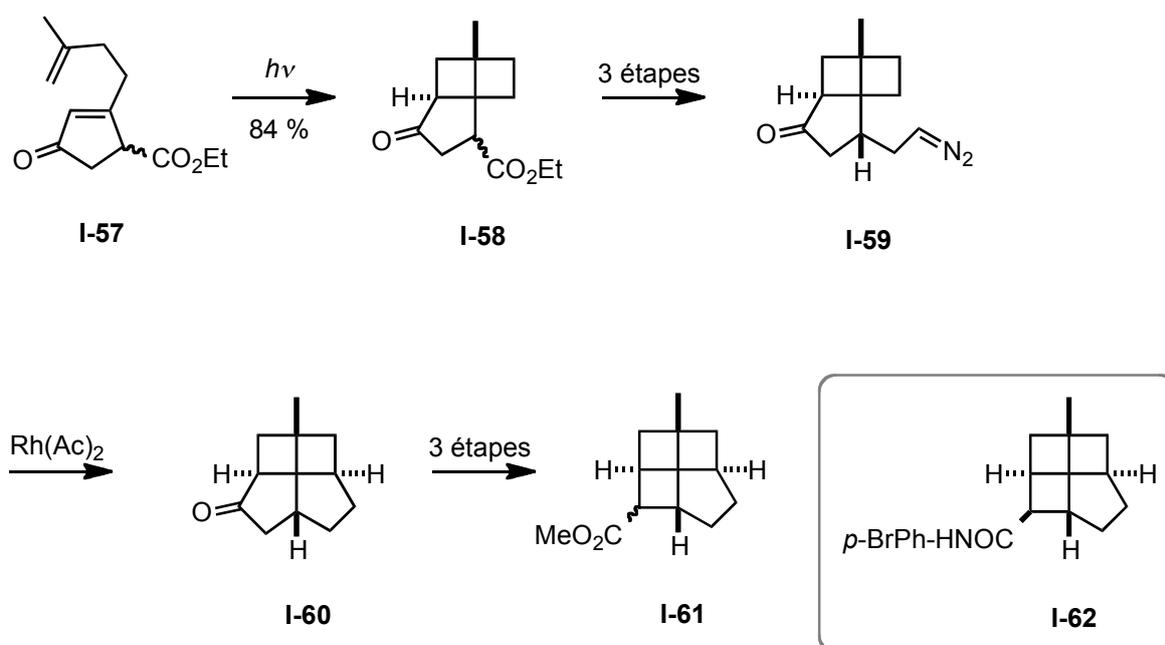


Schéma 16 : Synthèse de [4.4.4.5]fenestranes selon Agosta *et al.*

Une séquence similaire a été employée pour la synthèse du *c,c,c,c*-[4.4.5.5]fenestrane **I-66**.⁴⁵ Dans cet exemple, le précurseur substitué avec un atome de chlore **I-63** réagit régio- et stéréosélectivement dans la cycloaddition [2+2] photochimique (Schéma 17). Ceci a permis d'avoir accès à un isomère pur de **I-66**.

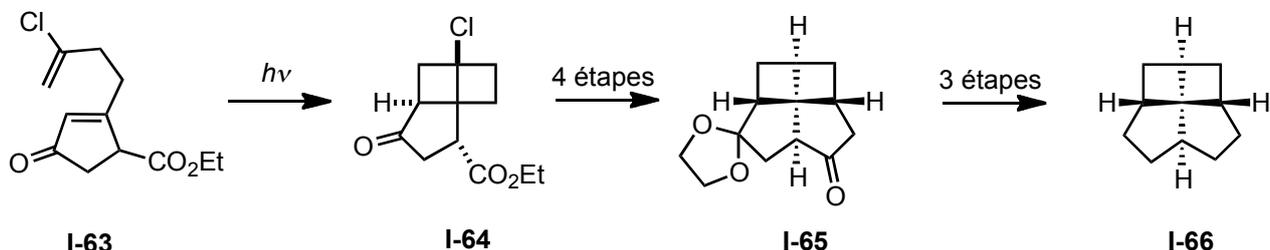


Schéma 17 : Accès au *c,c,c,c*-[4.4.5.5]fenestrane.

Tous ces efforts ont mené à des *all-cis*-fenestranes, mais dans le but d'étudier l'aplanissement du carbone central, des composés *trans* étaient souhaitables. En 1992, Keese *et al.* ont finalement rapporté pour la première fois une synthèse d'un *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane employant des cycloadditions.⁴⁶ Les précurseurs **I-67** ont été obtenus par une réaction de Wittig intramoléculaire. Sous irradiation, ils ont réagi selon une cycloaddition [2+2] et les deux isomères *c,c,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-68a** (Schéma 18a) et *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-68b** (Schéma 18b) ont été obtenus. Leurs angles opposés α et β ont été calculés et les résultats concordent avec la théorie qu'une configuration *trans* contribue d'avantage à l'aplanissement du carbone central (MNDO **I-68a** : 120.8°, 120° ; MNDO **I-68b** : 133°, 126°). Après réduction de l'isomère **I-68b** avec LiAlH₄, le diol **I-69** cristallin a été obtenu (DRX : 132.4°, 119.5°).⁴⁷

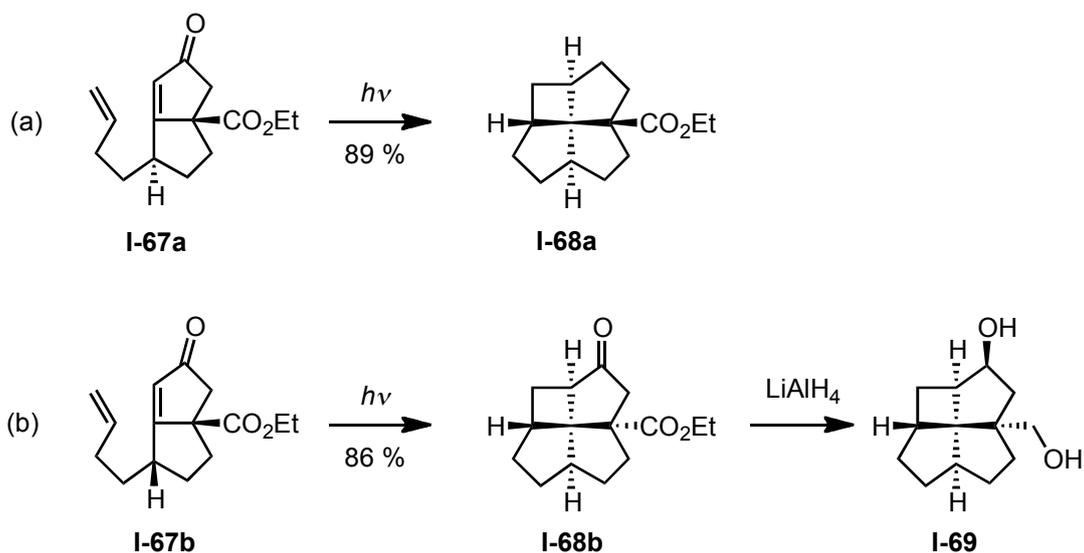


Schéma 18 : Accès au *c,c,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-68a** et *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-68b**.

Un autre exemple d'un *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane a été obtenu en combinant la réaction de Pauson-Khand à la cycloaddition photoinduite (Schéma 19).⁴⁸ Ainsi, **I-71a** et **I-71b** ont été obtenues et séparées par chromatographie. Après irradiation, les isomères *c,c,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-72a** et *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-72b** (DRX : 131.1°, 120.2°) ont été obtenus

avec des bons rendements respectifs de 70 % et 83 %.⁴⁹

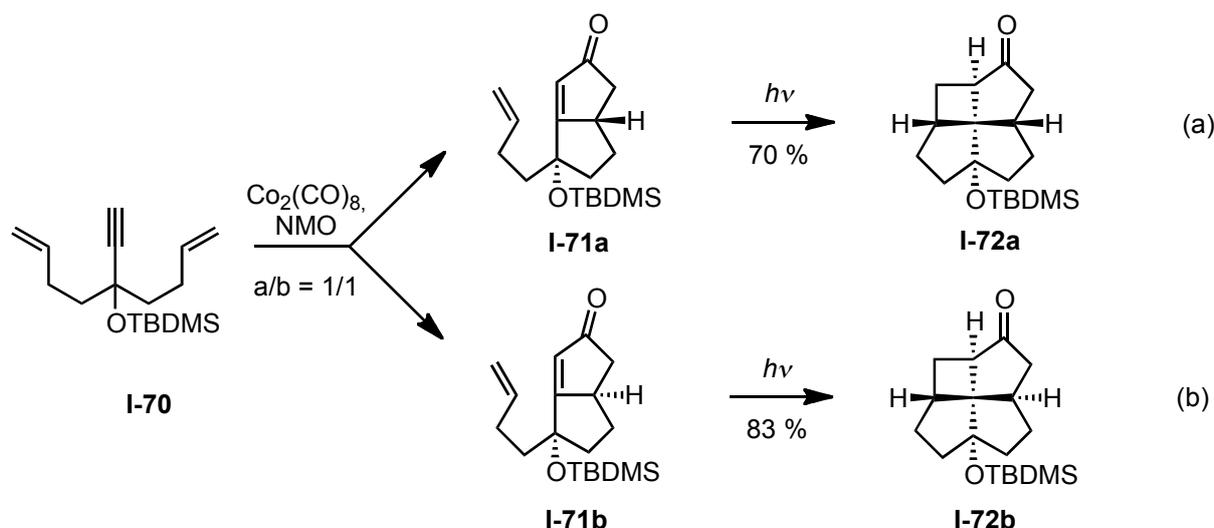


Schéma 19 : Cycloaddition [2+2] au *c,c,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-72a** et *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-72b**.

Tous récemment, le groupe a rapporté l'amélioration de la synthèse de **I-72a** et **I-72b**, afin de pouvoir isoler une quantité supérieure à 1 g de ces deux fenestranes. L'idée initiale était que le carbone central pouvait être d'avantage aplani si une double liaison en tête de pont était introduite.⁵⁰ A partir d'une quantité suffisamment importante des fenestranes **I-72a** et **I-72b**, leur transformation en *c,c,c,c*-[4.5.5.5]fenestrène **I-74a** et *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrène **I-74b** a été envisagée. Dans les cas du dérivé all-*cis*, ceci a abouti – en deux étapes – en un mélange des deux régioisomères **I-74a** et **I-75a** (Schéma 20a). Pour **I-72b**, ces efforts n'ont pas mené au fenestrène **I-74b**, mais au dérivé **I-76** possédant le groupement OMs (Schéma 20b).

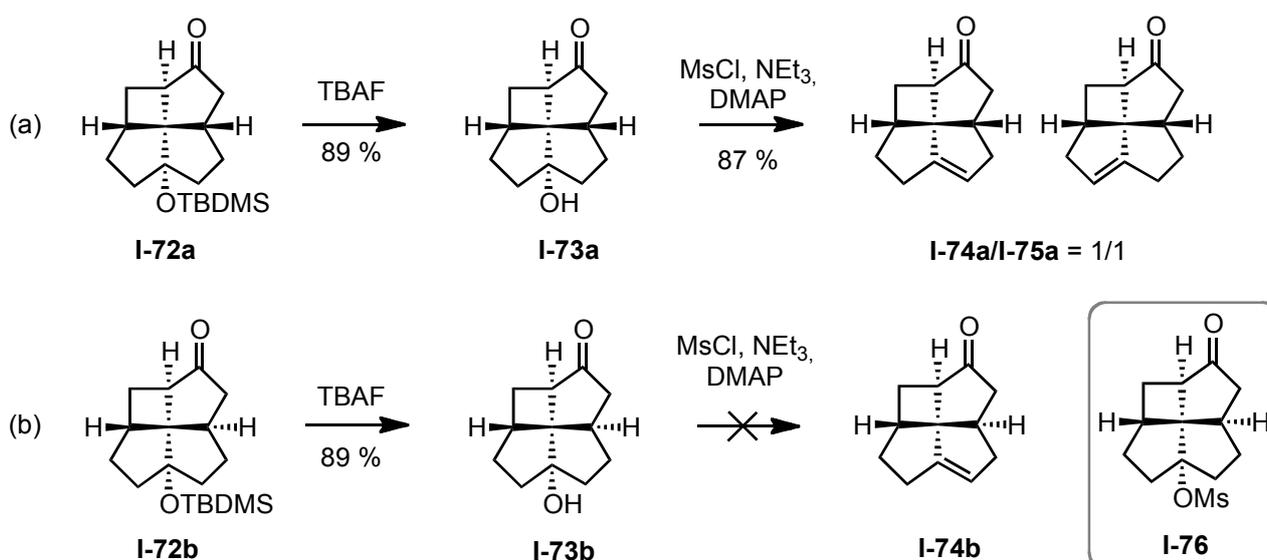


Schéma 20 : Introduction d'une double liaison en tête de pont à partir des fenestranes **I-72a** et **I-72b**.

Parallèlement, la même stratégie a mené aux diméthyle-*c,c,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-78a** et diméthyle-*c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-78b** (DRX : 128.9°, 122.8° ; DFT : 129.8°, 123.8°).⁵¹ Comme

pour les dérivés sans groupement méthyle, un mélange de deux all-*cis*-fenestrènes **I-80a** et **I-81a** a été obtenu (Schéma 21a). Pour le dérivé *trans*, la réaction n'a pas abouti au fenestrène **I-80b**, mais a plusieurs dérivés de type **I-82** (Schéma 21b).

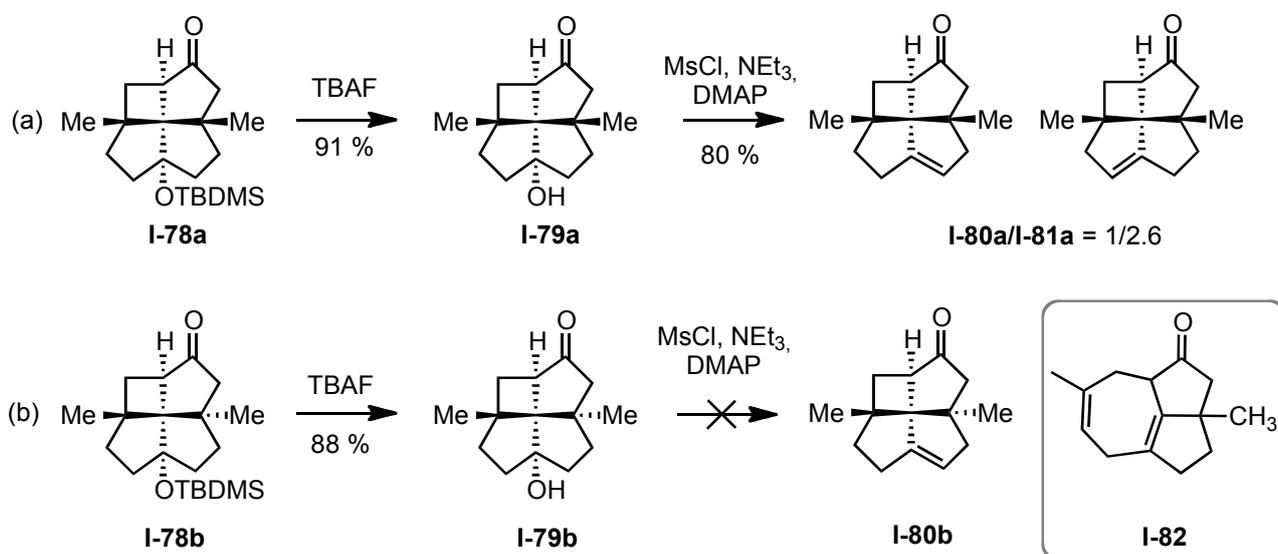


Schéma 21 : Introduction d'une double liaison en tête de pont à partir des fenestrans **I-78a** et **I-78b**.

1.1.3.4 Synthèses de [5.5.5]fenestrans et [5.5.6]fenestrans

En utilisant la réaction de Weiss suivie d'une double aldolisation déjà employé pour le [5.5.5]fenestrane **I-8** (page 14), Cook *et al.* ont également tenté la synthèse de [5.5.6]fenestrans. Dans un premier temps, l'aldolisation de **I-83** n'a mené qu'à un mélange des produits tricycliques **I-85** et **I-86**, issu d'une monoaldolisation.⁵² Ce mélange a été laissé dans du CDCl_3 afin de réaliser diverses analyses. Au bout de cinq mois, **I-85** était encore présent, alors que **I-86** avait complètement disparu en faveur d'un nouveau produit. Il s'agissait en effet du [5.5.6]fenestrane **I-87** (Schéma 22).

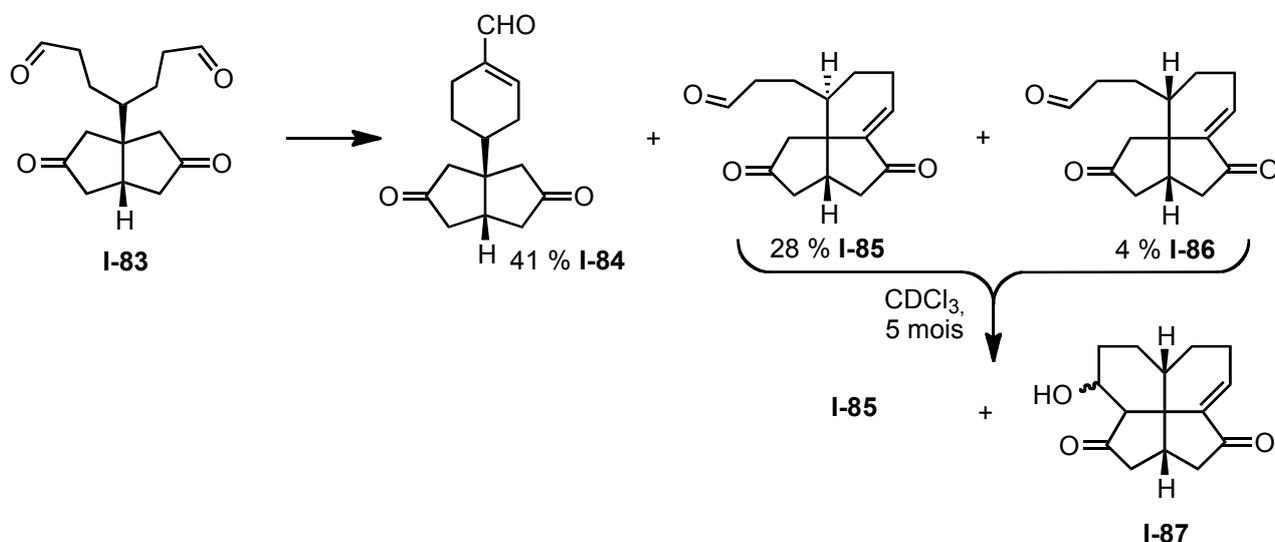


Schéma 22 : Tentative de synthèse de [5.5.6]fenestrans.

Comme déjà décrit précédemment pour les [5.5.5]fenestranes, Kuck *et al.* ont développé un accès aux fenestranes par cyclodéshydratation (page 16). En partant de divers dérivés dinaphthyl ou substitués avec des phényles, plusieurs exemples de *c,c,c,c*-[5.5.5.6]fenestranes (**I-88** à **I-92**) et même d'un *c,t,c,c*-[5.5.5.6]fenestrane **I-93** ont été réalisés (Figure 12).⁵³

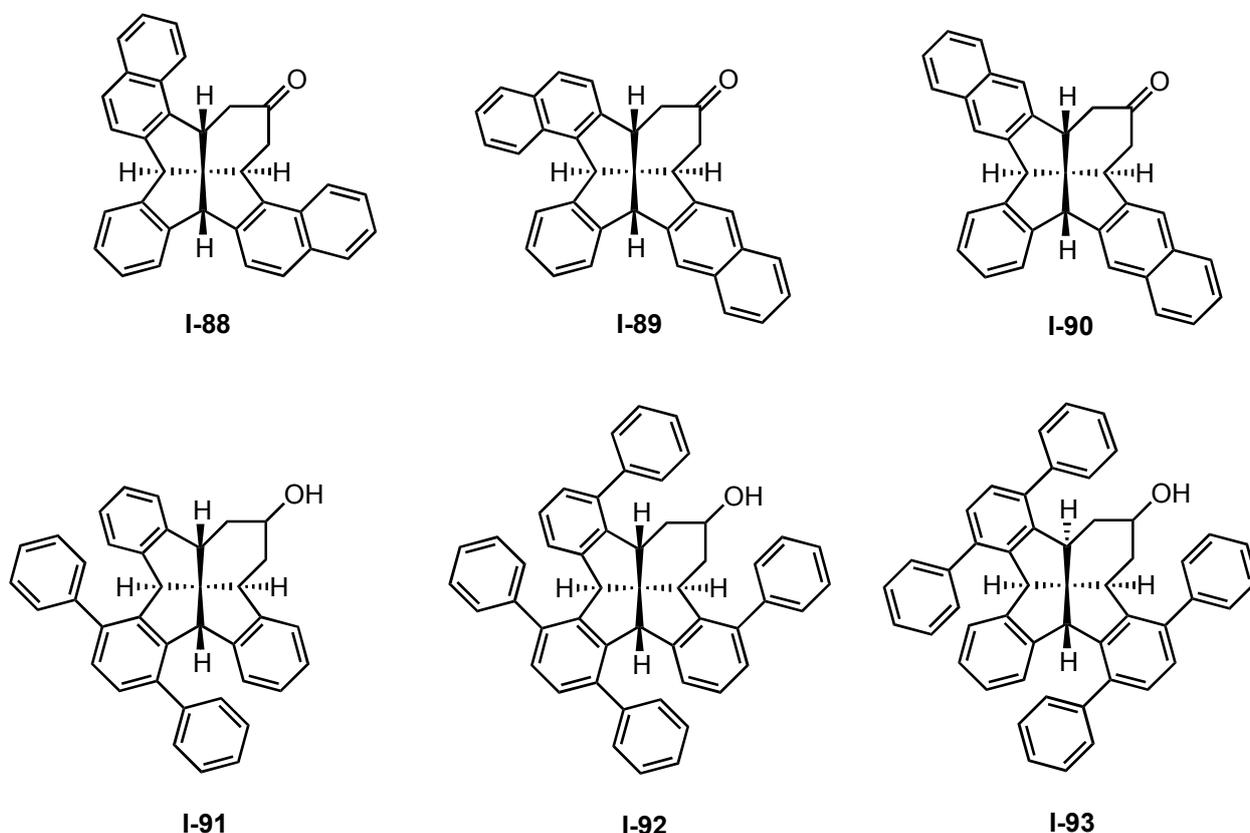


Figure 12 : [5.5.5.6]fenestranes selon Kuck *et al.*

En 2001 finalement, le groupe a réussi la synthèse des deux isomères *c,c,c,c*-[5.5.5.6]fenestrane **I-95a** (AM1 : 110.2°, 111.7°) et *c,t,c,c*-[5.5.5.6]fenestrane **I-95b** (Schéma 23).⁵⁴ L'isomère all-*cis* **I-95a** n'a pas cristallisé, mais **I-95b** a permis une mesure des angles opposés (DRX : 120.8°, 115.5° ; AM : 119.4°, 117.8°).

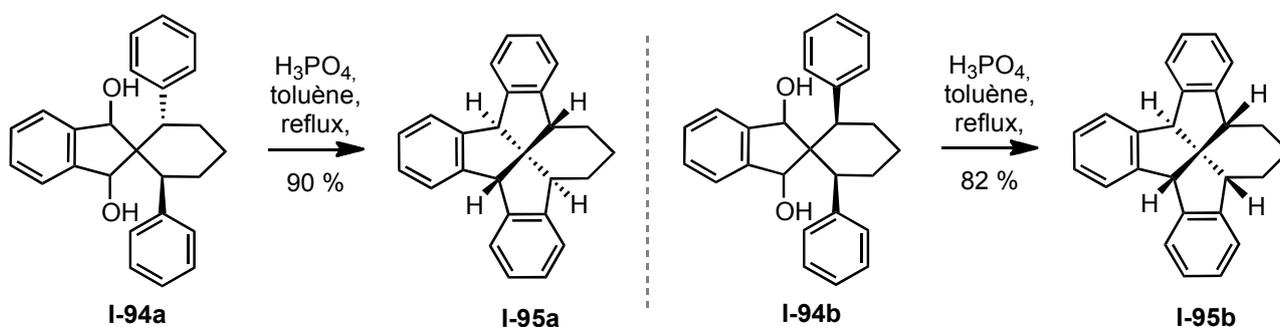


Schéma 23 : *c,c,c,c*-[5.5.5.6]fenestrane **I-95a** et *c,t,c,c*-[5.5.5.6]fenestrane **I-95b**.

1.1.4 Produits naturels de la famille des fenestranes

Dans les années 1970, D. R. Lauren du groupe de Corbett travaillait avec des extraits de *Dacrydium cupressinum*, un conifère originaire de la Nouvelle Zélande.⁵⁵ Entre autres, il a repéré un nouveau diterpène **I-96** (Figure 13a) et a proposé une structure pour ce composé (Figure 13b). Grâce à une analyse aux rayons X de son dérivé bromé **I-97** (Figure 13c), cette proposition de structure a ensuite été corrigée et la structure a été identifiée comme [5.5.5.7]fenestrène.⁵⁶ Les angles opposés du carbone central ont été mesurés dans le dérivé bromé et sont de 117.9° et 118.9°. Afin de déterminer la stéréochimie, un grand nombre de modifications des substituants R¹-R⁴ ont été réalisées (Figure 13d). Le composé **I-96** isolé représente le premier et le seul produit naturel avec une structure de type fenestrane, et il a été nommé laurenène ou lauren-1-ène.

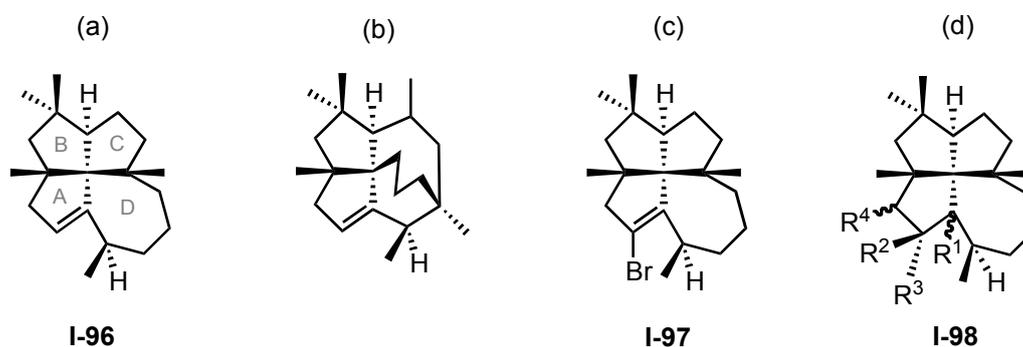


Figure 13 : Travaux de Corbett *et al.* sur le laurenène (a).

Depuis sa découverte, trois synthèses totales du laurenène (**I-96**) ont été réalisées : celles des équipes de Crimmins et Tsunoda ont été publiées en mars 1987. Crimmins *et al.* ont utilisé d'abord une cycloaddition [2+2] photochimique pour accéder au fenestrène **I-100** intermédiaire, qui possède déjà des cycles A, B et C (Schéma 24).⁵⁷ À partir de l'aldéhyde **I-101**, la deuxième étape clé – une aldolisation/déshydratation – a été réalisée et le dernier cycle D fermé. Le fenestrène **I-96** a ensuite été obtenu en cinq étapes.

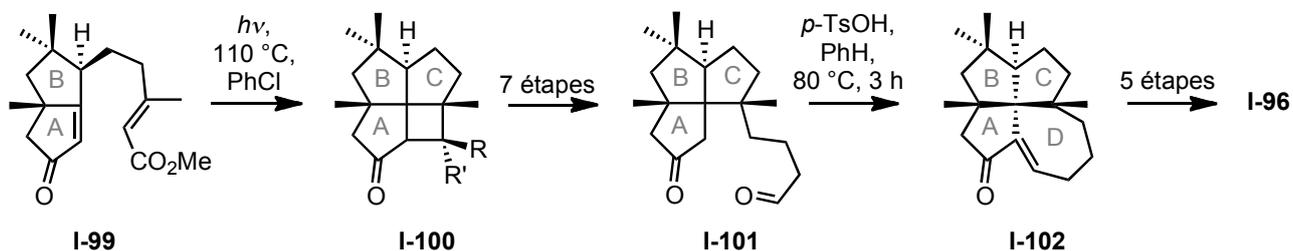


Schéma 24 : Synthèse totale du laurenène (**I-96**) de Crimmins *et al.*

L'approche utilisée de Tsunoda *et al.* comportait le même intermédiaire **I-101**, mais sa synthèse a été réalisée *via* l'intermédiaire tricyclique **I-103**, lui-même obtenu par réarrangement de Claisen (Schéma 25).⁵⁸

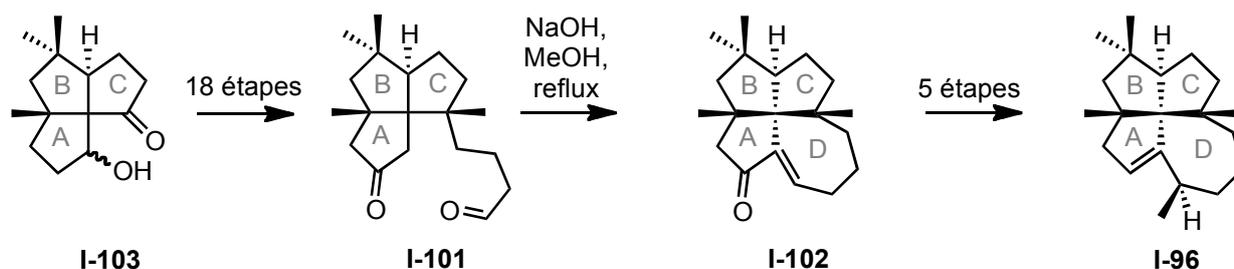


Schéma 25 : Synthèse totale du Laurenene (I-96) de Tsunoda *et al.*

Ultérieurement, P. A. Wender et son groupe ont rapporté la synthèse totale du (\pm)-laurenène en 1988.⁵⁹ L'étape clé utilisée était une cycloaddition arène-oléfine [3+2] photoinduite du précurseur I-106 qui a mené au polycycle I-107 (Schéma 26). Cette synthèse totale permet l'accès au laurenène (I-96) en 13 étapes et avec un rendement global de 5 %.

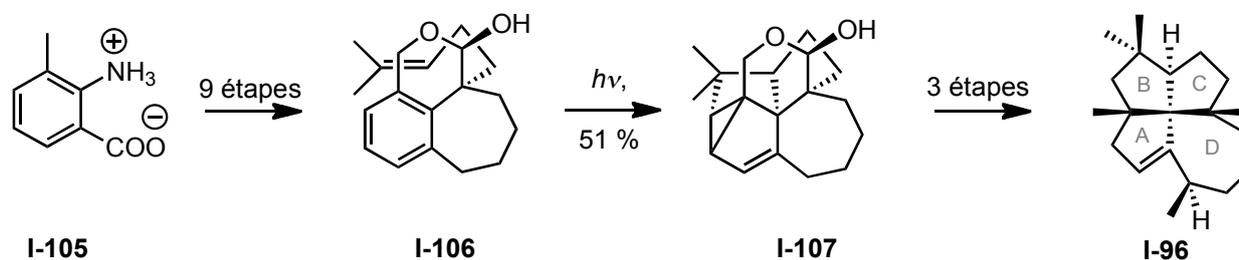


Schéma 26 : Synthèse totale du laurenène selon Wender *et al.*

Également en 1988, Mehta *et al.* ont envisagé un autre accès au châssis tétracyclique [5.5.5.7].⁶⁰ À partir du précurseur I-108, une transannulation par catalyse acide a mené aux [5.5.5.7]fenestrane I-110 (Schéma 27).

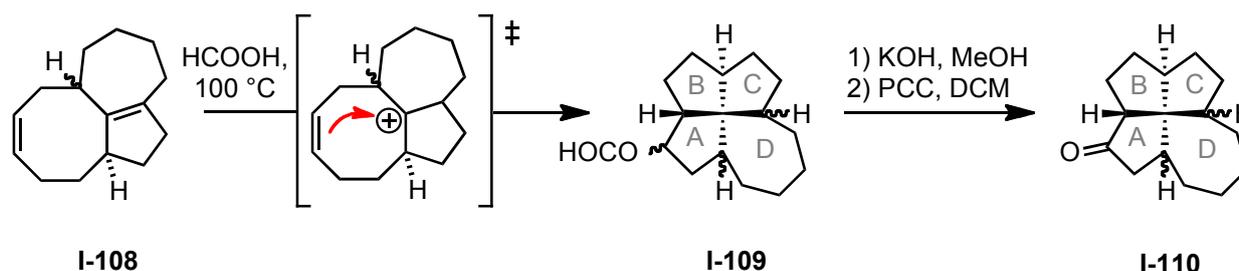


Schéma 27 : Transannulation menant aux [5.5.5.7]fenestrane I-110.

1.1.5 Aza-fenestranses et oxo-fenestranses

En 1991, Smit *et al.* ont établi une synthèse d'oxo-fenestranses avec deux étapes clés : une réaction de Pauson-Khand intramoléculaire suivi d'une cycloaddition [2+2] photochimique.⁶¹ Avec une séquence de coordination du catalyseur au cobalt sur l'alcyne, une élimination du groupe OH

et l'addition d'un alcool sur le carbocation formé, une série de diénynes **I-112** a été préparée (Schéma 28).

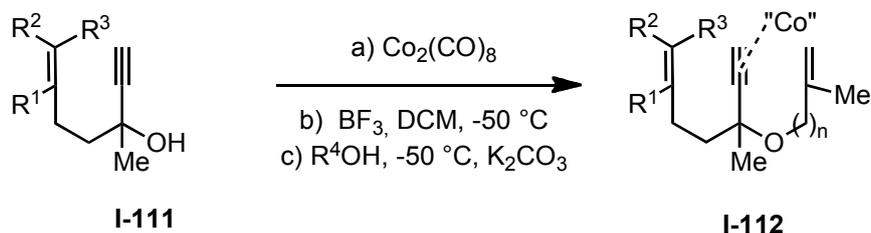


Schéma 28 : Synthèse des diénynes **I-112**.

La cycloaddition [2+2+1] de Pauson-Khand peut ensuite avoir lieu avec un des deux doubles liaisons. Dans le cas du choix d'une réaction avec le système 1,7-ényne ou le système 1,6-ényne, ce dernier a été favorisé et les bicycles **I-113** ont été formés. La cycloaddition [2+2] photochimique a mené aux oxofenestranes **I-114** ($n = 2$, Schéma 29a). Lorsqu'une des doubles liaisons est plus encombrée, l'autre alcène est préféré et le bicyclic **I-115** a été formé. Après irradiation, l'oxofenestrane **I-116** a été obtenu ($n = 1$, Schéma 29b). Entre le système 1,6-ényne et le système oxo-1,6-ényne où les deux alcènes sont substitués de la même façon, le côté oxygéné a été choisi. Les bicycles **I-117** ont été formés et ont été transformés en oxo-fenestranes **I-118** ($n = 1$, Schéma 29c). En somme, sept exemples d'oxo-fenestranes ont été réalisés en seulement cinq étapes à partir des précurseurs 1,6-énynes.

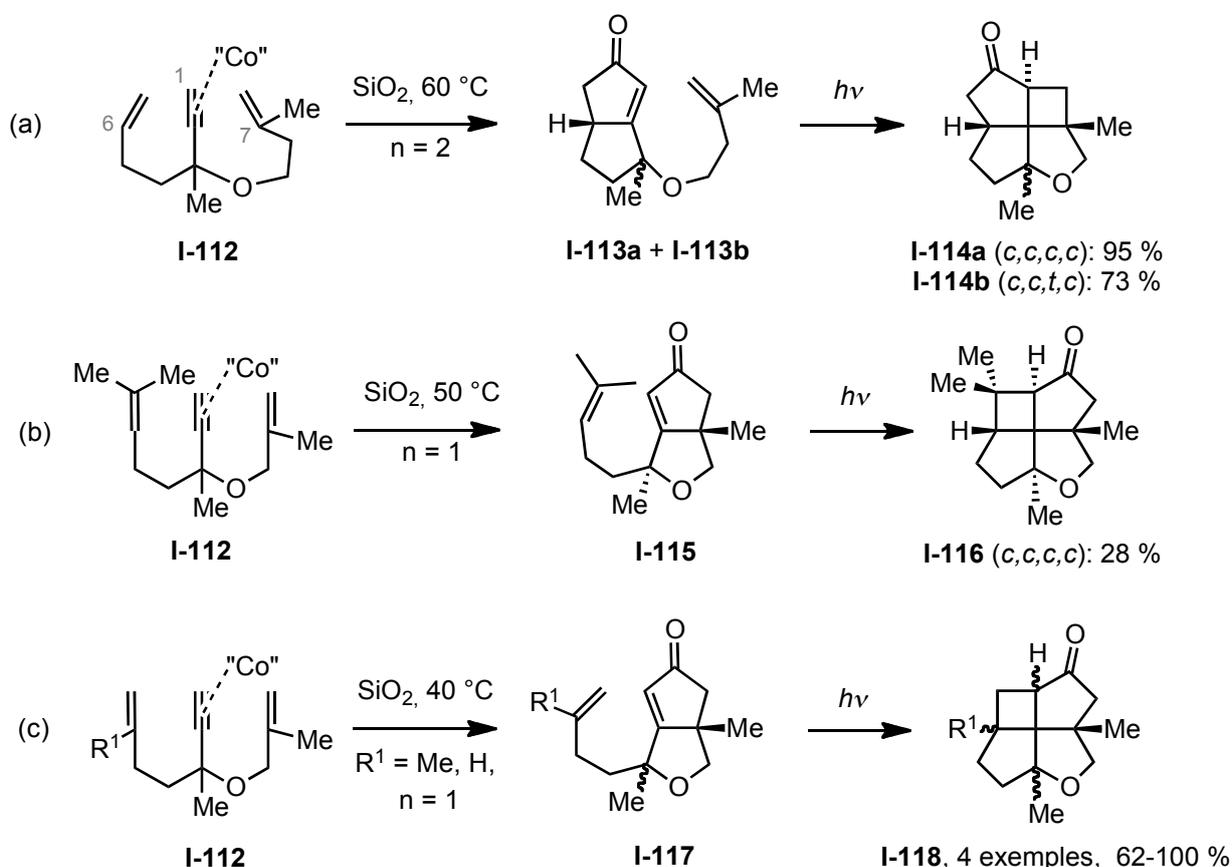


Schéma 29 : La réaction de Pauson-Khand comme étape clé lors de la synthèse des oxo-fenestranes.

La première approche concernant les aza-fenestranes a été entreprise par S. E. Denmark et son groupe *via* une réaction tandem de cycloadditions [4+2] et [3+2].⁶² À partir du nitroalcène **I-119** et de l'éther **I-120** (Schéma 30), deux produits isomères de la cycloaddition [4+2] sont formés, **I-121a** et **I-121b**. Seul **I-121a** a ensuite réagi spontanément selon une cycloaddition [3+2] pour donner le nitroso-fenestrane **I-122a**. Après une réduction en quatre étapes, le *c,c,c,c*-[5.5.5.5]-1-azafenestrane **I-123** a été isolé par recristallisation avec BH_3 dans du THF. Les cristaux de $\text{I-123}^*\text{BH}_3$ ont permis de mesurer les angles opposés (DRX : 116.1° , 116.6° ; DFT : 114.5° , 117.5°).

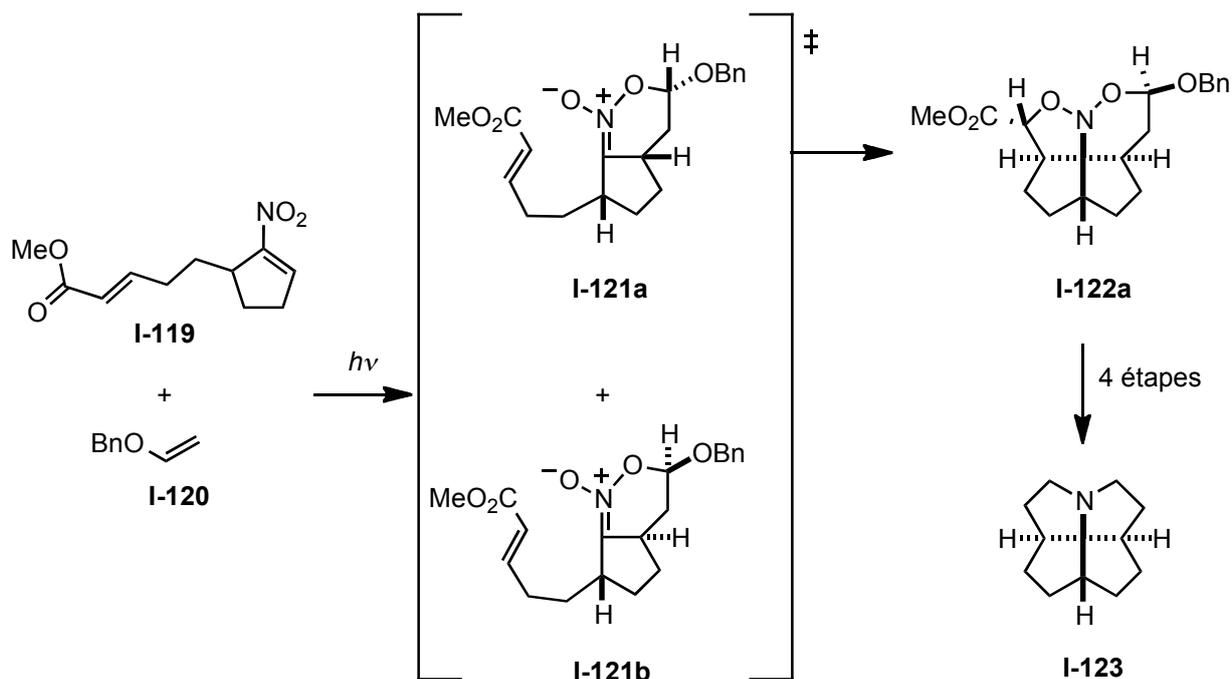


Schéma 30 : Accès au *c,c,c,c*-[5.5.5.5]-1-aza-fenestrane **I-123**.

Certaines difficultés ont été rencontrées lors de l'utilisation de la même stratégie pour la synthèse du *c,c,c,c*-[4.5.5.5]-1-azafenestrane **I-127** (Schéma 31), mais avec quelques modifications, son dérivé $\text{I-127}^*\text{BF}_3$ a été obtenu (DRX : 120.3° , 121.3° ; DFT : 118.2° , 123.2°).^{63,64} Ces angles opposés sont augmentés de 4° et 5° par rapport au dérivé [5.5.5.5] **I-123**.

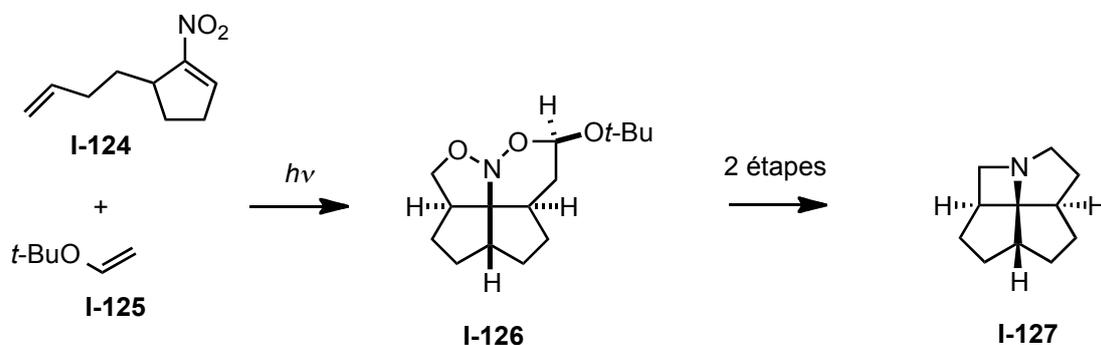


Schéma 31 : Accès au *c,c,c,c*-[4.5.5.5]-1-aza-fenestrane **I-127**.

Récemment, une double cycloaddition arène-oléfine [3+2] photoinduite a été utilisée comme étape clé lors de la synthèse du dioxo-fenestrane **I-129** (DRX : 120.2°, 128.5°).⁶⁵ Malgré un rendement faible de 8 %, la méthode peut être valorisée grâce au nombre de liaisons obtenu stéréosélectivement et ceci en une seule étape (Schéma 32). Les auteurs ont ensuite utilisé la même méthode pour accéder à d'avantage d'exemples. Ainsi, les hétérofenestranses **I-130**, **I-131** et **I-132** ont été obtenus.⁶⁶

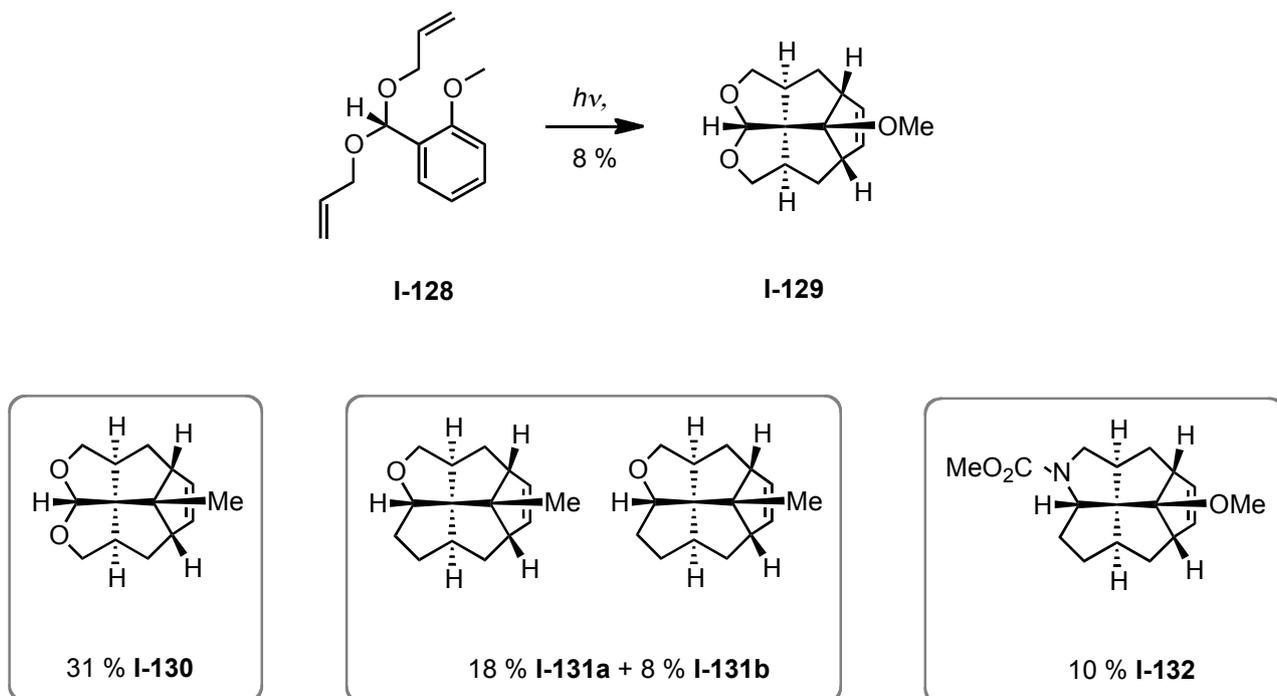


Schéma 32 : Hétérofenestranses par double cycloaddition arène-oléfine [3+2] photoinduit.

Sans aller dans les détails, il est intéressant de noter que des fenestranses avec plus que deux hétéroatomes ont été synthétisés (Figure 14).⁶⁷ Ces composés ne sont pas adaptés pour l'étude de l'aplanissement du carbone central (l'atome central n'est pas un carbone ou la structure n'est pas assez rigide), ils portent néanmoins un intérêt synthétique. Un cas extrême est par exemple le « fenestrane inorganique » **I-135**, où aucun carbone fait partie des cycles condensés.

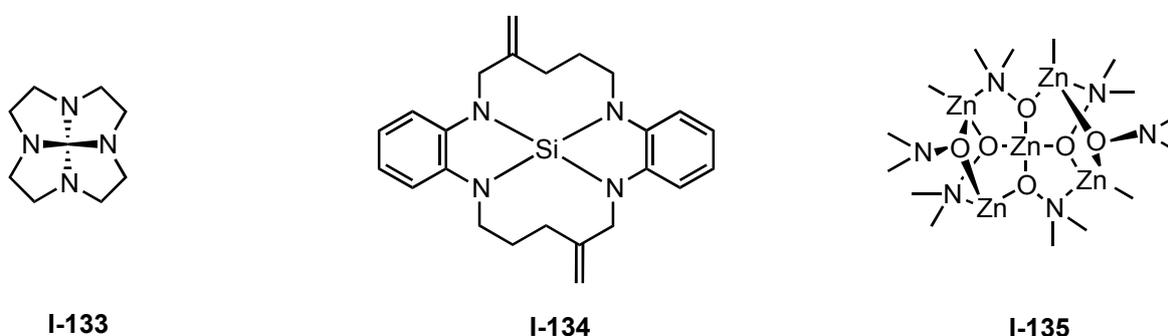


Figure 14 : Autres exemples d'hétérofenestranses.

1.1.6 Produits naturels de la famille des hétéro-fenestranes

En 2006, le groupe de Gloer a isolé une famille de sesquiterpènes – des dioxofenestranes – nommée penifulvine A-E de deux extraits de champignons, *Penicillium griseofulvum* Dierck (MYC-1728 = NRRL 35584) et *P. griseofulvum* NRRL 35584.⁶⁸ Ces extraits ont montré des activités antifongiques et insecticides. Les composants majeurs ont été identifiés comme étant les *c,c,c,c*-[5.5.5.6]fenestranes **I-136** et le [5.5.5]fenestrène **I-137** (Figure 15).

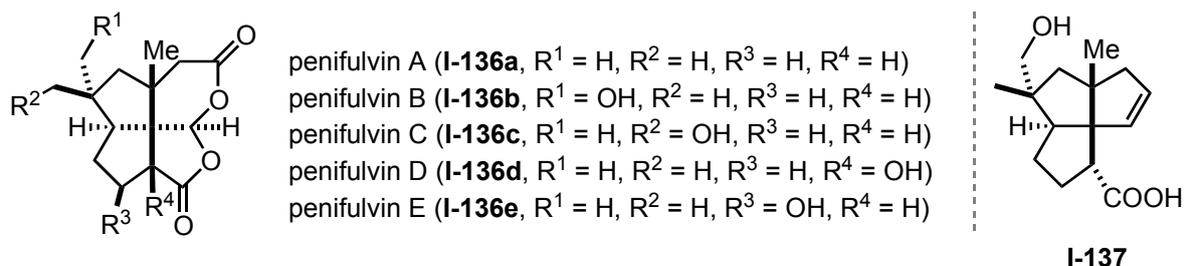


Figure 15 : Penifulvines A-E.

Trois ans plus tard, T. Gaich et J. Mulzer ont accompli la synthèse totale de la penifulvine A (**I-136a**).⁶⁹ L'étape clé de leurs travaux était une cycloaddition arène-oléfine [3+2] de **I-138** pour donner le tricyclic **I-139** et puis **I-140** (Schéma 33). Ceci a été suivi d'une ozonolyse et d'une cyclisation spontanée pour donner **I-141**, qui a été oxydé en **I-136a**. En plus de cet accès stéréosélectif à la (-)-penifulvine A (8 étapes, rendement total 8 %), ils ont réussi une synthèse racémique (5 étapes, rendement total 14 %). Les auteurs ont également accédé aux deux dérivés (-)-penifulvine B (**I-136b**) et (-)-penifulvine C (**I-136c**) avec la même stratégie.⁷⁰

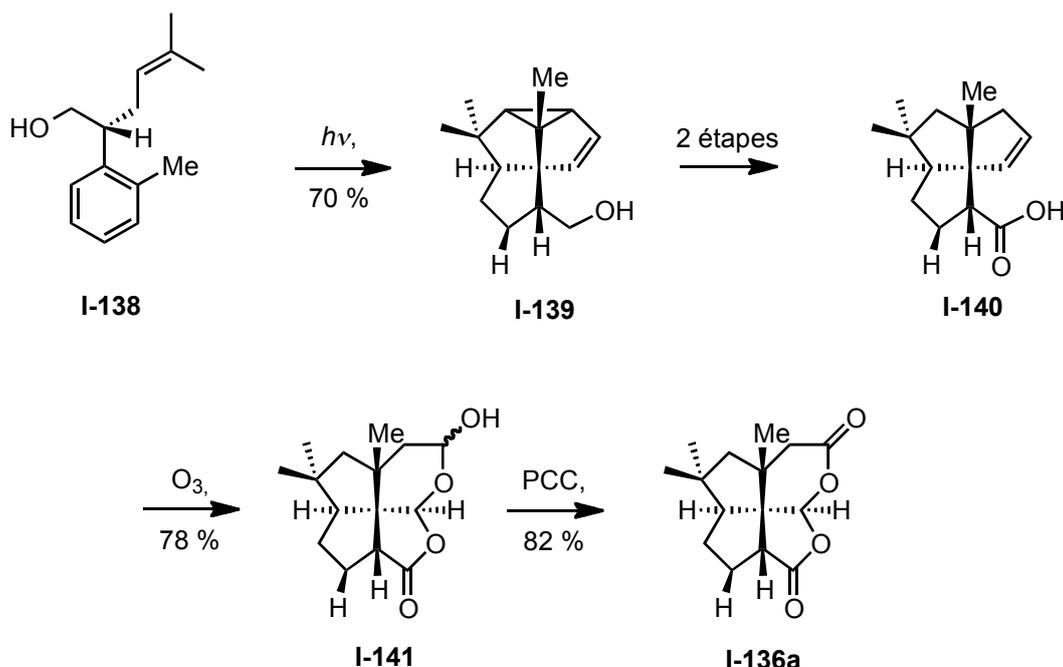


Schéma 33 : Synthèse de (-)-penifulvine A via une cycloaddition arène-oléfine.

Tout récemment, un dérivé apparenté a été isolé d'un extrait du champignon marine *Aspergillus aculeatus* (CRI323-04), récolté à Kho Phi Phi en Thaïlande.⁷¹ La structure du sesquiterpène découvert diffère de celle des penifulvanes seulement par la position d'un carbone (Figure 16). Les auteurs ont ainsi proposé le nom aspergilanes pour la famille de composés et asperaculine A (**I-142**) pour le composé isolé.

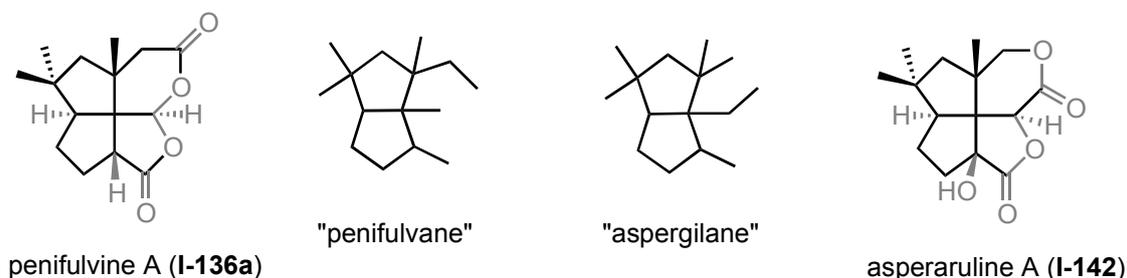
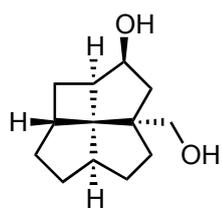


Figure 16 : Comparaison entre penifulvanes et aspergilanes.

1.1.7 Résumé des fenestranes synthétisés

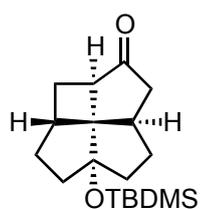
Sur les pages suivantes, les fenestranes synthétisés sont résumés et classés par étape clé : cycloadditions, cycloadditions arène-oléfine, réaction de Pauson-Khand et cyclodéshydratation sont les plus utilisées. Mais il y a aussi des exemples employant une réaction de Weiss, d'Oppholzer, de Wittig, etc. Pour les exemples où les angles opposés α et β ont été analysés par diffractométrie aux rayons X ou par une des méthodes de calculs, les valeurs trouvées sont aussi présentées. En règle générale, la prédiction des angles diffère seulement d'un ou deux degrés des valeurs mesurées à partir des cristaux.

Il peut être constaté que le carbone central des fenestranes peut effectivement être aplati par les modifications suivantes : l'introduction de doubles liaisons en tête de pont, la réduction de taille de cycle, une relation *trans*, et des substituants plus encombrants en tête de pont. Néanmoins l'accès aux fenestranes n'est pas trivial, et à ce jour, aucun fenestrane avec les deux angles opposés de plus de 130° n'a été synthétisé. Les exemples avec les plus grands angles sont présentés dans le Schéma 34 : le *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-69** (DRX : 132.4° , 119.5°), le *c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-72b** (DRX : 131.1° , 120.2°), le *c,c,c,c*-[4.4.4.5]fenestrane **I-62** (DRX : 128° , 129°), et le diméthyle-*c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane **I-80** (DRX : 128.9° , 122.8°). Le dérivé unifiant les quatre facteurs qui permettent l'aplatissement, le 4,10-diméthyl-*c,t,c,c*-[4.5.5.5]fenestrane (Figure 11b, page 12), aurait les angles opposés les plus grands (DFT : 140° et 132°). Ce composé reste toutefois fictif.



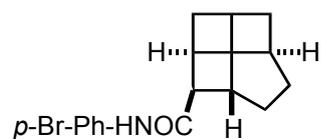
I-69

DRX : 132.4°, 119.5°



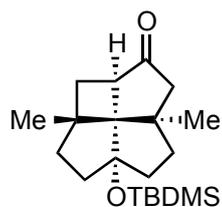
I-72b

DRX : 131.1°, 120.2°



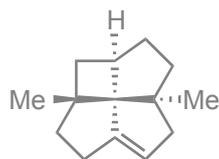
I-62

DRX : 128°, 129°



I-78b

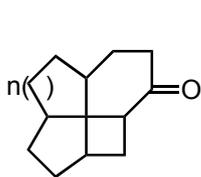
DRX : 128.9°, 122.8°
DFT : 129.8°, 123.8°



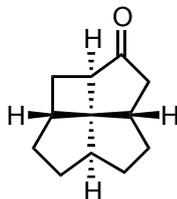
DFT : 140° et 132°

Schéma 34 : Les fenestranes avec les plus grands angles.

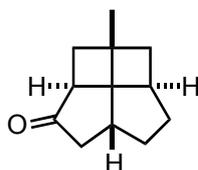
Cycloadditions



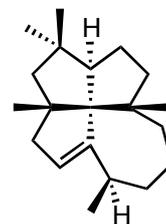
I-2 ($n = 1,2$)
cycloaddition
[2+2] photochimique



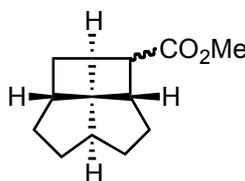
I-53
cycloaddition
[2+2] photochimique



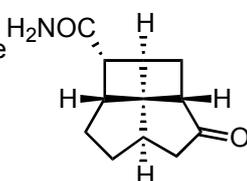
I-60
cycloaddition
[2+2] photochimique



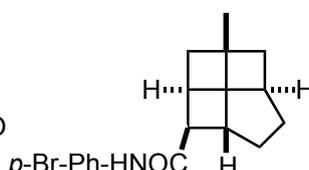
I-96
cycloaddition
[2+2] photochimique,
aldolisation/dehydratation



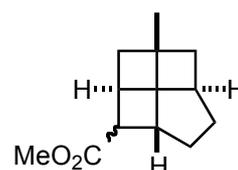
I-54
cycloaddition
[2+2] photochimique,
réarrangement
de Wolff



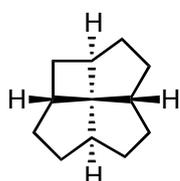
I-56
cycloaddition
[2+2] photochimique,
réarrangement
de Wolff
(DRX : 128.2°, 123°)



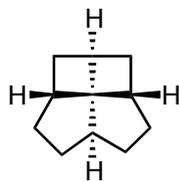
I-62
cycloaddition
[2+2] photochimique,
réarrangement
de Wolff
(DRX : 128°, 129°)



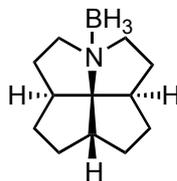
I-61
cycloaddition
[2+2] photochimique,
réarrangement
de Wolff



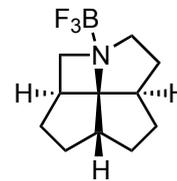
I-55
cycloaddition
[2+2] photochimique,
réduction de
Wolff-Kishner



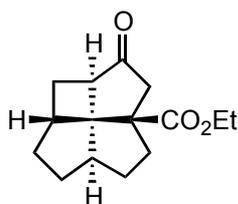
I-66
cycloaddition
[2+2] photochimique,
réduction de
Wolff-Kishner



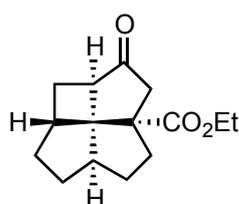
I-123*BH₃
cycloadditions
[4+2] et [3+2]
(DRX : 116.1°, 116.6° ;
DFT : 114.5°, 117.5°)



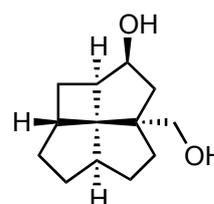
I-127*BF₃
cycloadditions
[4+2] et [3+2]
(DRX : 120.3°, 121.3° ;
DFT : 118.2°, 123.2°)



I-68a
Wittig intramoléculaire,
cycloaddition
[2+2] photochimique
(MNDO : 120.8°, 120°)

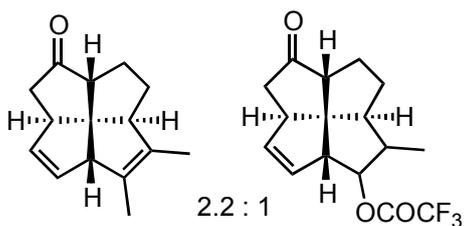


I-68b
Wittig intramoléculaire,
cycloaddition
[2+2] photochimique
(MNDO : 133°, 126°).

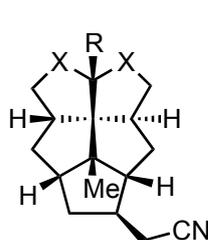


I-69
Wittig intramoléculaire,
cycloaddition
[2+2] photochimique
(DRX : 132.4°, 119.5°)

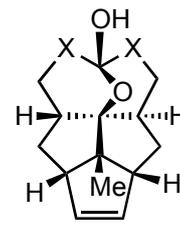
Cycloadditions arène-oléfine



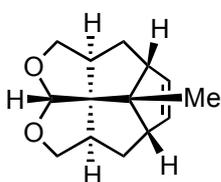
I-17 + I-18
cycloaddition arène-oléfine
photoinduit [3+2]



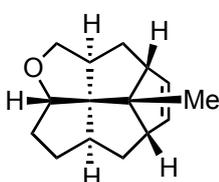
I-23 (X = CH₂, R = OH)
I-24 (X = O, R = H)
cycloaddition
arène-oléfine
photoinduit [3+2]



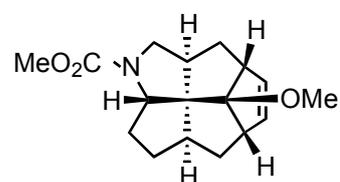
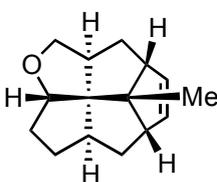
I-25
cycloaddition
arène-oléfine
photoinduit [3+2]



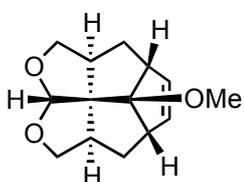
I-129
double cycloaddition
arène-oléfine
photoinduit [3+2]



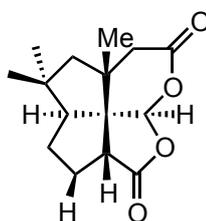
I-131a + I-131b
double cycloaddition
arène-oléfine
photoinduit [3+2]



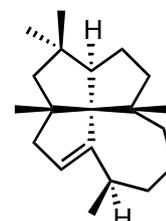
I-132
double cycloaddition
arène-oléfine
photoinduit [3+2]



I-130
double cycloaddition
arène-oléfine
photoinduit [3+2]
(DRX : 120.2°, 128.5°)

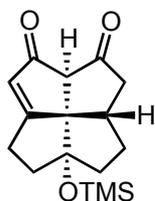


I-136a
cycloaddition arène-oléfine
[3+2] photoinduit,
ozonolyse

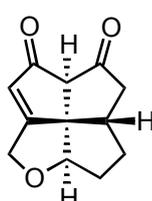


I-96
cycloaddition
arène-oléfine
[3+2] photoinduit

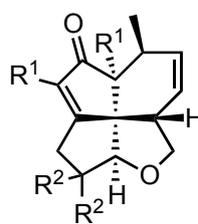
Réaction de Pauson-Khand en tandem



I-36
Pauson-Khand
en tandem



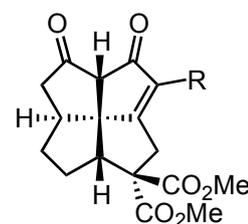
I-37
Pauson-Khand
en tandem



I-44 (R¹ = Ph, R² = Me)

I-45 (R¹ = Ph, R² = H)

I-46 (R¹, R² = H)
Pauson-Khand
en tandem

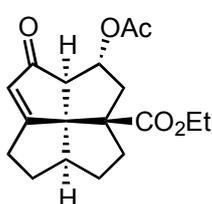


I-50 (R = Me)

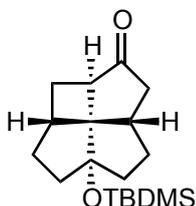
I-51 (R = Ph)

Pauson-Khand
en tandem

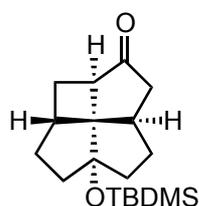
Réaction de Pauson-Khand



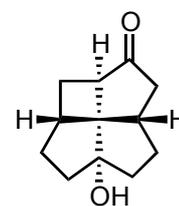
I-33
Wittig intramoléculaire,
Pauson-Khand



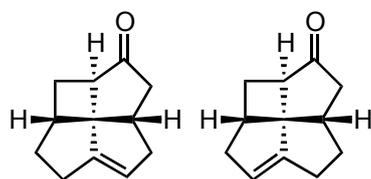
I-72a
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique



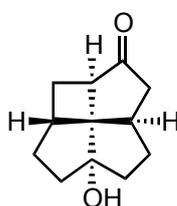
I-72b
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique
(DRX : 131.1°, 120.2°)



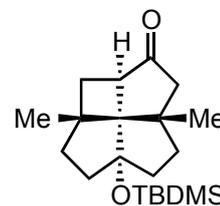
I-73a
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique



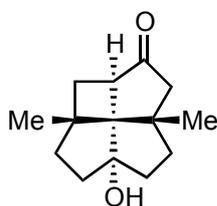
I-74a + I-75a
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique



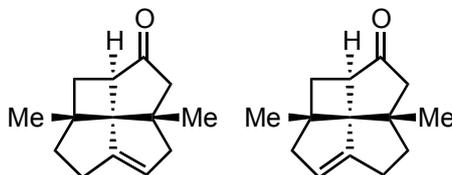
I-73b
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique



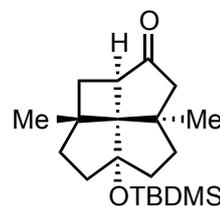
I-78a
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique



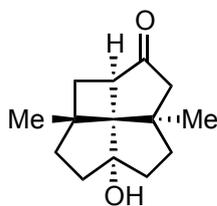
I-79a
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique



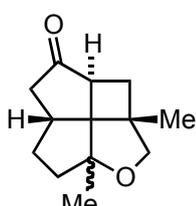
I-80a + I-81a
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique



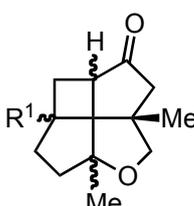
I-78b
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique
(DRX : 128.9°, 122.8° ;
DFT : 129.8°, 123.8°)



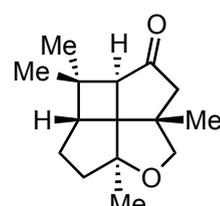
I-79b
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique



I-114a, I-114b
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique

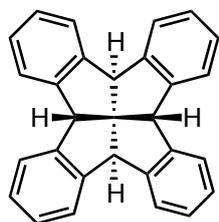


I-116, 4 exemples
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique

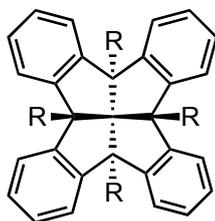


I-118
Pauson-Khand,
cycloaddition
[2+2] photochimique

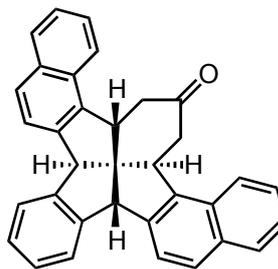
Cyclodehydratation



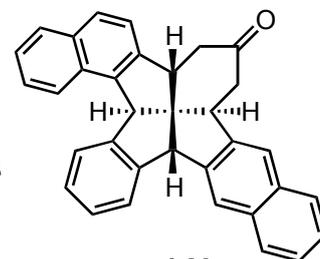
I-29
cyclodehydratation
(DRX : 116.5°, 116.5°)



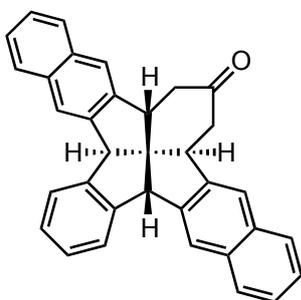
I-30
R = Br, Cl, F, CH₃, OH etc.
cyclodehydratation
(DRX R = CH₃ : 118.6°, 118.6° ;
DRX R = Br : 121°, 121°)



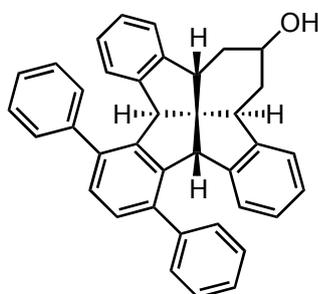
I-88
cyclodehydratation



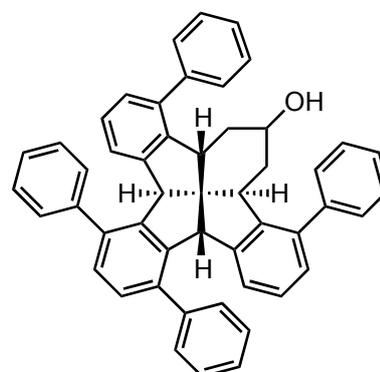
I-89
cyclodehydratation



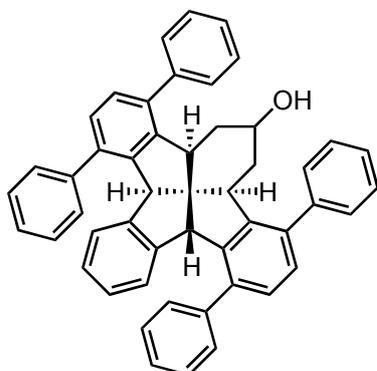
I-90
cyclodehydratation



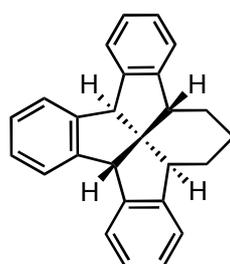
I-91
cyclodehydratation



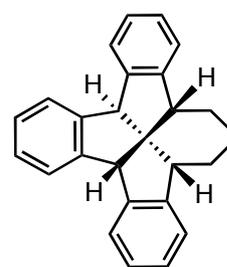
I-92
cyclodehydratation



I-93
cyclodehydratation

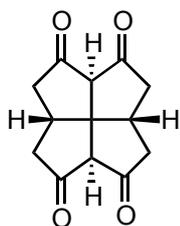


I-95a
cyclodehydratation
(AM1 : 110.2°, 111.7°)

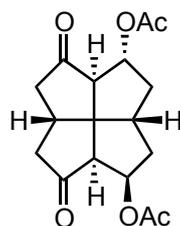


I-95b
cyclodehydratation
(DRX : 120.8°, 115.5° ;
AM : 119.4°, 117.8°)

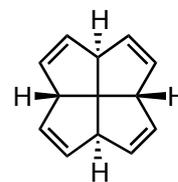
Autres



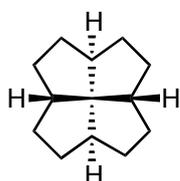
I-7
réaction de Weiss,
double acylation
(DRX : 117.5°, 115.1°)



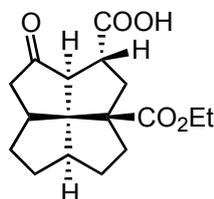
I-8
réaction de Weiss,
double aldolisation



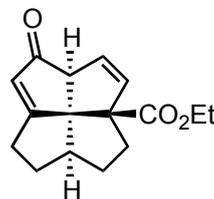
I-9
réaction de Weiss,
double acylation
(MNDO : 117°, 117°)



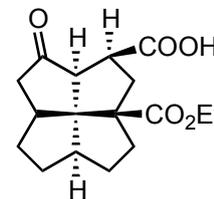
I-13
création photochimique
de carbène
(DRX : 116.2°, 116.2° ;
DFT : 113.8°)



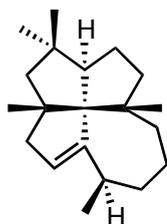
I-40
réaction d'Oppolzer



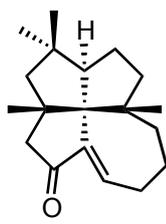
I-42
réaction d'Oppolzer



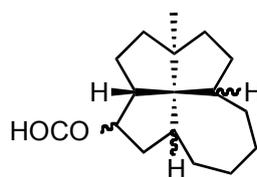
I-99
réaction d'Oppolzer



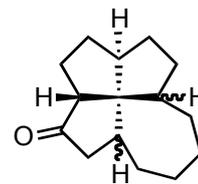
I-96
réarrangement
de Claisen,
aldolisation/
déshydratation



I-102
réarrangement
de Claisen,
aldolisation/
déshydratation



I-109
transannulation par
catalyse acide



I-110
transannulation par
catalyse acide

1.2 Cyclooctanoïdes

Une autre famille de composés abordée dans cette thèse est celle des composés possédant un cycle à huit chaînons, les cyclooctanoïdes. Ils représentent une famille de composés beaucoup plus vaste que celle des fenestranes, par conséquent ils seront discutés de manière moins détaillée. Deux excellentes revues ont traité ce domaine et forment la base de ce sous-chapitre : la première de N. A. Petasis et M. A. Patane de 1992⁷² et la deuxième de G. Mehta et V. Singh de 1999⁷³. Les cycles à huit chaînons hétérocycliques se comportent différemment et ne seront pas traités dans ce chapitre.

En règle générale, les composés possédant un cycle de taille moyenne (7-12 chaînons) sont plus difficiles à synthétiser que les composés avec des cycles de petite taille (5-6 chaînons). L'approche est également très différente de celle des cycles de grande taille (> 12 chaînons). Ceci est dû à deux facteurs, la tension de cycle et les interactions transannulaires. Un facteur supplémentaire lié à ceux-ci est la conformation des cyclooctanoïdes. Ils peuvent prendre dix conformations différentes (Figure 17), les plus stables à température ambiante étant la « boat-chair » (**BC**) et la « crown » (**Cr**).⁷⁴

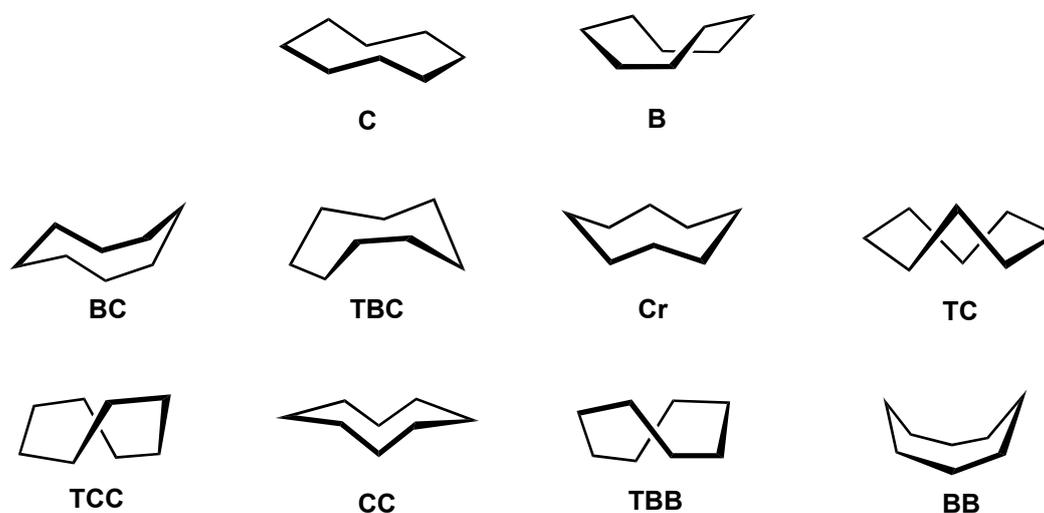


Figure 17 : Conformations des cycles à huit chaînons (**C** = chair, **B** = boat, **T** = twist, **Cr** = crown).

1.2.1 Produits naturels

Les produits naturels cyclooctanoïdes ont connu un gain d'intérêt depuis les années 1980. Depuis, plus de 100 représentants de cette classe ont été isolés à partir de diverses sources – le plus souvent de plantes terrestres, d'organismes marins et de champignons – et un grand nombre

d'entre eux présentent des activités biologiques intéressantes. Ils appartiennent aux classes des terpènes, des lignans ou des pigments.

1.2.1.1 Les Terpènes

Les terpènes constituent une famille de produits naturels dont la structure est construite de sous-unités isoprène (C5). Les cyclooctanoïdes de la famille des terpènes font partie des catégories suivantes : les sesquiterpènes avec les precapnellanes, astéricanes et néolemnanes (C15, Figure 18a), les diterpènes avec les basmanes, crenulanes, taxanes et fusicocanes (C20, Figure 18b) et finalement les sesterterpènes avec les ophiobolanes (C30, Figure 18c). Dans toutes ces structures, un ou plusieurs autres cycles de taille inférieure sont condensés au cycle à huit chaînons. Quelques-uns des produits naturels isolés, appartenant à ces classes de terpénoïdes, sont reportés ci-dessous, ainsi que leurs sources et leur année de découverte.

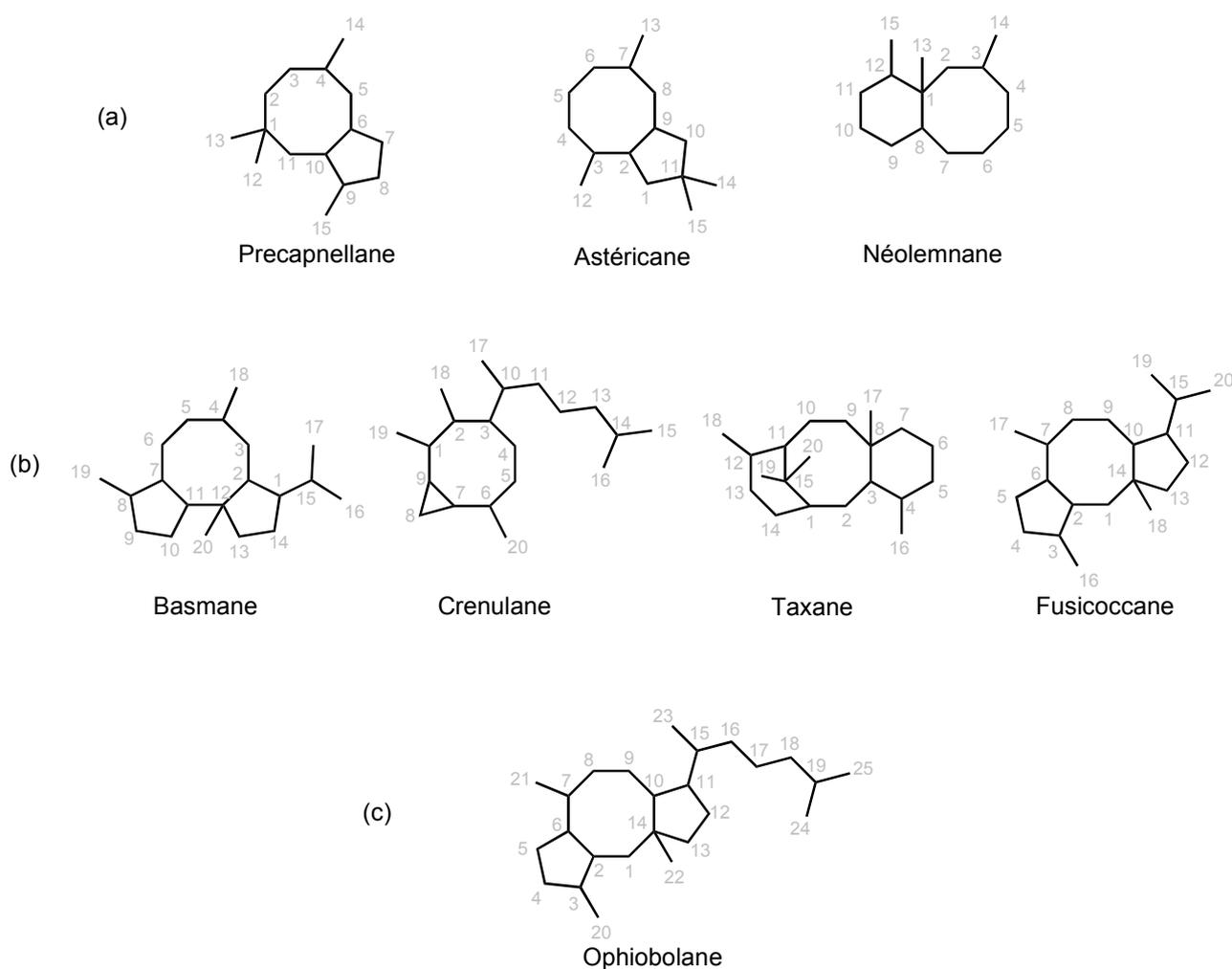


Figure 18 : Sesquiterpénoïdes (a), diterpénoïdes (b) et sesterterpénoïdes (c).

Les sesquiterpénoïdes precapnelladiène (**I-143**),⁷⁵ (+)-astéricanolide (**I-144**),⁷⁶ et l'acétate de néolemnanyle (**I-145**)⁷⁷ ont été isolés à partir d'espèces marines (Figure 19).

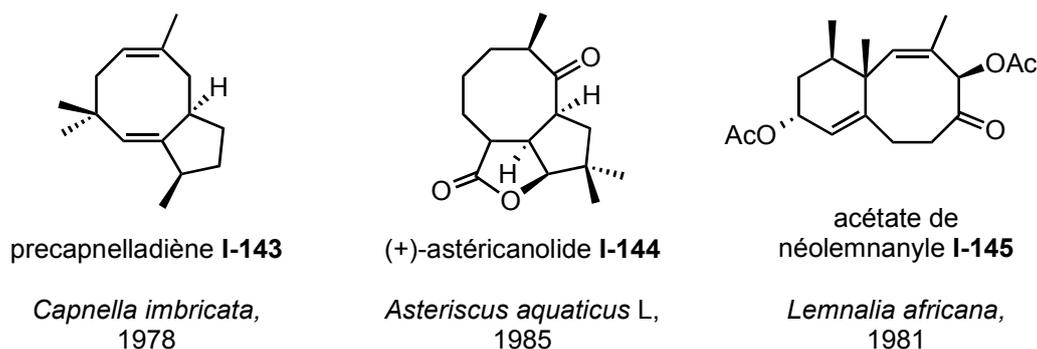


Figure 19 : Exemples de produits naturels avec une structure sesquiterpénoïde.

Les diterpénoïdes représentent la classe de terpènes avec le plus d'exemples de cyclooctanoïdes (Figure 21). Le 7,8-époxy-4-basmen-6-one (**I-146**)⁷⁸ a été isolé du tabac et l'acétoxycrenulide (**I-147**)⁷⁹ à partir d'une algue brésilienne. La structure des fusicocanes est largement répandue, un exemple est le (+)-époxydictymène (**I-148**).⁸⁰

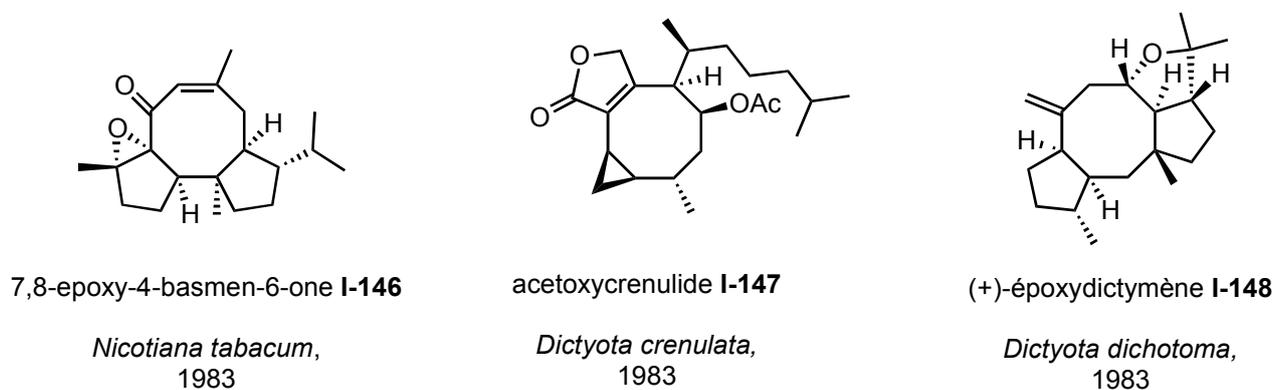


Figure 20 : Exemples de produits naturels appartenant à la classe des diterpénoïde.

Néanmoins les taxanes sont les exemples les plus étudiés : depuis l'isolation du taxol (**I-149**, Figure 21) par Wani *et al.* d'écorces de l'if pacifique *Taxus brevifolia* en 1971,⁸¹ il a été un sujet pour un grand nombre de chercheurs. Les travaux menant à la découverte des taxanes ont été entrepris pour trouver des nouveaux composés actifs contre les maladies cancéreuses. En effet, le taxol (**I-149**) et le taxotère (**I-150**) se sont révélés être des anticancéreux très puissants et ils sont utilisés actuellement pour le traitement des cancers du poumon, des seins et des ovaires. Néanmoins, son isolation de l'if pacifique restait problématique. D'une part, l'écorce ne renferme que 0.02 wt% de taxol et d'autre part la croissance de la plante est lente. À ce jour, il existe six synthèses totales du taxol (**I-149**),⁸² mais elles sont toutes très longues et ne peuvent pas fournir les quantités nécessaires. La synthèse de **I-149** et **I-150** en grande quantité a été facilitée en 1983, par la découverte de Poitier *et al.* que la 10-déacétylbaccatine (**I-151**) puisse être extrait en grande quantité des aiguilles de l'if européen, *Taxus baccata*.⁸³ Cette espèce pousse beaucoup plus rapidement que la précédente, et la récolte des aiguilles peut être réalisée sans l'abattage de l'arbre. Le composé **I-151** est ensuite transformé en **I-149** ou **I-150**.

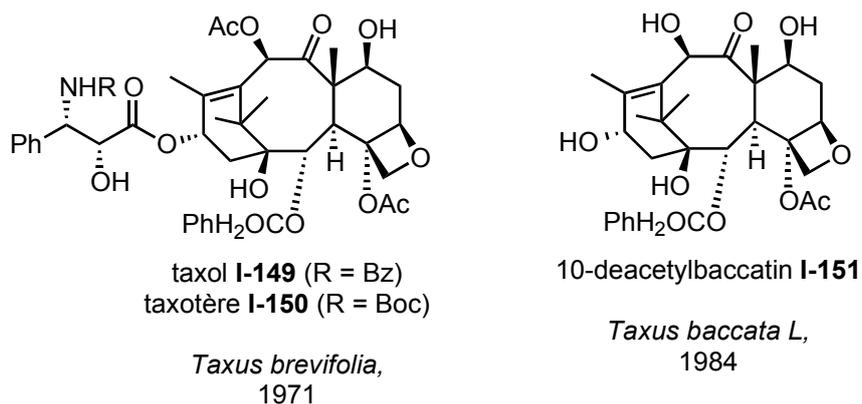


Figure 21 : Exemples des taxanes.

Les sesterterpénoïdes sont représentés par les ophiobolines et les céroplastoles, ces membres, comme le céroplastol I (**I-152**),⁸⁴ ont été isolés à partir de 1960 (Figure 22). Un autre exemple isolé un peu plus tard est l'ophioboline J (**I-153**).⁸⁵

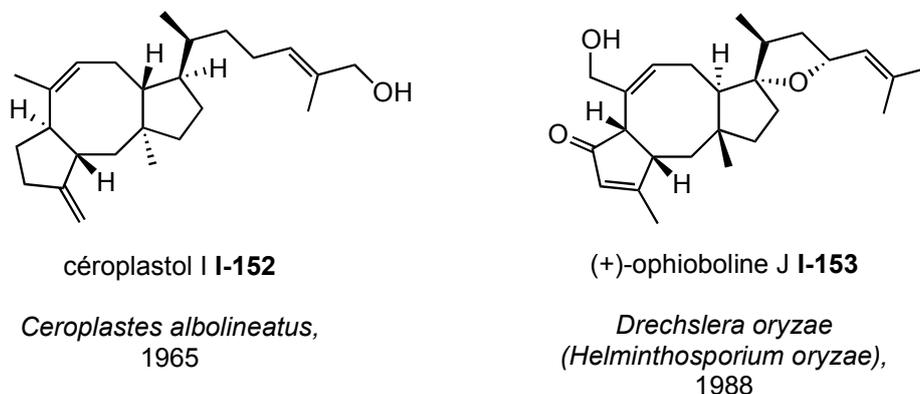


Figure 22 : Exemples de produits naturels avec une structure sesterterpénoïde.

Tous récemment, plusieurs cyclooctanoïdes de la catégorie des triterpènes (C30) ont été isolés par Sun *et al.* (Figure 23). La micrandilactone A (**I-154**)⁸⁶ et l'henridilactone A (**I-155**)⁸⁷ possèdent un châssis moléculaire nouveau, avec des cycles oxygénés condensés sur une base carbonée tricyclique 7-8-5.

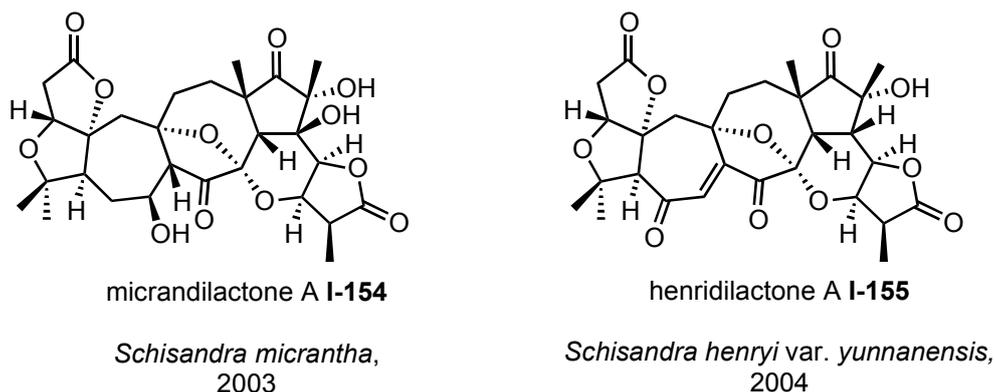


Figure 23 : Exemples de produits naturels avec une structure triterpénoïde.

1.2.1.2 Lignanes et pigments

Les lignanes sont – comme les terpènes – une famille de produits naturels, mais leur structure possède deux sous-unités de forme phénylpropanoïde (C₆-C₃, Figure 24a). De nombreuses structures de type lignane existent, par exemples les dibenzylbutanes (Figure 24b) et les arylnaphthalènes (Figure 24c). Les sous-unités peuvent aussi être combinées de façon à former des cyclooctanoïdes, appelés dibenzocyclooctadiène (Figure 24d).⁸⁸ Deux exemples sont la (-)-stéganone (**I-156**),⁸⁹ et le (+)-isoschizandrine (**I-157**),⁹⁰ Figure 25).

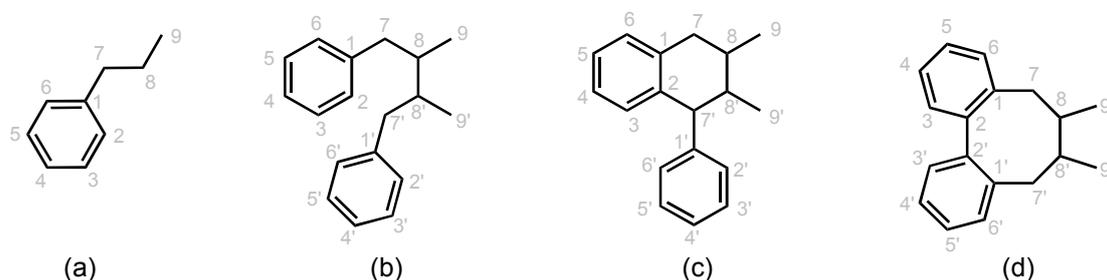


Figure 24 : Monomère phénylpropane (a) et trois exemples de lignanes.

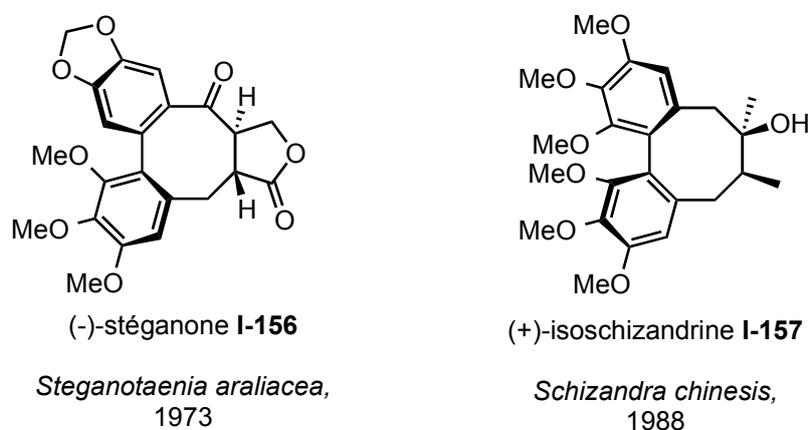
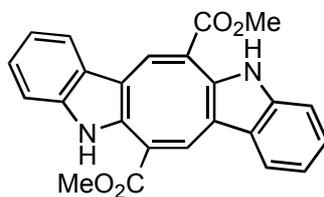


Figure 25 : Exemples de produits naturels de la famille des lignanes.

Finalement, la caulerpine, qui est un pigment végétal de couleur rouge, présente également une structure cyclooctanoïde (**I-158**, Figure 26). Il s'agit d'un composé insaturé avec deux sous-unités indolique. À ce jour, **I-158** est le seul pigment isolé des algues du genre *Caulerpa* avec un cycle à huit chaînons.⁹¹



caulerpine **I-158**

Caulerpa racemosa,
1970

Figure 26 : Pigment cyclooctanoïde isolé.

1.2.2 Efforts synthétiques menant aux cyclooctanoïdes^{72,73}

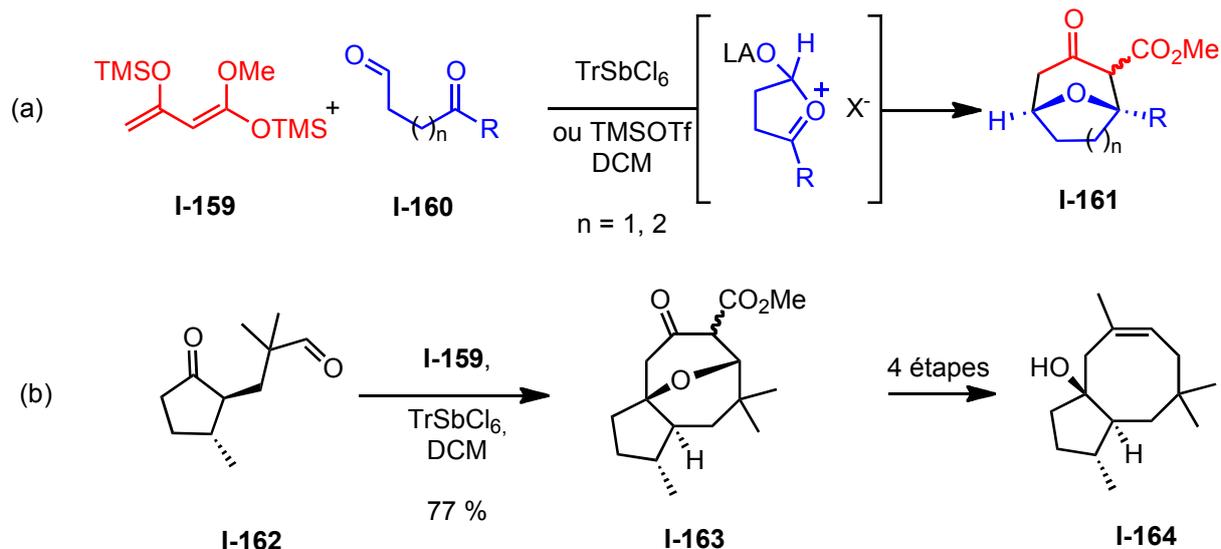
L'augmentation du nombre de produits naturels bioactifs connus possédants un châssis moléculaire avec un cycle à huit carbones a été accompagnée d'un intérêt croissant pour la synthèse de cyclooctanoïdes. Les méthodes utilisées afin de réaliser des cycles à huit chaînons peuvent être répertoriées de la manière suivante :

- Cyclisations cationiques (ou catalysées par un acide de Lewis)
- Cyclisations anioniques (réactions d'aldol, Claisen, Michael, ect.)
- Cyclisations par couplages de carbonyles (Pinacol, McMurry, etc.)
- Cyclisations radicalaires ($\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$, Sml_2 , etc.)
- Cyclisations catalysées par des métaux (Ru, Pd, Co, Mn etc.)⁹²
- Cycloadditions
- Fragmentations de cycles
- Extensions de cycles
- Électrocyclisations à huit électrons π

Le volume des travaux menés sur ce sujet étant très important, nous ne détaillerons que quelques approches donnant un aperçu des méthodes existantes. La méthode en rapport avec cette thèse est l'électrocyclisation à huit électrons π , elle sera discutée avec d'avantage d'attention dans un sous-chapitre autonome (sous-chapitre 1.2.3, page 49).

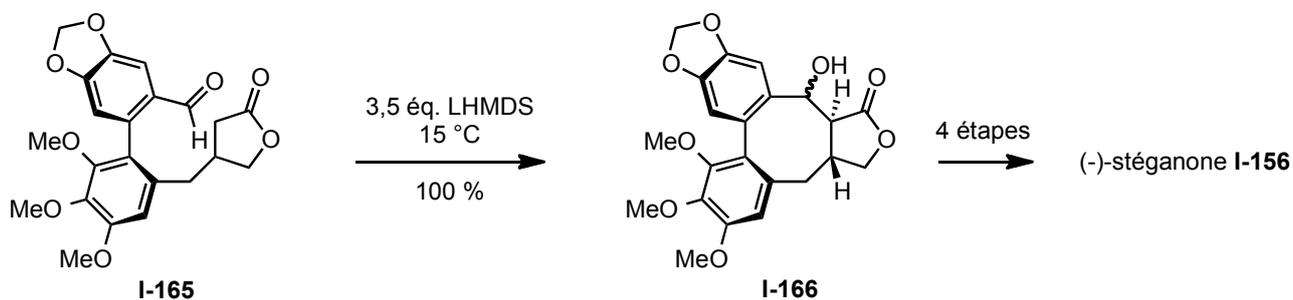
1.2.2.1 Cyclisations

Molander *et al.* ont développé une méthode générale pour accéder aux cycles à sept ou huit chaînons. Catalysé par un acide de Lewis, un ion oxonium est formé à partir de **I-160** et est ensuite attaqué par le nucléophile **I-159** (Schéma 35a).⁹³ Cette méthode a ensuite été appliquée à la synthèse du sesquiterpène (+)-dactylol **I-164** (Schéma 35b).⁹⁴



Sch\u00e9ma 35 : Cyclisations cationiques selon Molander *et al.*

Brown *et al.* ont montr\u00e9 que la synth\u00e8se de lignanes est possible par une r\u00e9action d'aldolisation.⁹⁵ Ainsi, le pr\u00e9curseur **I-166** de la (-)-st\u00e9ganone (**I-156**) a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un excellent rendement (Sch\u00e9ma 36). La m\u00eame \u00e9quipe a aussi acc\u00e9d\u00e9 aux lignanes par condensation de Claisen.⁹⁶



Sch\u00e9ma 36 : Acc\u00e8s au lignane (-)-st\u00e9ganone *via* aldolisation.

Diverses m\u00e9thodes de couplages de carbonyles ont \u00e9t\u00e9 employ\u00e9es. Un exemple est le couplage pinacolique, utilis\u00e9 pour avoir acc\u00e8s au ch\u00e2ssis tricyclique 6-8-6 du taxane **I-168** (Sch\u00e9ma 37a).⁹⁷ Nicolaou *et al.* ont adopt\u00e9 la variante de McMurry pour obtenir le cycle \u00e0 huit cha\u00eenes **I-170** (Sch\u00e9ma 37b) lors de la synth\u00e8se totale du taxol (**I-149**).⁹⁸

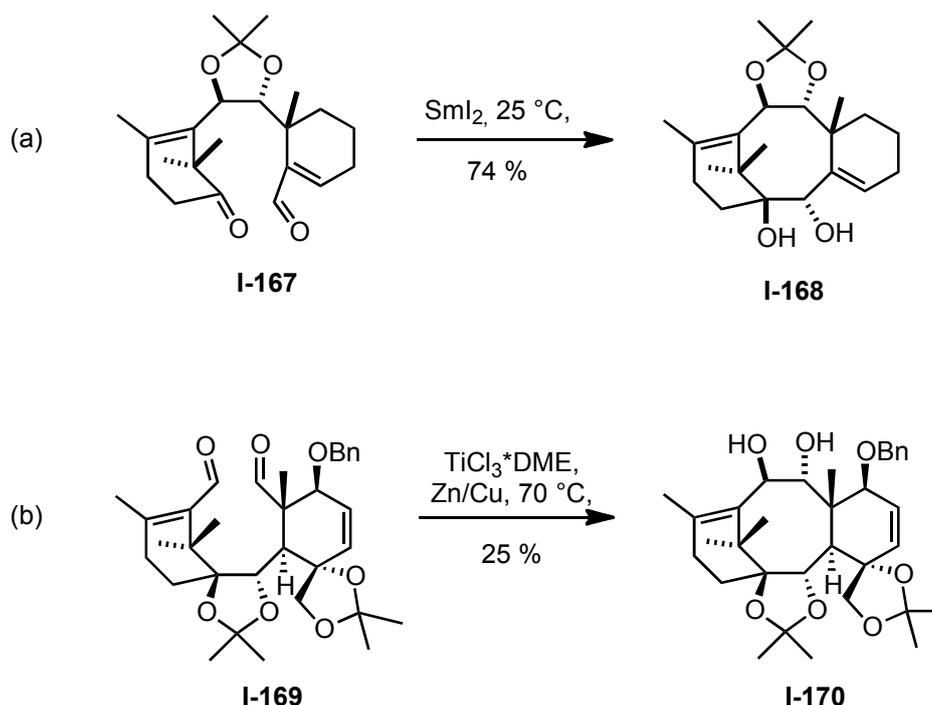


Schéma 37 : Couplage pinacolique (a) et variante de McMurry (b).

Une méthode douce de chimie radicalaire est l'utilisation de l'iodure de samarium. Il peut être utilisé comme agent de réduction ou de couplage.⁹⁹ Molander *et al.* ont développé une méthode de cyclisation radicalaire menant aux cyclooctanoïdes : divers 8-nonène-2-ones **I-171** ont été transformés en composés cycliques **I-172** *via* une attaque 8-*endo* (Schéma 38a).¹⁰⁰ Plus tard, ces mêmes auteurs ont utilisé cette méthode pour la synthèse totale de l'(+) -isoschizandrine **I-157** (Schéma 38b).¹⁰¹

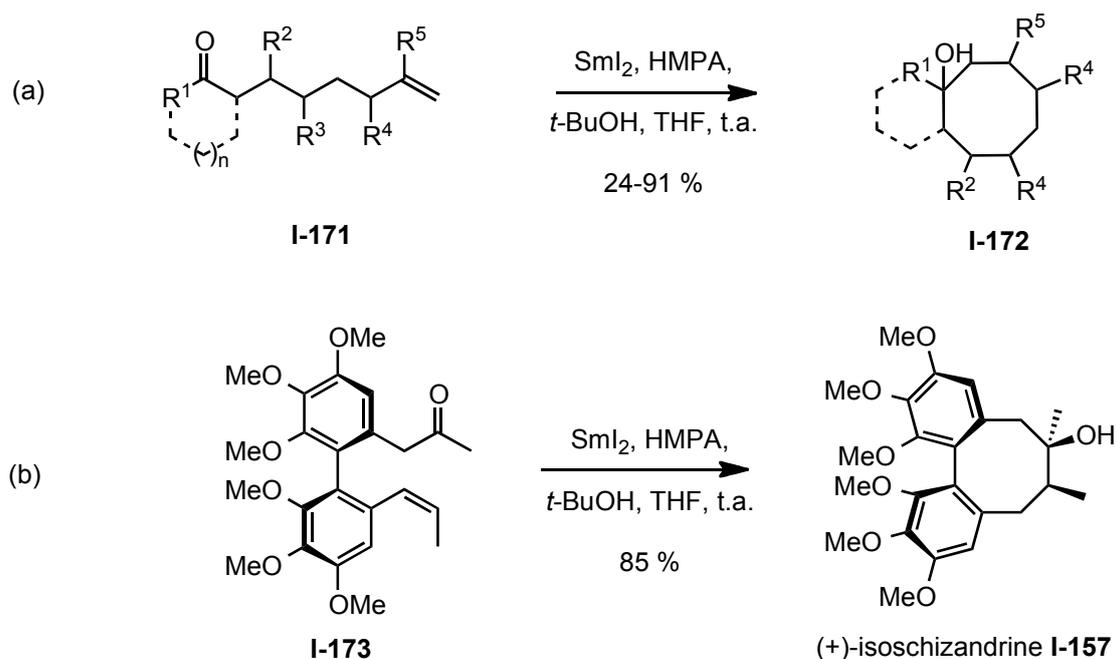


Schéma 38 : Synthèses employant le SmI_2 .

L'emploi de la métathèse d'oléfines est une méthode de choix pour la synthèse de cycles de taille moyenne. Juste après le développement du catalyseur de première génération, Grubbs *et al.* ont aussi testé son application à des cycles à huit chaînons et ont accédé aux cyclooctanoïdes **I-175** et **I-177** avec de bons rendements (Schéma 39a et 39b).¹⁰² L. Yet a discuté cette méthode en détail dans sa revue,⁹² et a démontré son utilisation sur des systèmes cyclooctanoïdes carbonés ou hétérocycliques. Récemment, Srikrishna *et al.* ont obtenu le cyclooctène **I-179** à partir du diène **I-178** par une métathèse de fermeture de cycle, étape clé lors de leurs synthèse du composé tricyclique de type basmane **I-180**. (Schéma 39c).¹⁰³

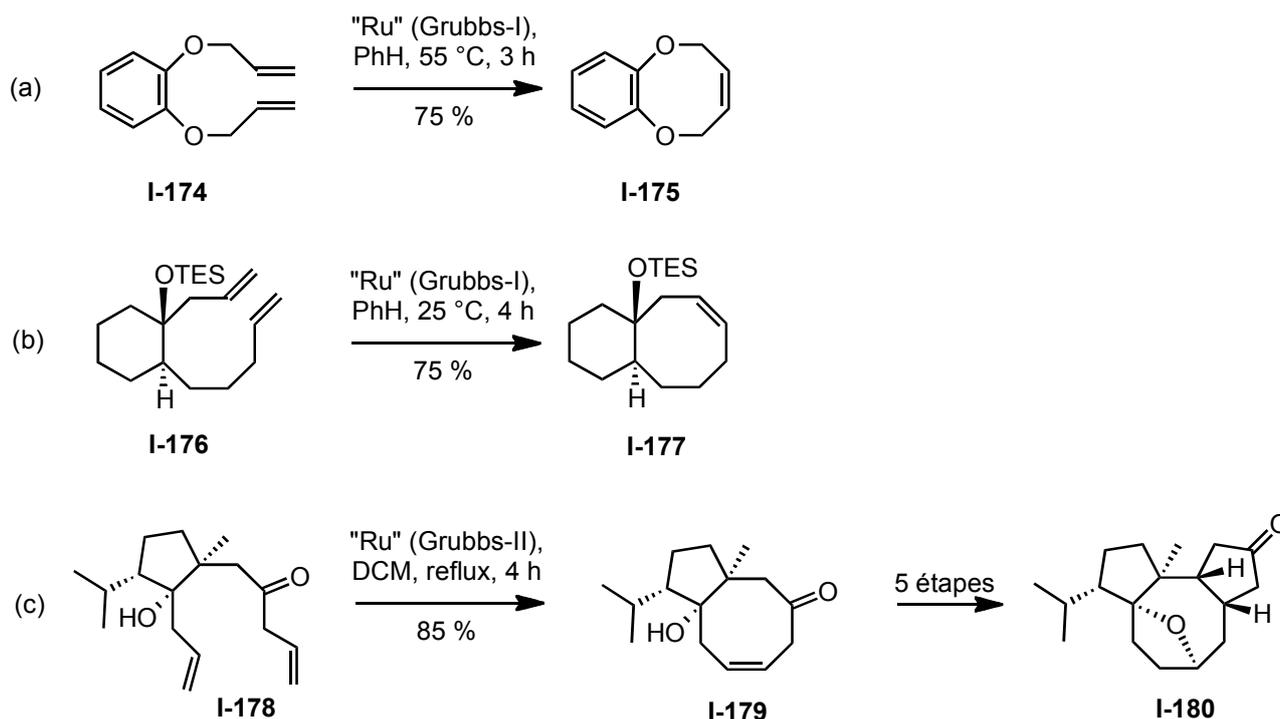


Schéma 39 : Exemples de métathèse d'oléfines.

1.2.2.2 Cycloadditions

Les cycloadditions peuvent avoir lieu thermiquement, photochimiquement ou catalysé 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.*¹⁰⁴ Les autres méthodes sont résumées dans les revues de Petasis⁷² et Mehta⁷³. À titre d'exemple, quelques types de cycloadditions vont être décrites par la suite.

La cycloaddition [4+2] – ou réaction de Diels-Alder – a été étudiée de manière approfondie pour former les trois cycles condensés 6-8-6 des taxanes. En version thermique, Shea *et al.* ont réussi la synthèse des tricycles **I-182a** et **I-182b** (Schéma 40a).¹⁰⁵ Les conditions de cette réaction peuvent être adoucies radicalement en employant des acides de Lewis (Schéma 40b).¹⁰⁶

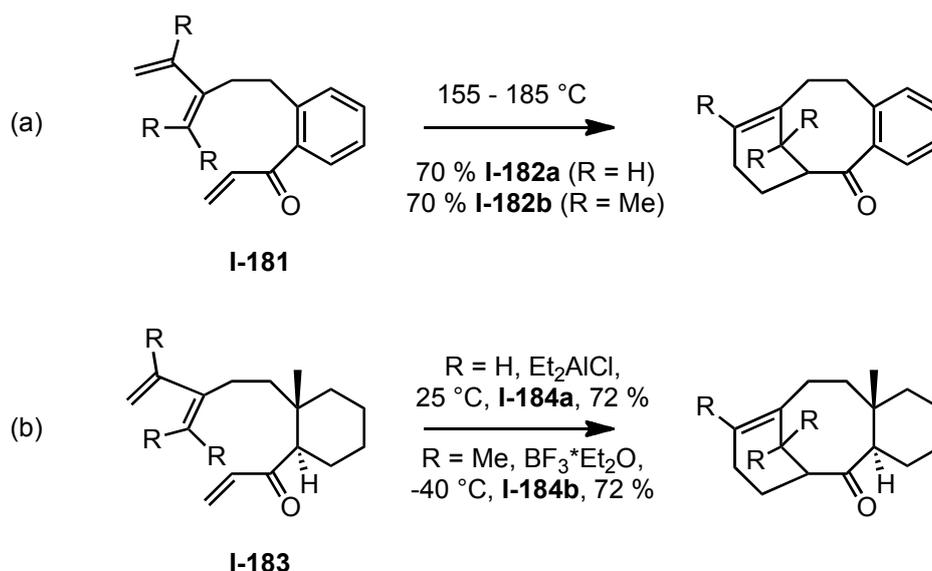


Schéma 40 : Réactions de Diels-Alder menant aux taxanes **I-182** et **I-184**.

Un exemple intéressant de cycloaddition [4+4] photochimique a été illustré par le groupe de J. Kobayashi. L'altéramide **A** (**I-185**), isolé d'une bactérie de l'espèce *Alteromonas* associée à l'éponge *Ealhhondria okadai*, a été transformé quantitativement en cyclooctanoïde **I-186** (Schéma 41a).¹⁰⁷ Toutefois, la plupart des représentants de la cycloaddition [4+4] ont été catalysés par le nickel ou le fer. Un exemple était l'accès au bicyclic **I-188** par le groupe de Wender dans le cadre de leurs études menant aux systèmes tricycliques 5-8-5 des ophiobolines (Schéma 41b).¹⁰⁸

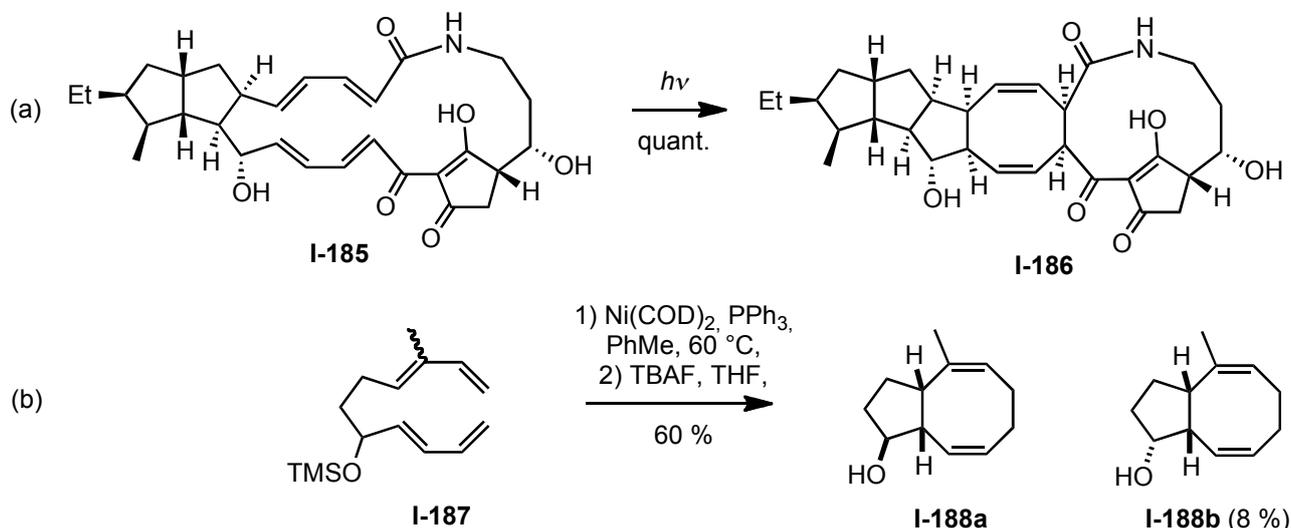


Schéma 41 : Cycloaddition [4+4] photochimique (a) et catalysée au Nickel (b).

Récemment, une cycloaddition [4+2+2] catalysée au cobalt a été étudiée comme méthode d'accès aux cyclootatriènes **I-192** (Schéma 42).¹⁰⁹ En présence d'alcyne **I-190**, le diène **I-189** peut réagir soit avec un équivalent d'alcyne selon une cycloaddition [4+2] de Diels-Alder pour donner les sous-produits **I-193**, soit avec deux équivalents d'alcyne selon une cycloaddition [4+2+2]. Le choix du catalyseur au cobalt et l'utilisation de fer comme co-catalyseur a permis de privilégier les cyclooctanoïdes **I-192** et de les obtenir avec de bons rendements.

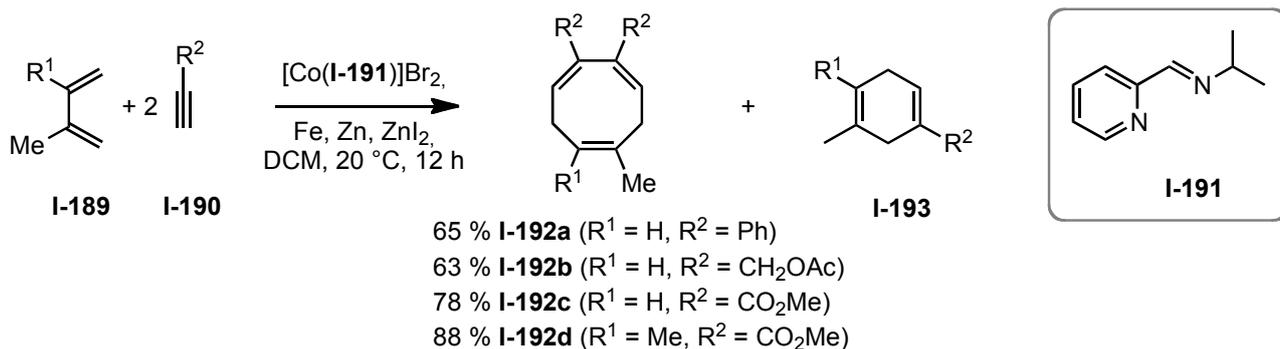


Schéma 42 : Synthèse de cyclooctatriènes par cycloaddition [4+2+2] selon Hilt *et al.*

1.2.2.3 Fragmentations de cycles

Dans l'approche de fragmentation de cycles, le cyclooctanoïde est déjà formé lors d'une étape précédente, mais encore masqué par un système bicyclique. En déconnectant le pont du bicyclic, le cyclooctanoïde est ensuite libéré. Ces fragmentations sont principalement possibles à partir de bicyclo[3.3.0]octanes, bicyclo[3.3.1]nonanes, bicyclo[4.2.0]octanes, bicyclo[4.2.1]nonanes, bicyclo[5.1.0]octanes, ou bicyclo[5.1.1]nonanes (Schéma 43).

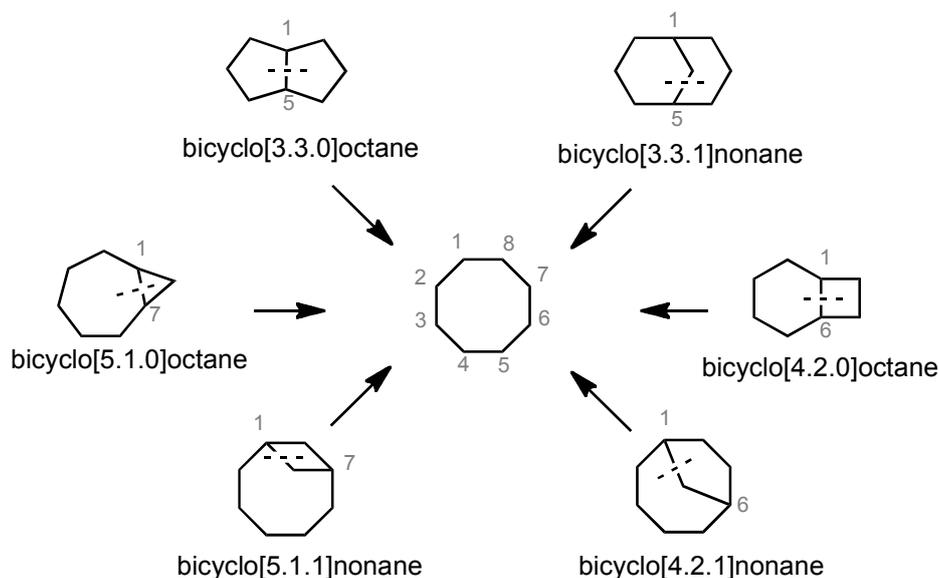


Schéma 43 : Possibilités pour les fragmentations de cycles.

Les diverses méthodes et un grand nombre d'exemples ont été traités dans les revues de Mehta et Petasis.^{72,73} À titre d'exemple citons l'emploi élégant de la réaction de De Mayo¹¹⁰ par l'équipe d'Oppolzer. Une cycloaddition [2+2] photoinduite de **I-194** a mené au polycycle **I-195**. Une hydrolyse basique suivie d'une retroaldolisation a alors libéré le cyclooctanoïde **I-196** (Schéma 44).¹¹¹

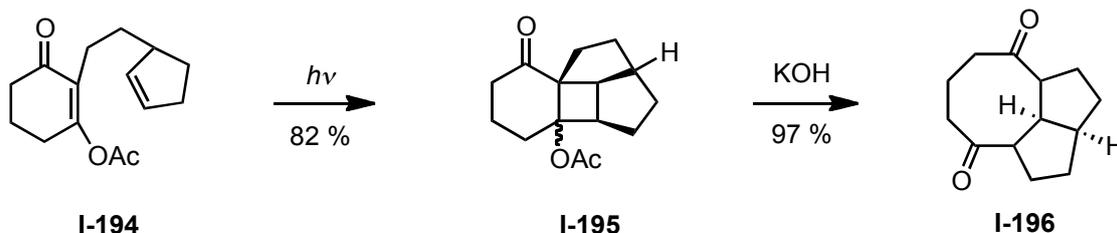


Schéma 44 : Réaction de De Mayo *via* un bicyclo[4.2.0]octane selon Oppolzer *et al.*

1.2.2.4 Extensions de cycles

Comme pour les fragmentations, un vaste nombre de possibilités d'extensions de cycles existent.^{112,72} Un, deux, trois ou quatre nouveaux carbones peuvent être inclus dans un cycle de plus petite taille pour former un cycle à huit chaînons (Schéma 45).

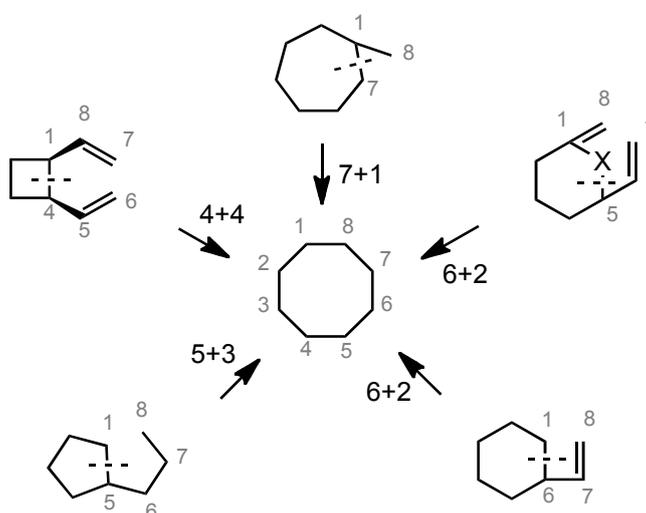


Schéma 45 : Possibilités pour les extensions de cycles.

Très souvent des variantes des réactions sigmatropiques sont utilisées pour élargir des cycles. Ainsi, l'équipe de Paquette a étudié le réarrangement de Claisen lors des travaux liés aux diterpènes de type basmane.¹¹³ La lactone **I-197** a été traitée avec le réactif de Tebbe pour obtenir l'éther énolique **I-198**. Le réarrangement [3,3] sigmatropique a ensuite donné accès au cyclooctanoïde **I-199** (Schéma 46).

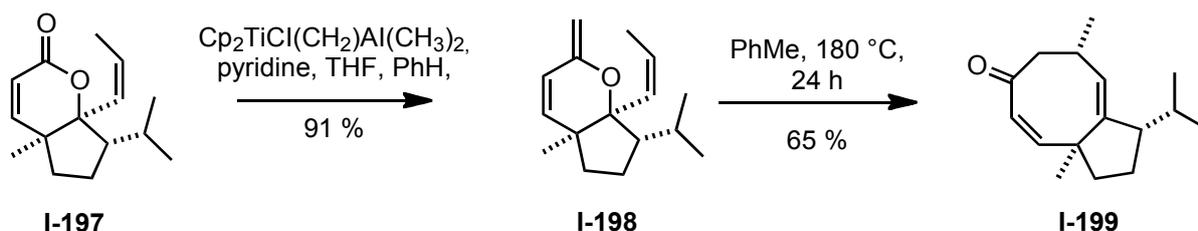


Schéma 46 : Extension de cycles par Paquette *et al.*

1.2.3 Electrocyclisations à huit électrons π

1.2.3.1 Les réactions péricycliques et l'électrocyclisation

Les premiers travaux concernant les réactions péricycliques ont été réalisés dans les années 1960 par Woodward et Hoffmann.¹¹⁴ Ils sont basés sur la théorie des orbitales moléculaires de Hückel et ses concepts de symétrie, superpositions, liaisons et fonctions d'ondes. Pour faciliter leur approche, il faut faire un rappel de quelques notions fondamentales :

- Chaque orbitale atomique a deux phases, une où la fonction d'ondes a un signe positif et une où la fonction d'ondes a un signe négatif.
- Pour former une combinaison liante de deux orbitales atomiques, deux parties avec le même signe doivent être en contact, cela veut dire par exemple que la partie positive d'une orbitale doit être mise en contact avec la partie positive d'une autre orbitale. Si les parties en contact sont de signe opposé, une partie positive et une négative, il s'agit d'une combinaison non liante, et elle est habituellement marquée avec une étoile pour des raisons de clarté (Figure 27).
- La combinaison de n orbitales atomiques mène à n orbitales moléculaires, la moitié étant des combinaisons liantes et l'autre moitié non liantes. Les électrons occupant les orbitales moléculaires sont placés dans les orbitales moléculaires liantes.
- Dans la théorie de Hückel, les liaisons σ sont ignorées et seules les liaisons π sont prises en compte.

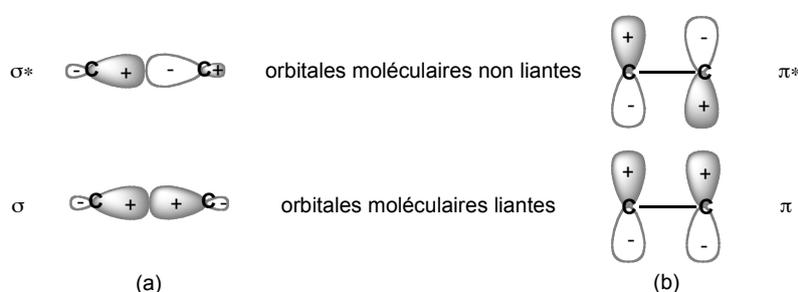


Figure 27 : Les orbitales moléculaires d'une liaison σ (a) et d'une liaison π (b).

Ils existent trois types de réactions péricycliques : les cycloadditions sont définies comme un processus où au minimum deux molécules insaturées se combinent pour former un adduit cyclique avec deux nouvelles liaisons σ .¹¹⁵ Les réactions sigmatropiques sont définies comme un processus où une liaison σ migre dans une molécule.¹¹⁶ Seulement le troisième type, les électrocyclisations, sera discuté en détail dans ce sous-chapitre.¹¹⁷

Les électrocyclisations sont définies comme un processus formant une nouvelle liaison σ entre les extrémités d'un système linéaire en réduisant le nombre total de liaisons insaturées par une. En conséquence, la fin de l'électrocyclisation d'un système à n électrons π , $n-2$ électrons π sont retenus (Figure 28).

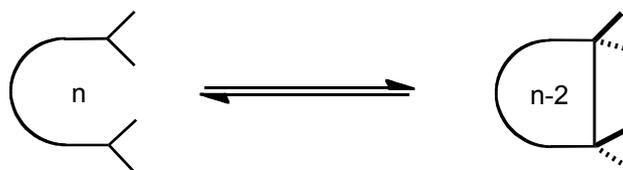


Figure 28 : Electrocyclisation d'un système à n électrons π .

Pour que la nouvelle liaison σ puisse être formée, les orbitales π terminales doivent se transformer en orbitales σ en se tournant l'une vers l'autre. Ce processus peut avoir lieu de deux façons : conrotatoire et disrotatoire (Figure 29).

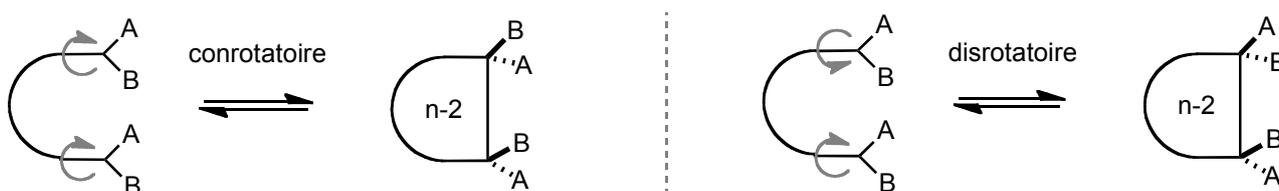


Figure 29 : Cyclisations de type conrotatoire et disrotatoire.

Selon les règles de Woodward-Hoffmann, seulement une de ces deux façons est permise dans l'état de base. Pour illustrer ceci, les exemples du butadiène et de l'hexatriène sont utilisés (Figure 30).

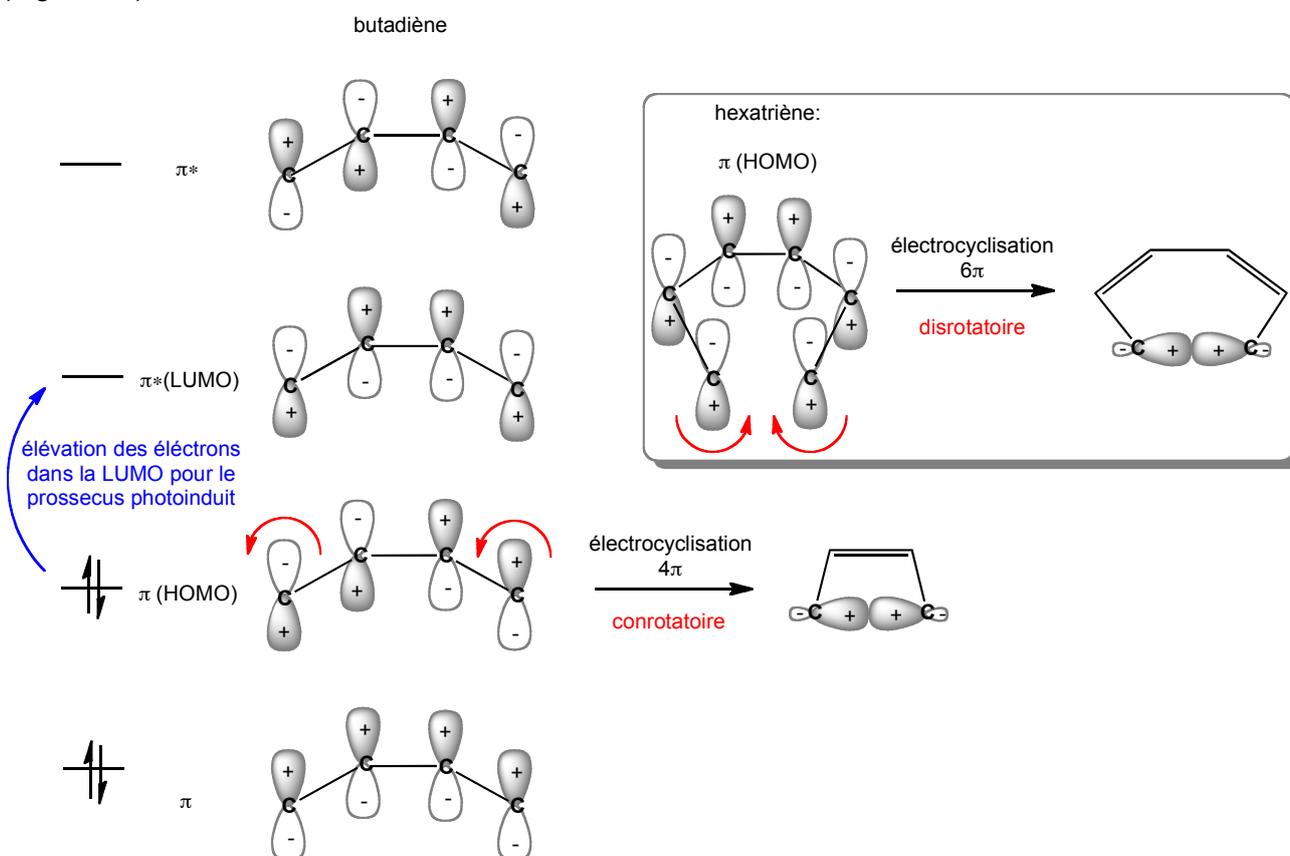


Figure 30 : Cyclisation conrotatoire du butadiène et disrotatoire de l'hexatriène.

Afin de déterminer dans quelle mode l'électrocyclisation doit avoir lieu, il faut regarder l'orbitale moléculaire HOMO, dont les orbitales π terminales sont asymétriques dans le butadiène et symétrique dans l'hexatriène. Les phases avec le même signe doivent être en contact pour former la nouvelle liaison σ , en conséquence, le processus doit être conrotatoire dans le cas du butadiène et disrotatoire dans le cas de l'hexatriène. Ceci sont les modes dits « permis », et les autres modes de cyclisation sont « interdits ».

Si le processus a lieu dans l'état excité (photochimiquement), les électrons sont élevés dans la LUMO avant de subir l'électrocyclisation. Les symétries des orbitales terminales sont ainsi inversées et de même le mode permis de la réaction. La généralisation pour les systèmes insaturés mène au Tableau 1.

Tableau 1 : Cyclisations conrotatoires ou disrotatoires.

nombre d'électrons π	Δ	$h\nu$
4	conrotatoire	disrotatoire
6	disrotatoire	conrotatoire
8	conrotatoire	disrotatoire

Dans le cas de l'électrocyclisation à huit électrons π , le processus thermique est alors conrotatoire et le processus photochimique est disrotatoire. Il est important de préciser que si des substituants différents sont présents sur les extrémités, les deux modes peuvent avoir lieu de deux façons pour donner deux énantiomères. Souvent une façon est préférée à l'autre, il s'agit d'une forme de stéréosélectivité qui est appelée torquosélectivité selon Houk *et al.* Les effets stériques sont négligeables lors de l'ouverture conrotatoire du cyclobutène, alors que les effets électroniques sont décisifs : un substituant accepteur d'électrons va préférer une position Z dans le butadiène, mais un substituant donneur d'électrons va préférer une position E (Schéma 47a).¹¹⁸ Pour l'équilibre entre cyclooctatriène et octatétraène par contre, les effets électroniques sont négligables par rapport aux effets stériques qui emportent la décision du mode de cyclisation (Schéma 47b).¹¹⁹

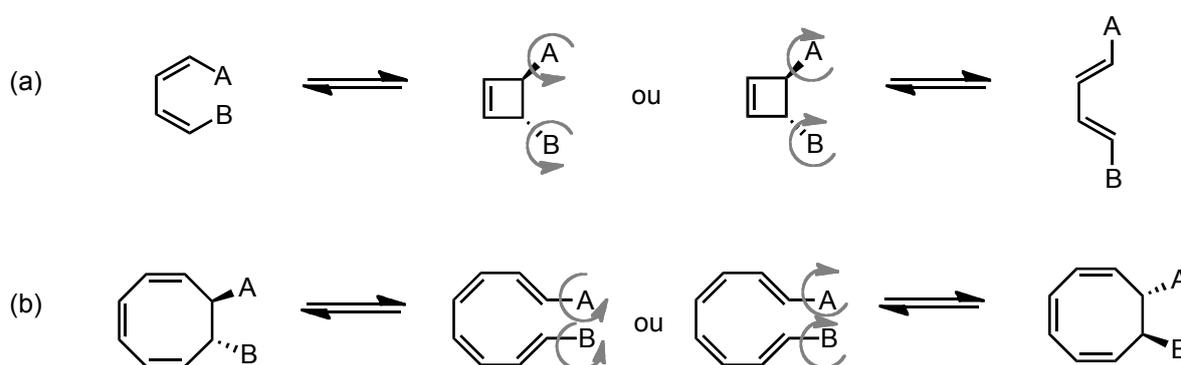


Schéma 47 : Deux modes d'électrocyclisation conrotatoire pour les processus à quatre et à huit électrons π .

1.2.3.2 Produits naturels et efforts synthétiques liés à l'électrocyclisation à huit électrons π

Ils n'existent pas beaucoup de synthèses de cyclooctanoïdes par une électrocyclisation à huit électrons π . Un facteur limitant est l'équilibre entre le cyclooctatriène et le produit de son électrocyclisation à six électrons π , étudié par les équipes de Cope et Huisgen.¹²⁰ En effet, l'électrocyclisation à huit électrons π a une faible énergie d'activation et a lieu à température basse (\leq t.a.), alors que l'électrocyclisation à six électrons π nécessite une température plus élevée (\geq t.a.). L'équilibre entre le cyclooctatriène ou le bicyclooctadiène dépend fortement de la température et des substituants du composé (Schéma 48).¹²¹

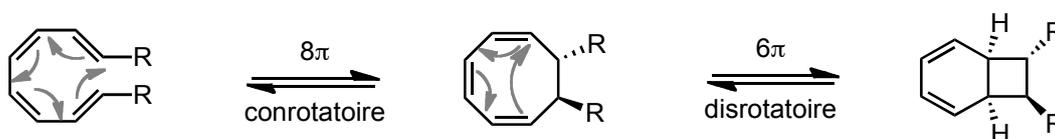


Schéma 48 : Équilibre entre cyclooctatriène et bicyclooctadiène.

En conséquence, la nature a des difficultés à produire des cyclooctatriènes stables. Le seul exemple est le 7-méthylcycloocta-1,3,5-triène (**I-201**), dont des traces ont été détectés dans l'algue brune *Cutleria multifida* par le groupe de Boland.¹²² Néanmoins, il a été démontré que ce composé n'est pas stable à une température de 50 °C. Il se transforme en bicyclo[4.2.0]octadiène (**I-202**) par une électrocyclisation à six électrons π ou en 7-méthylcycloocta-2,5,8-triène (**I-203**) par une réaction sigmatropique (Schéma 49).

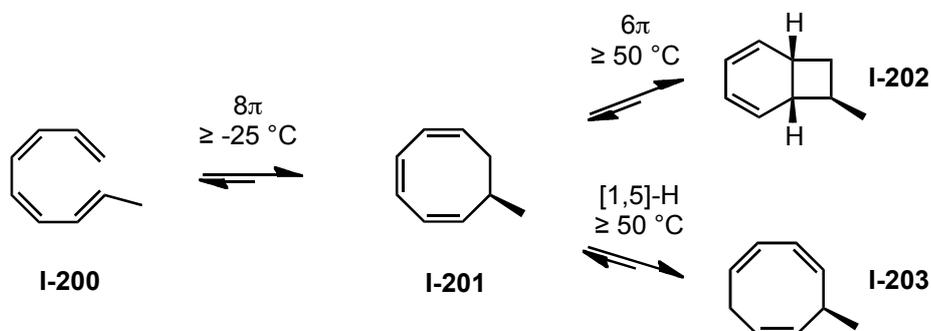
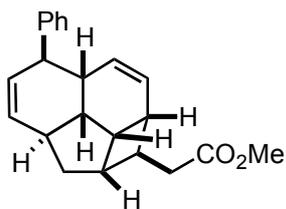
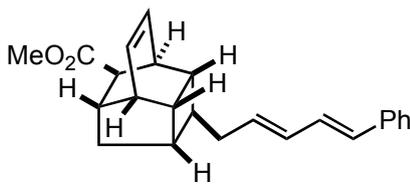


Schéma 49 : Équilibre entre le cyclooctatriène naturel **I-201** et le bicyclooctadiène **I-202**.

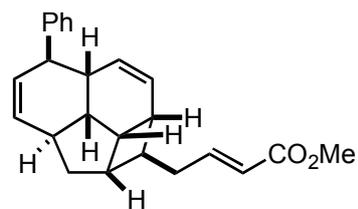
Quelques produits naturels issus d'une cascade réactionnelle composé d'une électrocyclisation à huit électrons π suivi d'une électrocyclisation à six électrons π ont été isolés et leurs biosynthèses étudiées (Figure 31)¹²³ : les acides endiandriques,¹²⁴ SNF4435 C et SNF4435 D,¹²⁵ les ocellapyrones A et B,¹²⁶ et les élysiapyrones A et B.¹²⁷ Des exemples de synthèses menant à des cyclooctatriènes par électrocyclisation à huit électrons π vont être présentés dans la suite.



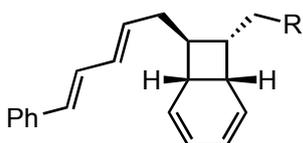
I-204
acide endiandrique A



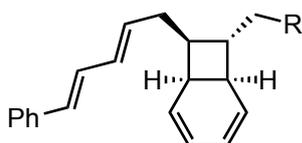
I-205
acide endiandrique C



I-206
acide endiandrique B



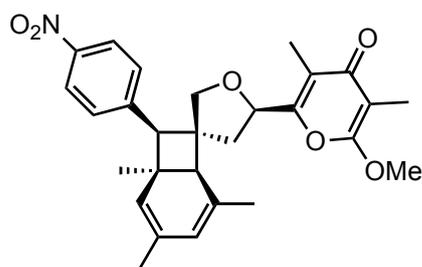
I-207, R = COOH
acide endiandrique D



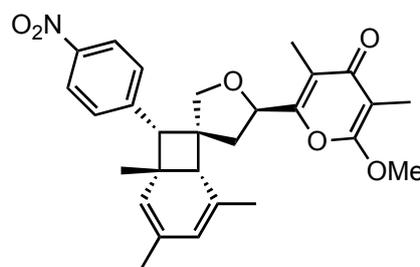
I-209, R = COOH
acide endiandrique E

I-208, R = (E)-CH=CH-COOH
acide endiandrique F

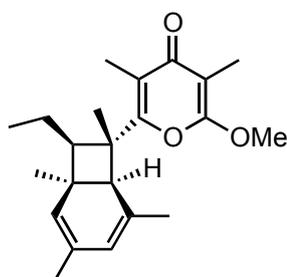
I-210, R = (E)-CH=CH-COOH
acide endiandrique G



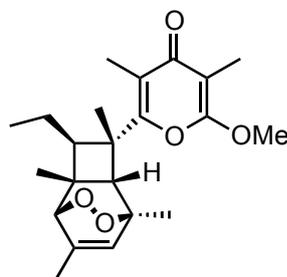
I-211
SNF4435C



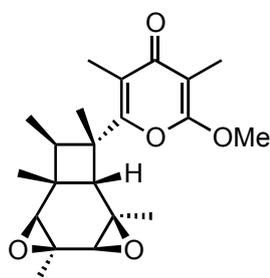
I-212
SNF4435D



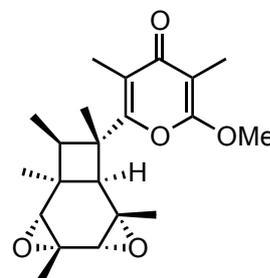
I-213
ocellapyrone A



I-214
ocellapyrone B



I-215
élysiapyrone A



I-216
élysiapyrone B

Figure 31 : Produits naturels issus de cascades $8\pi/6\pi$.

Lors des travaux sur les dérivés de la Vitamine D3, Okamura *et al.* ont découvert que le tétraène obtenu par la semi-hydrogénation de **I-217** a spontanément réagi selon une électrocyclisation au cyclooctatriène **I-218** (Schéma 50).¹²⁸

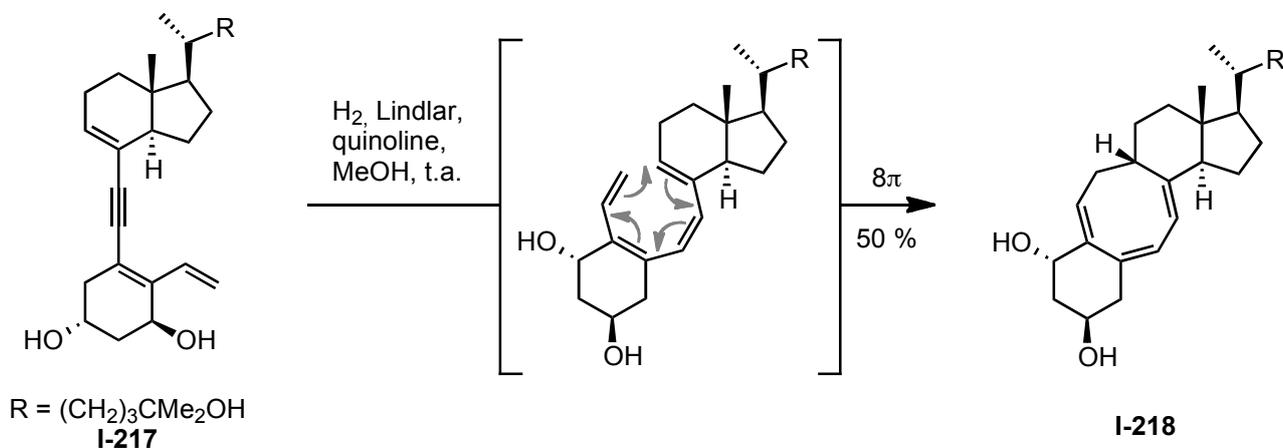


Schéma 50 : Tandem semi-hydrogénation/électrocyclisation 8 π .

Deux réactions tandems migration d'hydrogène/électrocyclisation à huit électrons π ont été rapportées assez récemment. Le premier exemple a été observé par l'équipe de Flynn. Une réaction tandem, migration d'hydrogène [1,7] suivi d'une réaction électrocyclique 8 π , a mené au cyclooctatriène **I-220** (Schéma 51a).¹²⁹ Un peu plus tard, Ma et Gu ont synthétisé une série de composés employant la réaction tandem, migration d'hydrogène [1,5] suivi d'une électrocyclisation 8 π , avec de bon rendements (48-97 %, Schéma 51b).¹³⁰

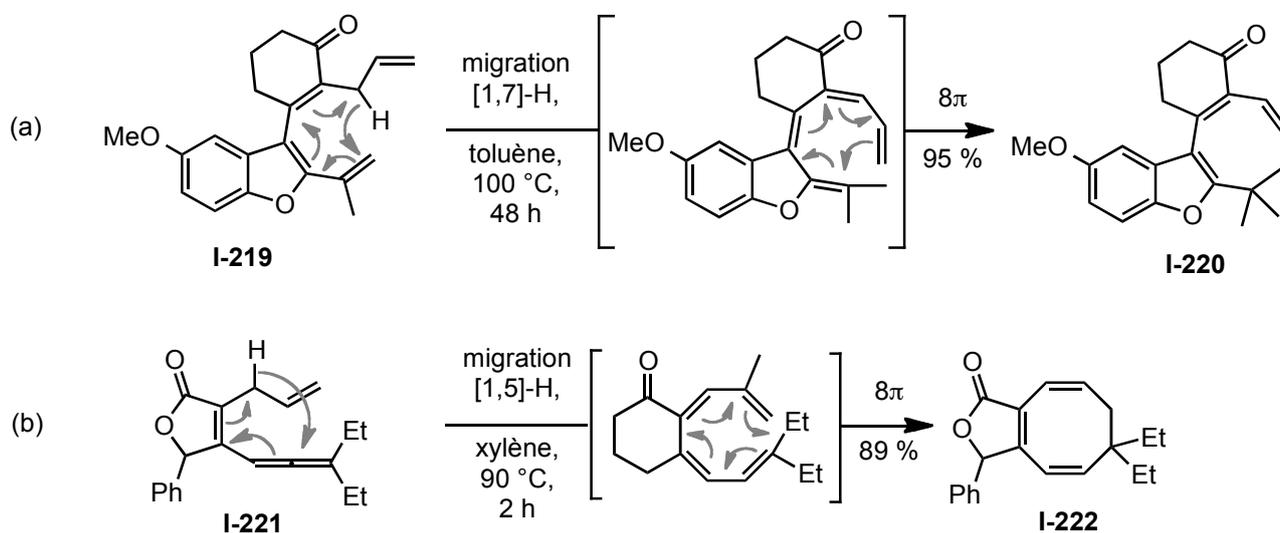


Schéma 51 : Réactions tandems, migration d'hydrogène/l'électrocyclisation 8 π .

Finalement, Magomedov *et al.* ont développé une méthode permettant de cycliser des cétones $\alpha,\beta,\alpha',\beta'$ -insaturées par une base et un acide de Lewis. Ils ont observé que dans le cas du composé **I-223**, la déprotonation en γ de la cétone avec de la triéthylamine – assistée par le MAD – a mené à un tétraène qui cyclise pour donner le cyclooctatriène **I-224** avec un excellent rendement (Schéma 52).¹³¹

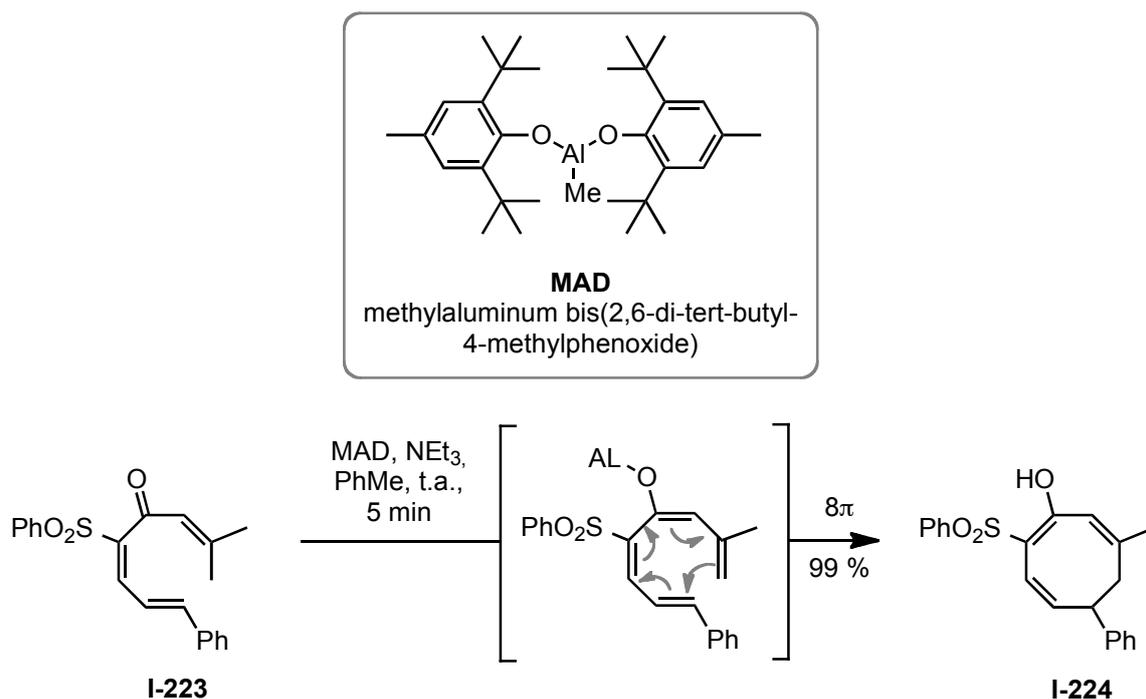


Schéma 52 : Accès au cyclooctatriènes selon Magomedov *et al.*

1.3 Travaux antérieurs du laboratoire

1.3.1 La cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*

Depuis plusieurs années, notre équipe s'intéresse à la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* dans le but d'élaborer des molécules complexes en partant de produits de départ relativement simples. Plus précisément, cette réaction est utilisée en cascade avec des réactions de couplages au palladium et des électrocyclisations.¹³² Les produits de départ usuellement utilisés sont les diols protégés de type **A** (Schéma 53). En présence d'un stannane **B**, il peut réagir selon une cascade cyclocarbopalladation 4-*exo-dig*/couplage de Stille pour former le diène **F**. En optimisant les conditions, la réaction concurrente de couplage de Stille directe menant au composé **E** n'a plus lieu. Selon le stannane choisi pour la réaction, une électrocyclisation à six électrons π ou à huit électrons π termine la cascade, et des composés de type **G** ou **H** peuvent être synthétisés.

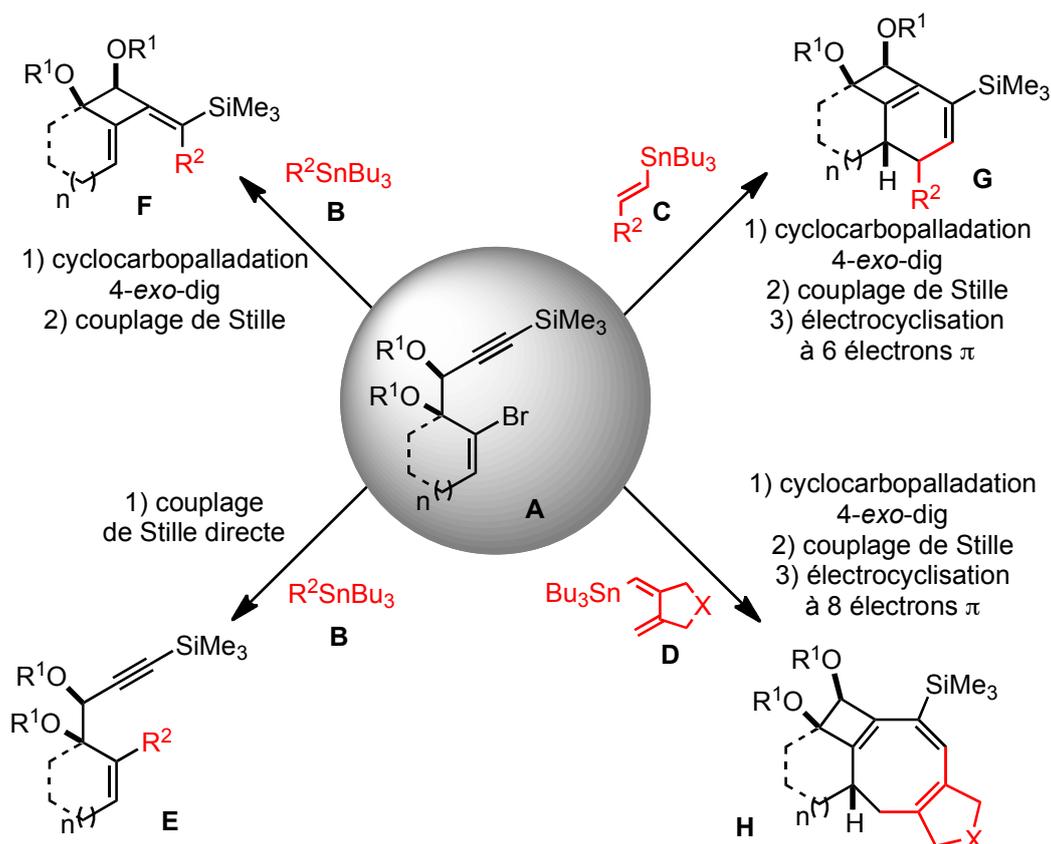
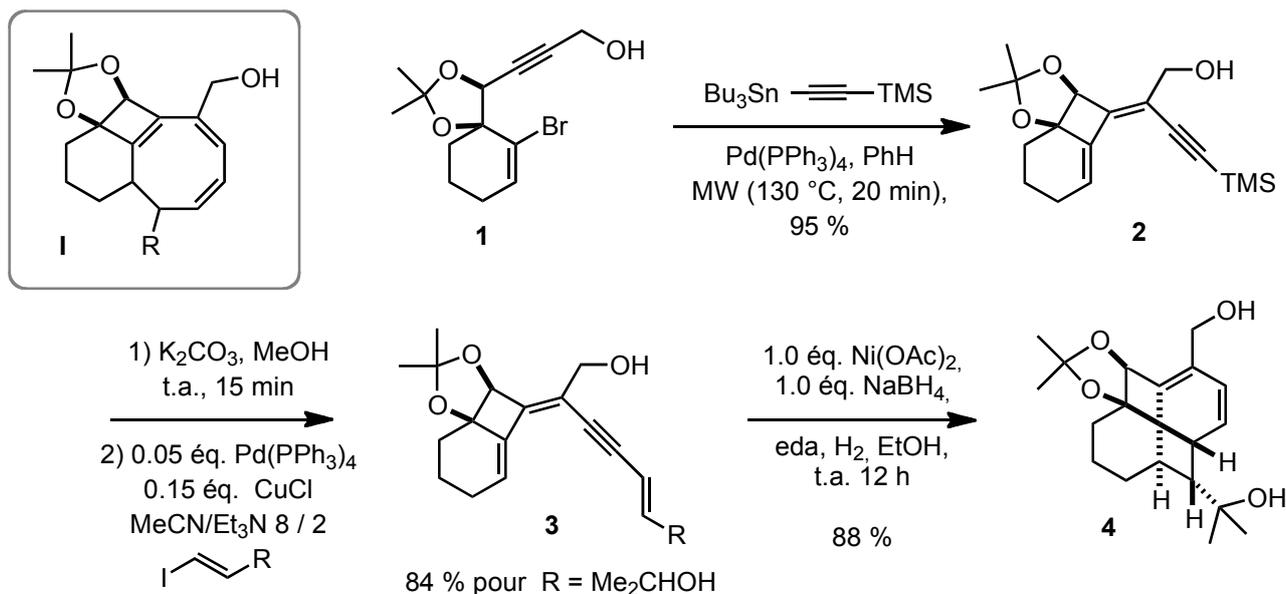
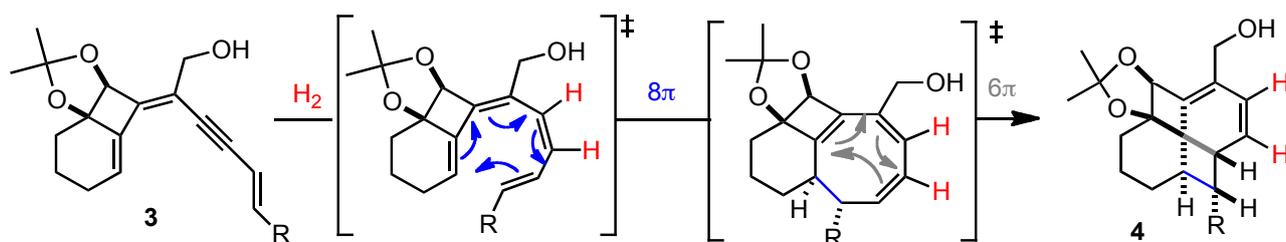


Schéma 53 : Travaux antérieurs du laboratoire.

1.3.2 Fenestranes et cyclooctatriènes

Les travaux de thèse de Catherine Hulot avaient pour but de trouver un nouvel accès à des structures cyclooctanoïdes de type I (Schéma 54).¹³³ Le triényne **3** a été synthétisé à partir de l'alcool propargylique **1** en se servant de la réaction tandem 4-*exo*-dig/Stille conçue auparavant. Ensuite, l'alcyne a été déprotégé, et après un couplage de type Sonogashira, le triényne **3** a été obtenu. Il a été réduit en tétraène par une semi-hydrogénation, en postulant que le cycle à huit chaînons allait se former. Cependant, le produit qui a été isolé s'est avéré être le [4.6.4.6]fenestradiène **4**.

En effet, une nouvelle cascade réactionnelle semi-hydrogénation/ $8\pi/6\pi$ a eu lieu, donnant accès au châssis moléculaire des fenestranes (Schéma 55). Ce processus *one-pot* permet d'accéder à des structures complexes et originales avec de très bons rendements.


Schéma 54 : Synthèse du [4.6.4.6]fenestradiène 4.

Schéma 55 : La cascade réactionnelle semi-hydrogénation/ 8π / 6π .

La nouvelle cascade a ensuite été étudiée dans les détails. Plusieurs [4.6.4.6]fenestradiènes **4** ont été synthétisés (Schéma 56, A). Lors de la purification des produits, il a été constaté qu'ils ne sont pas stables sur gel de silice. Néanmoins, les produits bruts isolés étant déjà très propres, et la pureté n'a pas été un obstacle. De plus, les fenestradiènes peuvent être stabilisés par oxydation avec du *m*-CPBA. La double liaison en tête de pont est alors époxydée et l'époxyde s'ouvre grâce à une attaque de l'alcool du substituant R. Ainsi, divers [4.6.4.6]fenestrènes **6** ont été synthétisés avec de bons rendements (Schéma 56, C). Il est également possible de transformer thermiquement les fenestradiènes **4** en cyclooctatriènes **5** (Schéma 56, B). Finalement, lorsque la semi-hydrogénation est réalisée à 70 °C au lieu de température ambiante, le cyclooctatriène **5** est obtenu directement (Schéma 56, D).

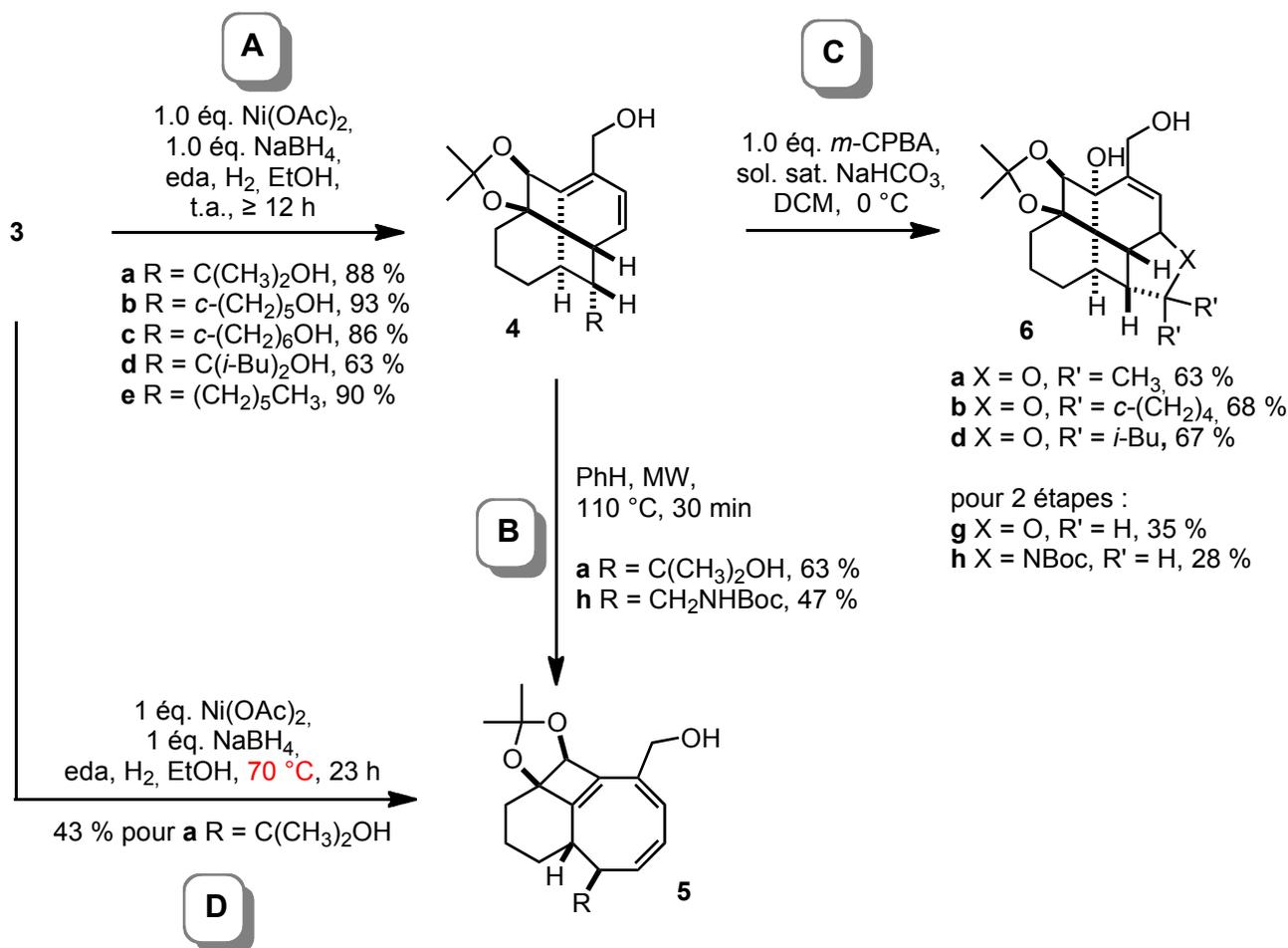


Schéma 56 : Résultats pour les fenestranes et cyclooctatriènes.

En effet, l'équilibre entre le fenestradien **4** et le cyclooctatriène **5** représente l'équilibre entre les électrocyclisations à huit électrons π et à six électrons π , décrit auparavant. Lors de la semi-hydrogénation, le tétraène **J** est formé et subit ensuite une électrocyclisation à huit électrons π (Figure 32, en haut). Celle-ci peut avoir lieu avec une attaque au dessus ou au dessous par le « bras » diène et deux cyclooctatriènes peuvent être formés, **K** ou **M**. Il s'agit ici d'une torquoselectivité lors de l'électrocyclisation à huit électrons π conrotatoire. Les deux cyclooctatriènes peuvent alors réagir selon une électrocyclisation à six électrons π et former les fenestradienes **L** ou **N**.

Une étude théorique a alors été effectuée en collaboration avec P. R. Schreiner et S. Amiri de la Justus-Liebig Universität à Giessen (Figure 32, en bas). Les méthodes utilisées sont des méthodes *ab initio* et DFT.¹³⁴ Ces travaux ont confirmé les résultats expérimentaux observés. Le produit formé à température ambiante est le fenestradien **L** (**4**, avec -14.6 Kcal/mol), il s'agit du produit cinétique. Le produit thermodynamique est le cyclooctatriène **M** (**5**, avec -16.3 Kcal/mol) et il se forme seulement à une température plus élevée. Les deux produits sont formés avec une torquoselectivité opposée et en conséquence, la conformation des positions C3 et C16 est inversée pour **4** et **5**. Pour passer de **4** à **5**, une série d'électrocyclisations est nécessaire : retro- 6π , retro- 8π , puis 8π .

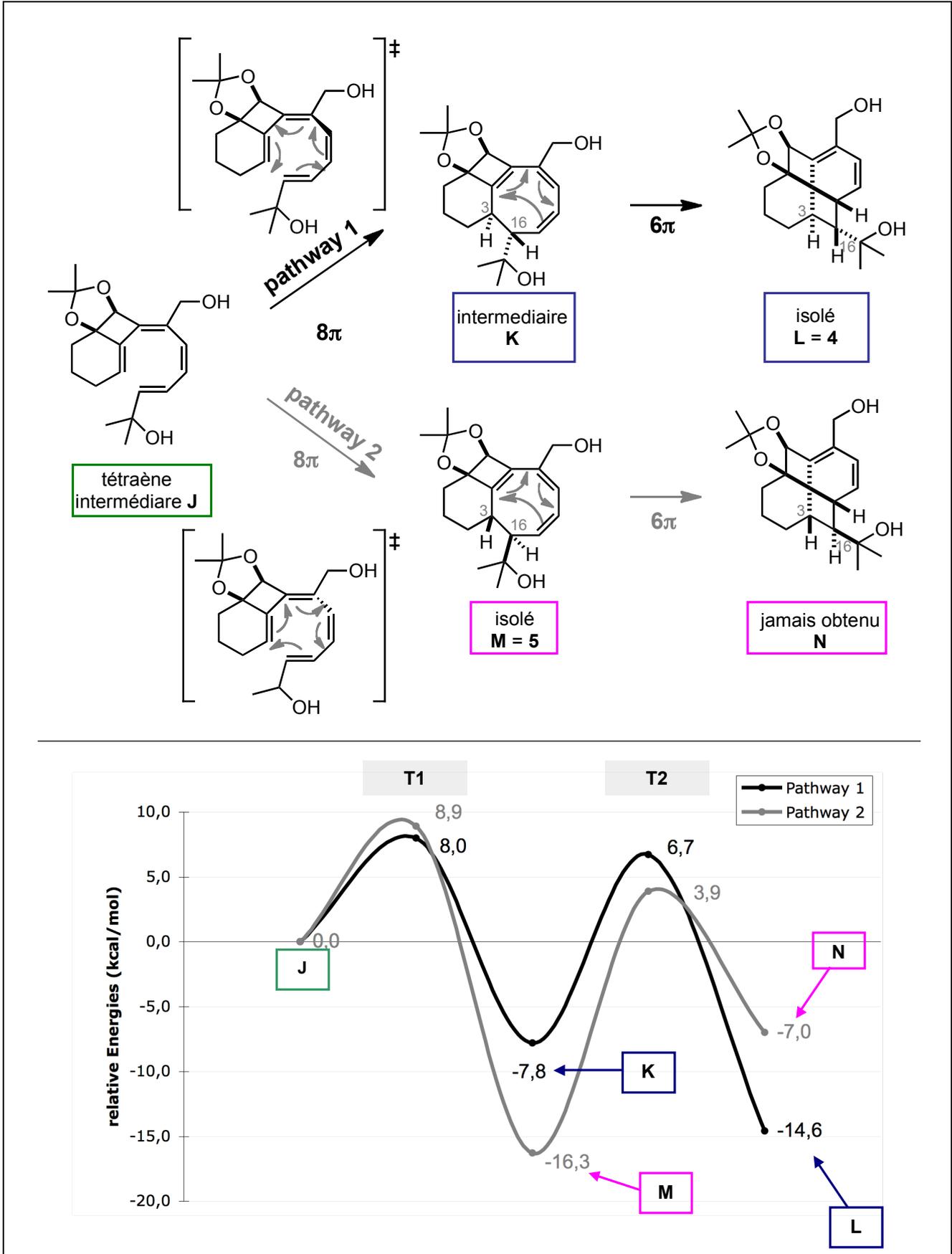


Figure 32 : Equilibre entre fenestradiène 4 et cyclooctatriène 5, et torquosélectivité.

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 **7** afin d'obtenir des cristaux (Figure 33) et de pouvoir réaliser une analyse aux rayons X. Les angles opposés mesurés sont : $\alpha = 118^\circ$, $\beta = 124^\circ$.

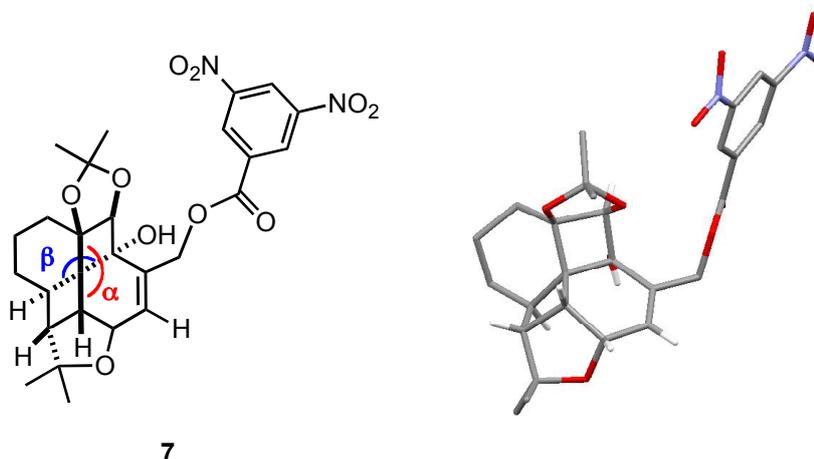


Figure 33 : Le [4.6.4.6]fenestrène **7** et son cliché de diffraction de rayon X.

Il est important de noter qu'avec les mêmes conditions de semi-hydrogénation et des triénynes alternatifs **8** et **10**, les fenestradiènes n'ont pas été obtenus. Déjà à température ambiante, seulement les cyclooctatriènes **9** et **11** ont été isolés (Schéma 57), et ce résultat est concordant avec les calculs théoriques réalisés pour ces composés.

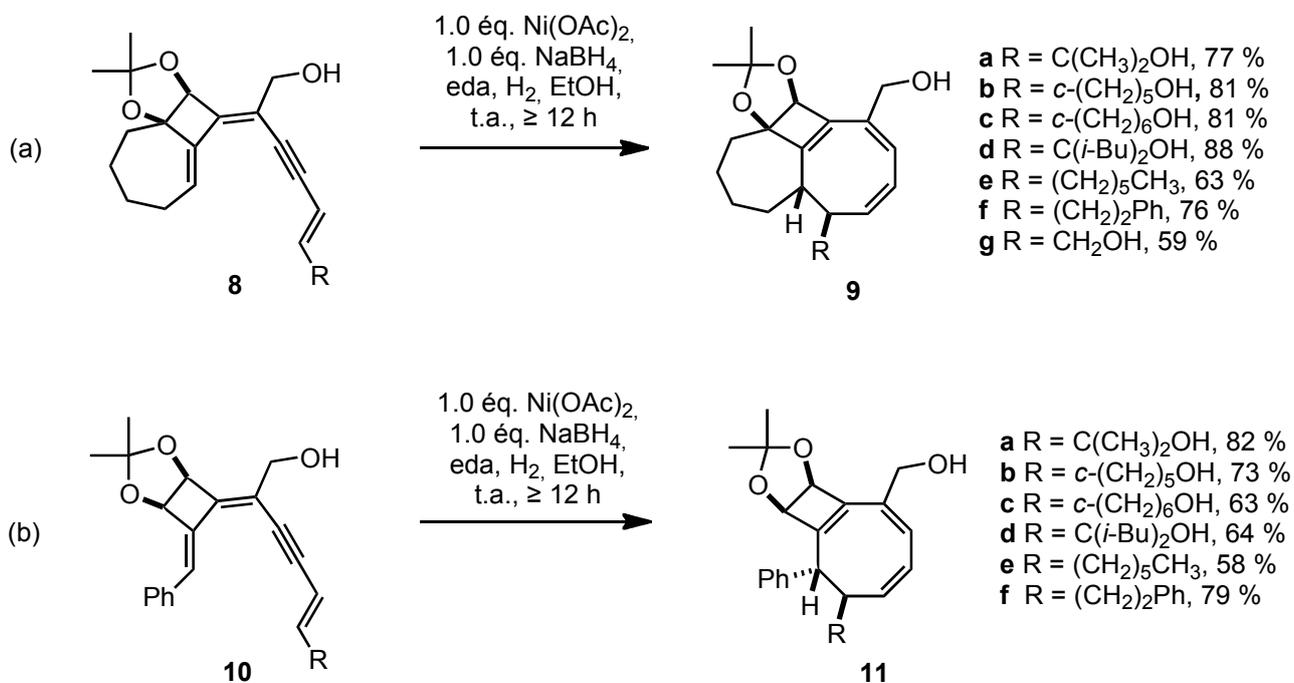


Schéma 57 : Cascade réactionnelle avec les triénynes **8** et **10**.

En résumé, la méthode employant la semi-hydrogénation a permis d'accéder aux [4.6.4.6]fenestranes de type **4** et **6**, aux cyclooctatriènes **5**, **9** et **11** (Schéma 58).

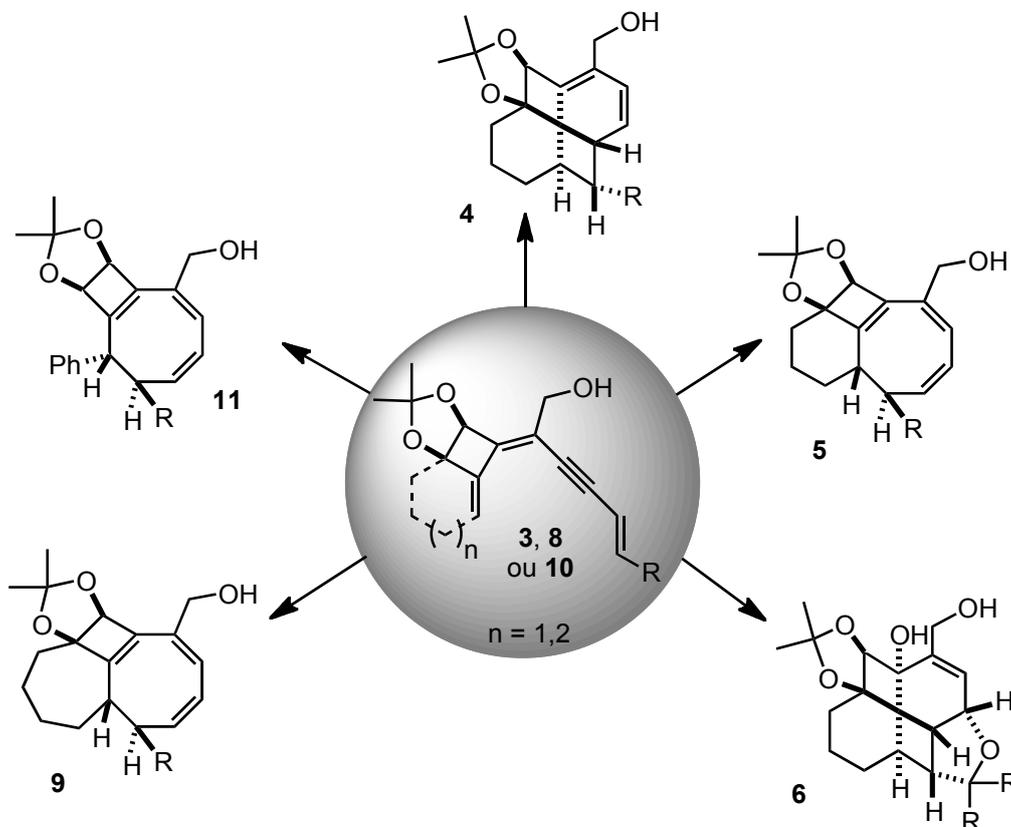


Schéma 58 : Travaux de thèse de Catherine Hulot.

1.3.3 Voie de semi-hydrogénation vs. voie one-pot

La synthèse des triénynes **3**, **7** ou **9** présente quelques inconvénients. Dans la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Stille à partir de l'alcool propargylique **1** et dans la synthèse des iodures employés dans la réaction de Sonogashira, des stannanes ont été utilisés (Schéma 54). Les stannanes sont des composés toxiques qui ne sont pas commerciaux, ils doivent être synthétisés. De plus, lors de la semi-hydrogénation de ces triénynes, de l'hydrogène a été utilisé.

Une étude a alors été réalisée pour développer une nouvelle cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira avec l'alcool **1** et des alcynes vrais (Schéma 59).¹³⁵ Cette méthode alternative présente deux avantages : l'emploi de stannanes n'est plus nécessaire et les alcynes vrais sont souvent commerciaux ou alors faciles à synthétiser.

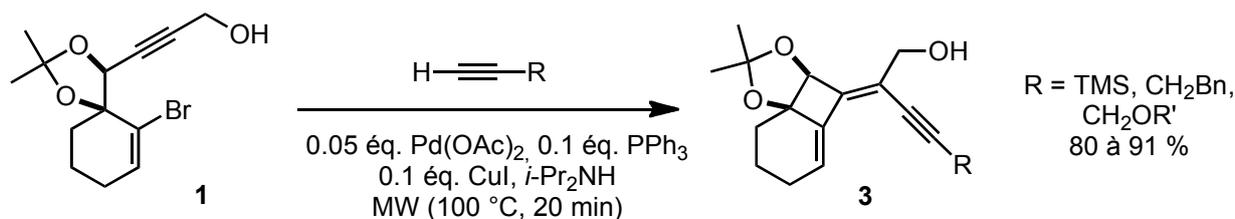


Schéma 59 : La cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira.

Lors de sa thèse, Mélanie Charpenay a étudié l'emploi d'énynes **12** pour cette nouvelle cascade, et dans ce cas, trois produits sont en principe possibles (Schéma 60). D'abord le triényne **13** est formé par une 4-*exo*-dig/Sonogashira. Une addition d'un deuxième équivalent de l'ényne sur la triple liaison de **13** – une alcynylation – a mené à un tétraène. Celui-ci subit ensuite une seconde électrocyclisation à huit électrons π conrotatoire et le cyclooctatriène obtenu est un produit intermédiaire jamais encore isolé. Finalement, une électrocyclisation à six électrons π a lieu et le fenestradiène **14** est obtenu. Le cyclooctatriène **15** a aussi été observé, il a été obtenu par une torquosélectivité inverse et sa configuration relative est opposée.

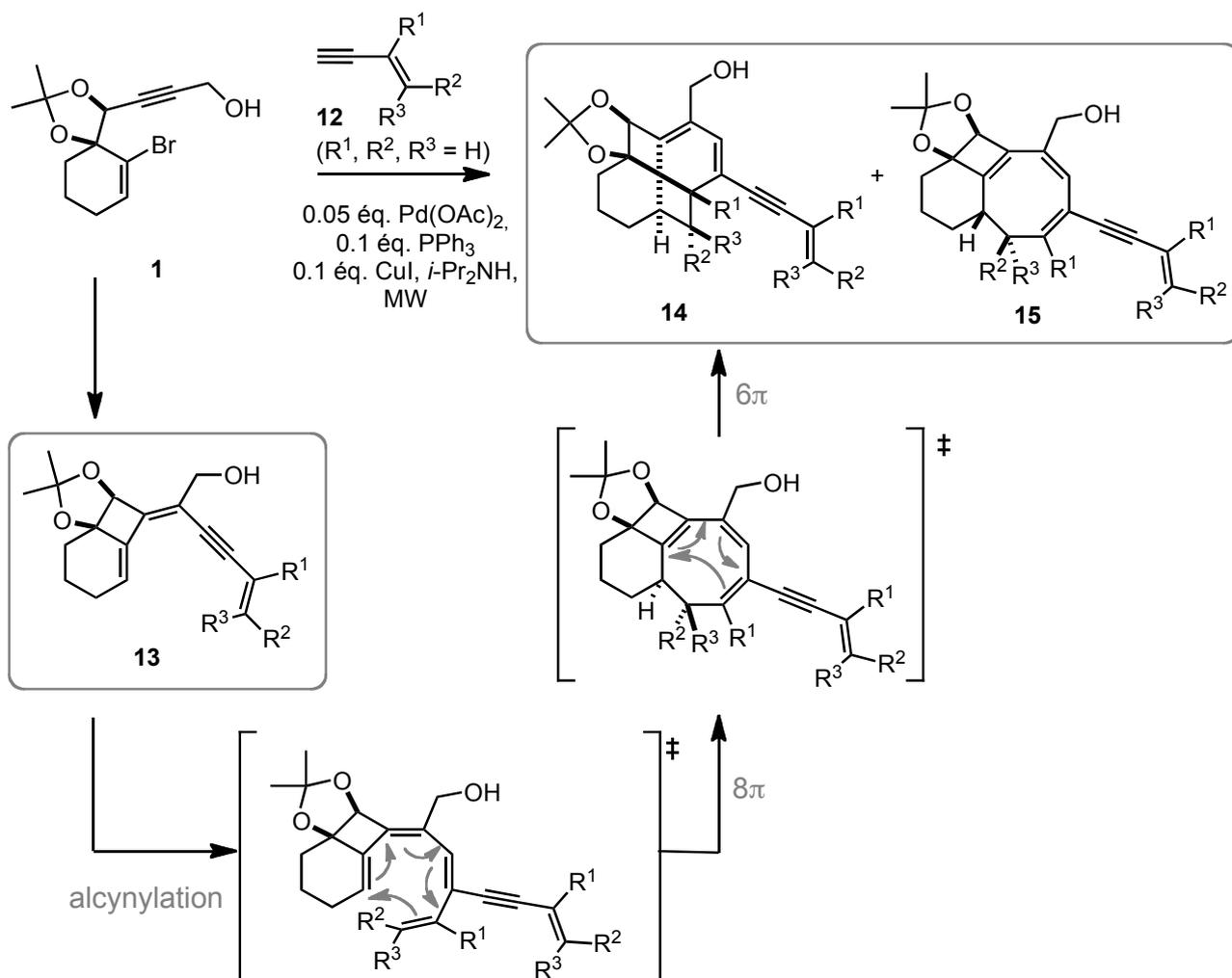


Schéma 60 : Synthèse *one-pot* des fenestradiènes **14** et cyclooctatriènes **15**.

Ainsi ont été synthétisés plusieurs molécules grâce à une irradiation de 60 min à 90-100 °C au four micro-onde (Schéma 61). En règle générale, une irradiation plus longue ou avec une température plus élevée mène à une plus grande quantité de cyclooctatriène **15**.

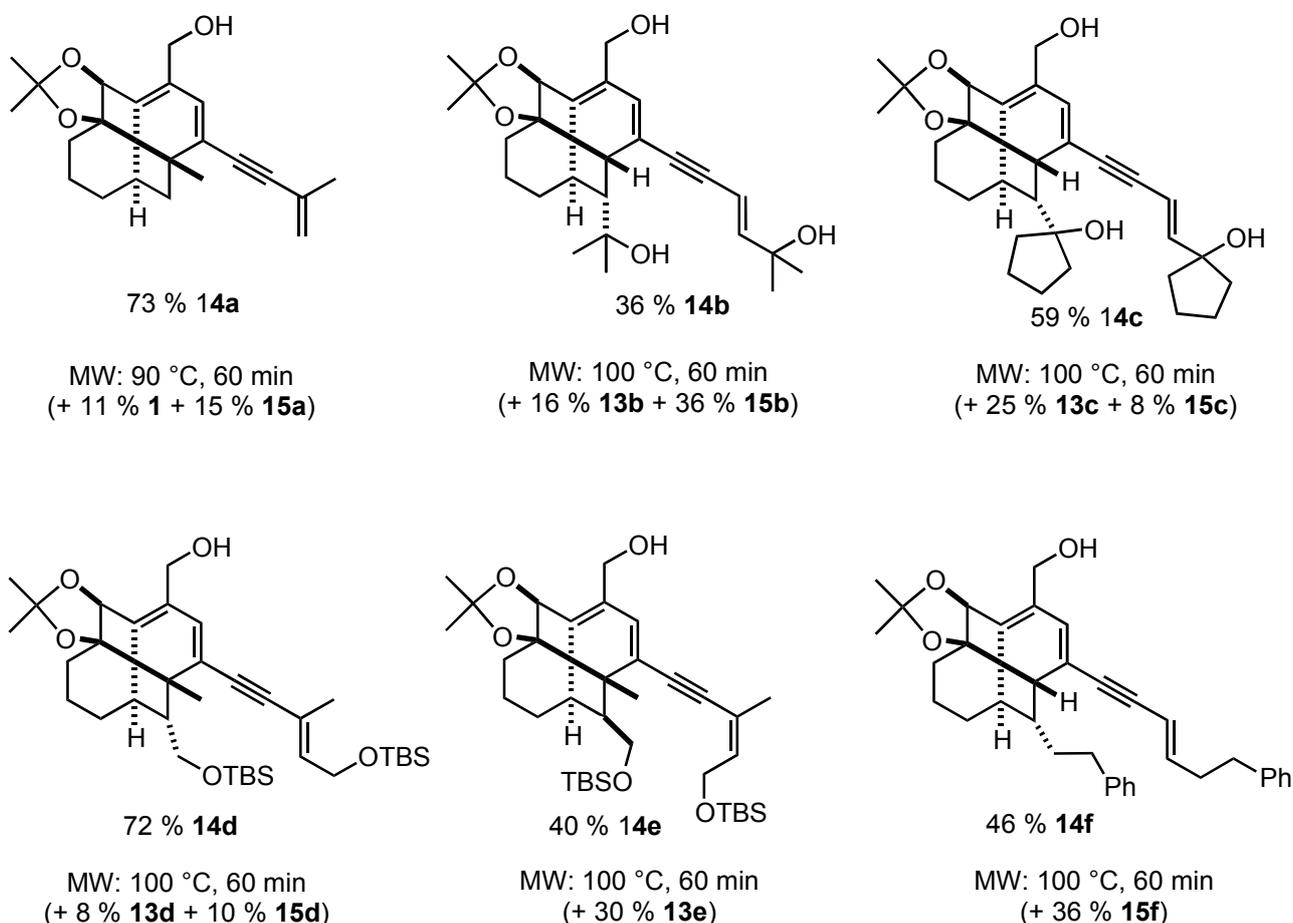


Schéma 61 : Exemples de la voie *one-pot*.

En effet, une irradiation à 130 °C a mené au cyclooctatriènes **15a** avec un rendement de 80 % (Schéma 62). Comme pour les composés obtenus par semi-hydrogénation, les fenestradiènes **14** sont les produits cinétiques et les cyclooctatriènes **15** sont les produits thermodynamiques de cette cascade réactionnelle. Leurs rendements sont fortement dépendants de l'ényne utilisé pour la réaction. Vu qu'ils sont obtenus au cours d'un processus de cinq étapes *one-pot* à partir de l'alcool **1**, cette nouvelle voie de synthèse est appelée voie *one-pot*.

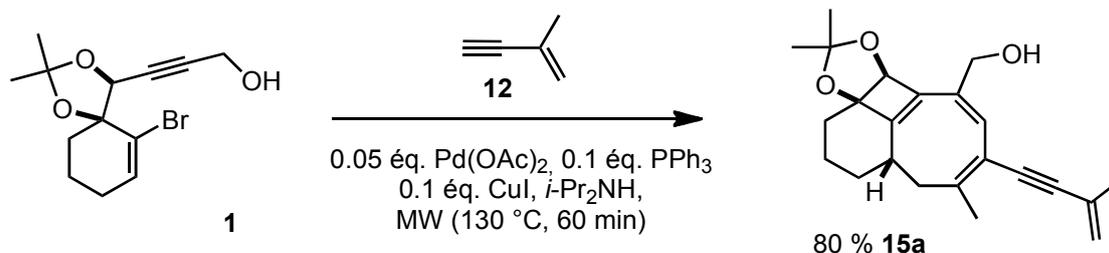


Schéma 62 : Essai à 130 °C.

Le fenestradiène **14c** a été transformé en dérivé 3,5-dinitrobenzoate afin d'obtenir des cristaux et de pouvoir réaliser une analyse aux rayons X. Les angles opposés mesurés sont : $\alpha = 126^\circ$, $\beta = 122^\circ$. Le carbone central de ce composé est ainsi aplani d'avantage, comparé au fenestrène **6a** (Figure 33, page 60). Ceci peut être rationalisé par la présence de deux double liaisons au lieu d'une, et dont l'une est en position de tête de pont.

La voie *one-pot* a plusieurs avantages. Premièrement, l'accès aux fenestranes est beaucoup plus rapide : une étape à partir de l'alcool **1** au lieu de quatre étapes. Deuxièmement, les réactions de Stille et de semi-hydrogénation ne sont plus utilisées. Ainsi, deux difficultés opératives sont éliminées puisque les stannanes (toxiques) et l'hydrogène (potentiellement explosif en présence d'oxygène) ne sont plus nécessaires. Finalement, grâce à son mode opératoire simple, elle est beaucoup plus facile et rapide à réaliser.

1.4 Objectif: l'ajout d'hétéroatomes

Les fenestranes et cyclooctatriènes synthétisés par Catherine Hulot ont montré quelques activités biologiques intéressantes. Ces études biologiques sont décrites en détail dans le dernier chapitre de ce manuscrit (Chapitre 6: Valorisation des composés synthétisés, page 173). Le but de cette thèse est la synthèse de dérivés des fenestranes et cyclooctatriènes plus variés, accessibles avec les méthodes développées au laboratoire. Ceci a deux raisons majeures : i) démontrer qu'il est possible d'apporter de la diversité aux châssis moléculaires et aux substituants des composés, et ii) selon la « règle des cinq » de Lipinski *et al.*, d'avantage d'hétéroatomes peuvent améliorer les affinités et les interactions ligand/protéine d'un principe actif.¹³⁶ De ce fait, l'objectif de cette thèse est la synthèse de dérivés des fenestranes et cyclooctatriènes portant d'avantage d'hétéroatomes. La numérotation typique de ces composés est montrée dans la Figure 34.

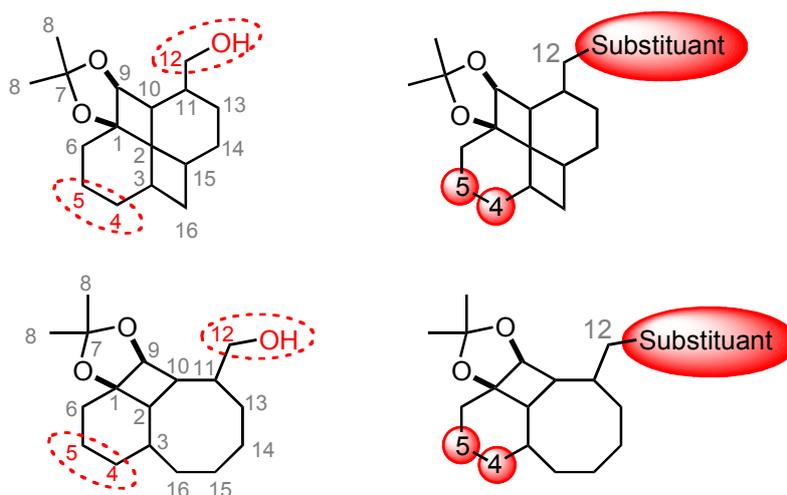


Figure 34 : Positions éventuelles pour l'ajout d'un hétéroatome.

Dû à leur rôle durant la synthèse de ces composés, l'ajout d'hétéroatomes n'est pas possible sur les positions 1, 2, 3, 9, 10 et 11. L'ajout d'un azote en position 13, 14, 15 ou 16 n'est pas envisagé ici car il s'agit de la réalisation d'aza-cascades ou d'aza-électrocyclisations. Ceci fait l'objet d'un autre projet de thèse.

Les positions choisies pour la synthèse de dérivés hétéroatomiques sont alors :

- la position 5 → Chapitre 2: Hétérocycles avec hétéroatomes en position 5
- la position 4 → Chapitre 3: Hétérocycles avec hétéroatomes en position 4
- la position 12 → Chapitre 4: Substituants azotés

À partir de composés de type **O**, les deux voies de synthèse présentées auparavant seront étudiées pour l'accès aux dérivés hétéroatomiques : la voie par sémi-hydrogénation et la voie *one-pot*. Ceci mènera aux dérivés **P** à **T** possédant un cycle à six chaînons (Schéma 63).

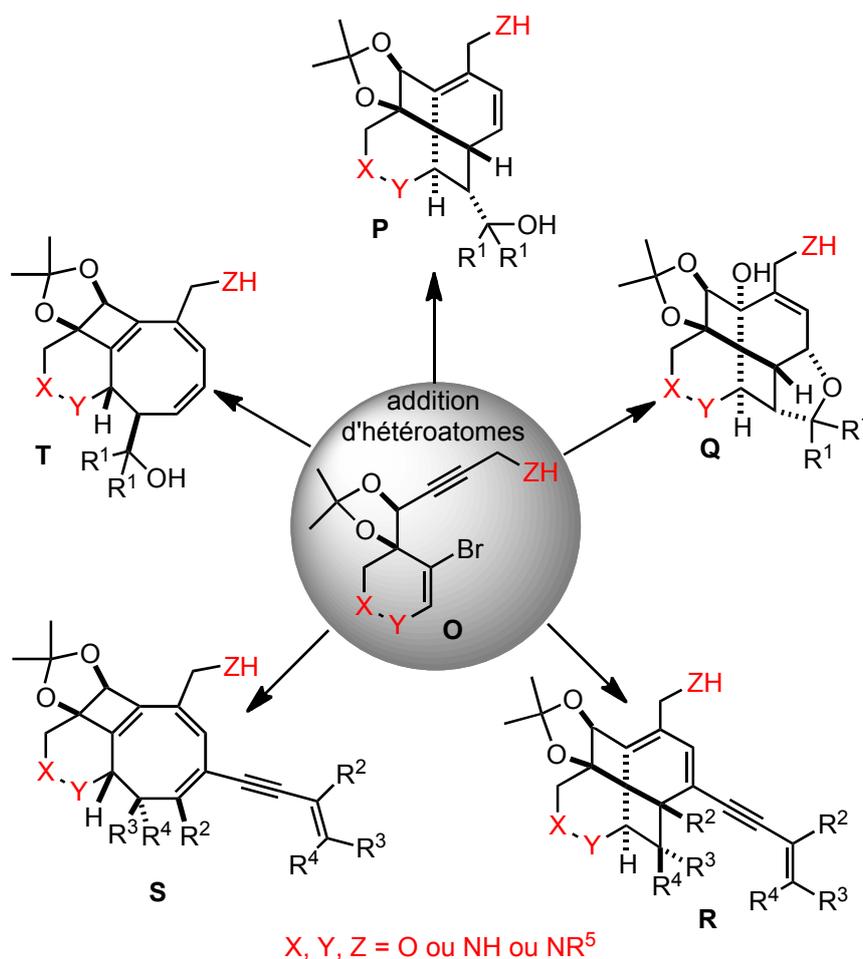


Schéma 63 : Récapitulatif des polycycles hétéroatomiques ciblés.

De plus sera étudiée une approche « plateforme » : à partir des fenestranes **4**, **6** ou **14** et des cyclooctatriènes **5** ou **15**, la transformation des substituants sera envisagée (Schéma 64). Ceci aurait l'avantage que plusieurs dérivés seraient accessibles à partir de précurseurs communs.

Néanmoins, il est d'abord nécessaire de montrer que les fenestranes et cyclooctatriènes sont assez stables pour des réactions sélectives des substituants. À titre d'exemple, les modifications suivantes ont été envisagées : transformation de l'alcool en position C-12 en amine, amide ou ester, modification de la double liaison terminale, addition sur la triple liaison, et l'ouverture de l'acétone en diol libre.

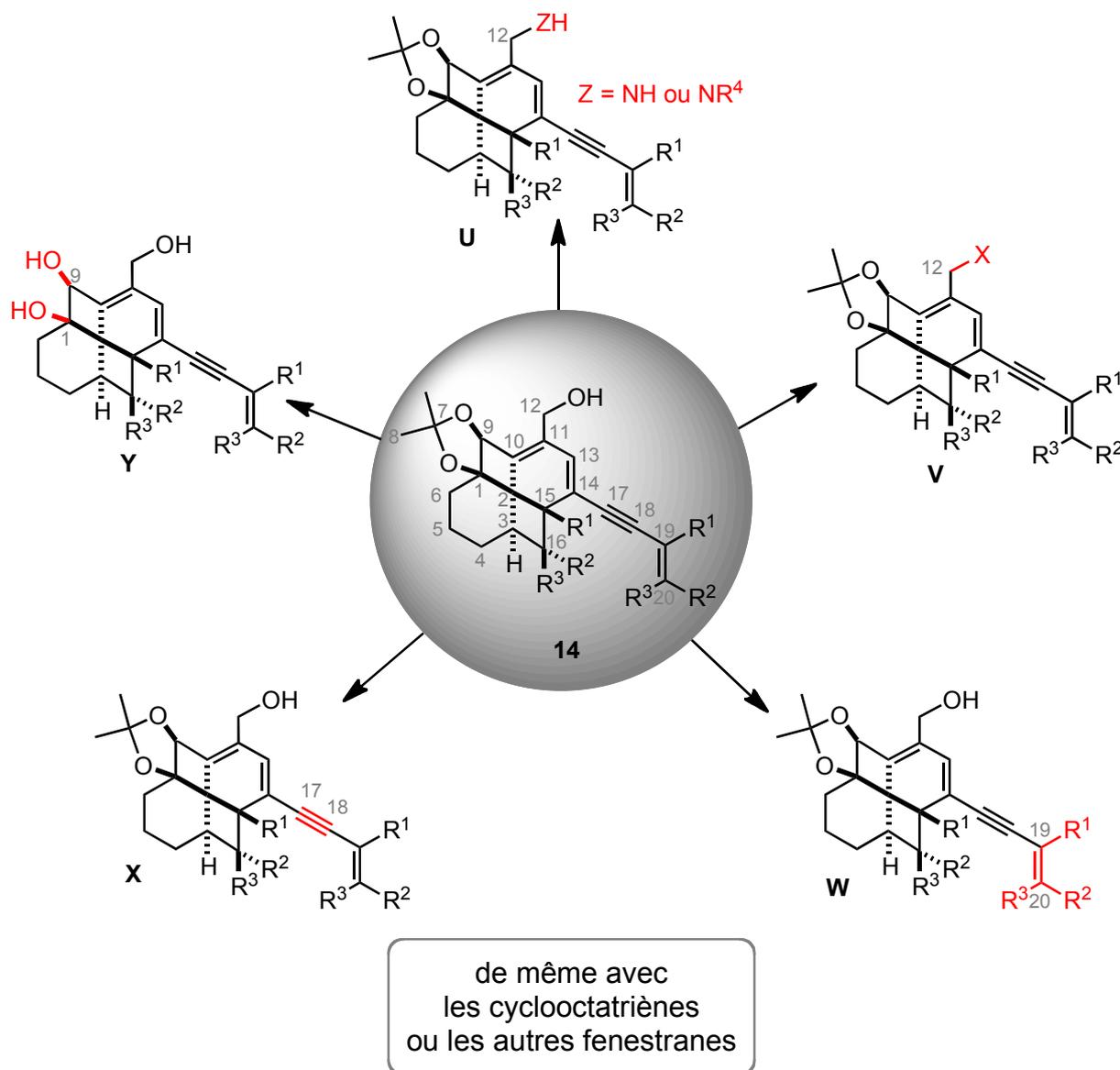
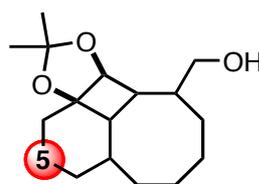
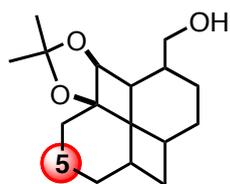


Schéma 64 : Récapitulatif des polycycles hétéroatomiques ciblés par l'approche « plateforme ».

CHAPITRE 2:

HETEROCYCLES AVEC HETEROATOMES

EN POSITION 5



2.1 Les composés ciblés

Dans le Schéma 65 sont représentés les fenestranes (**P**, **Q**) et cyclooctatriènes (**T**) avec un hétéroatome en position 5 qui seraient accessibles par la voie de semi-hydrogénation. Les polycycles **P**, **Q** et **T** seraient obtenus lors de la semi-hydrogénation du triényne, disponible en deux étapes à partir de l'alcool propargylique **O** par déprotection du groupement triméthylsilyl et couplage de Sonogashira.

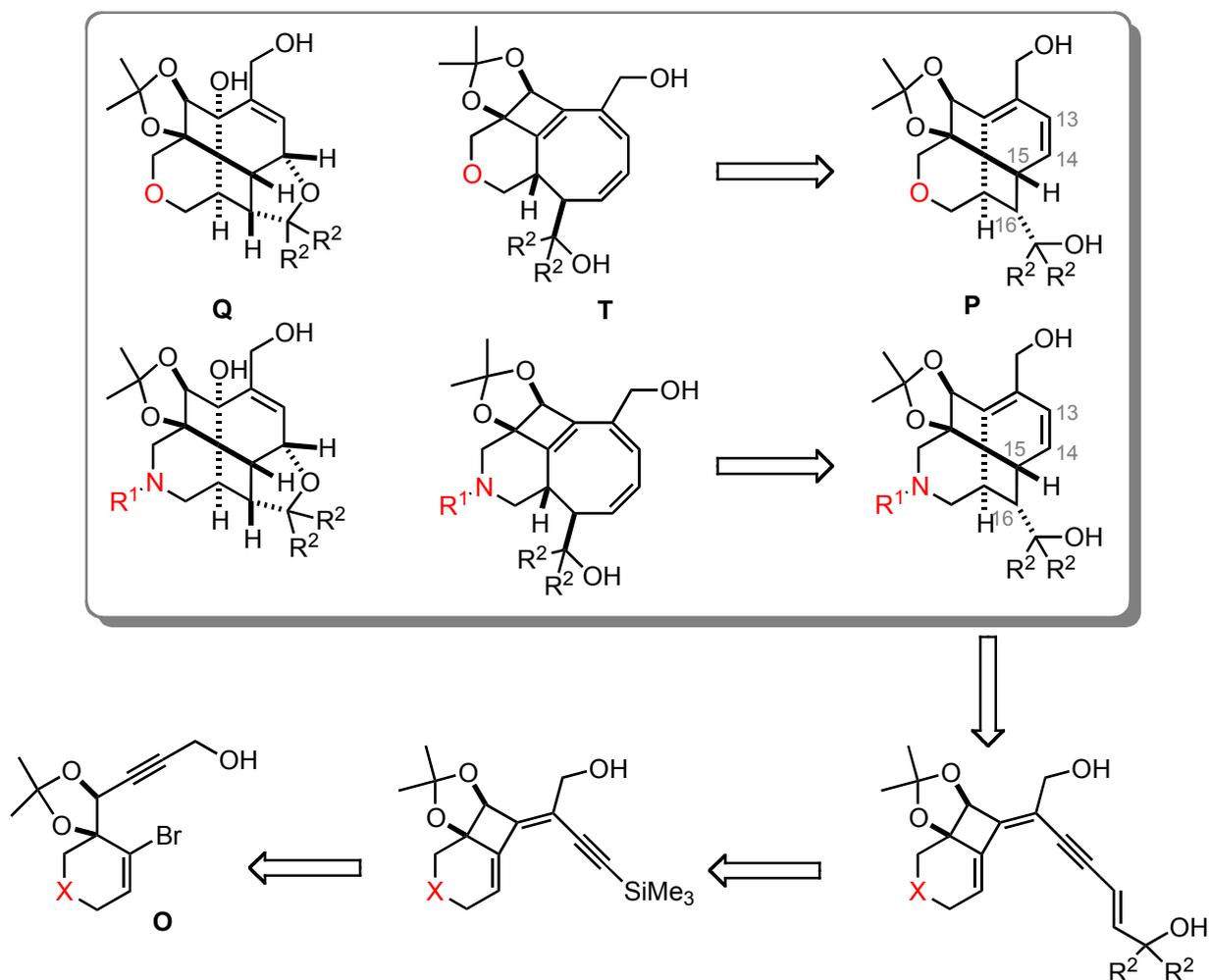


Schéma 65 : 5-hétéro-fenestranes et 5-hétéro-cyclooctatriènes proposés par la voie de semi-hydrogénation.

Les substituants en positions C-14, C-15 et C-16 diffèrent pour les cibles de la voie *one-pot*, montrées dans le Schéma 66. Les polycycles **S** et **R** seraient obtenus directement en une étape de cascade à partir du même alcool **O**.

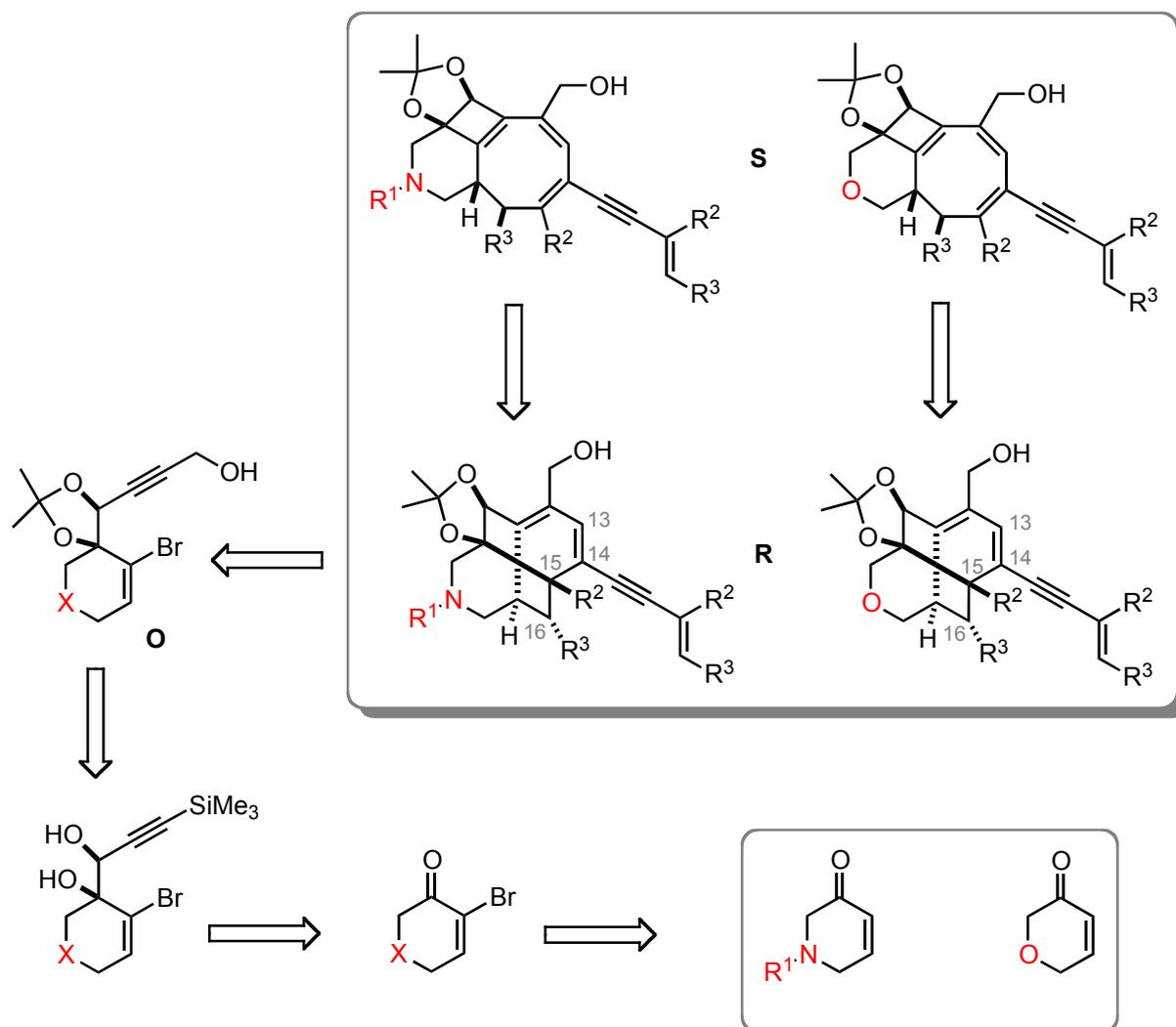


Schéma 66 : 5-hétéro-fenestranes et 5-hétéro-cyclooctatriènes proposés par la voie *one-pot*.

Ainsi, l'alcool propargylique **O** est l'intermédiaire clé pour les deux approches et son accès serait assuré par un enchaînement de réactions bien connu au laboratoire. **O** serait obtenu en deux étapes à partir de la triméthylsilylacétylène. Elle serait issue d'une addition d'un alcool propargylique diprotégé sur une bromocyclohexénone, obtenue *via* une bromation d'une cyclohexénone. Toutefois, cette séquence devrait pour la première fois être appliquée à des hétérocycles. En conséquence, le premier objectif est la synthèse des 5-hétérocycles initiaux.

Pour accéder à ces 5-hétérocycles, trois voies possibles A, B et C ont été envisagés (Schéma 67). Ils seront discutés en détail dans les sous-chapitres correspondants.

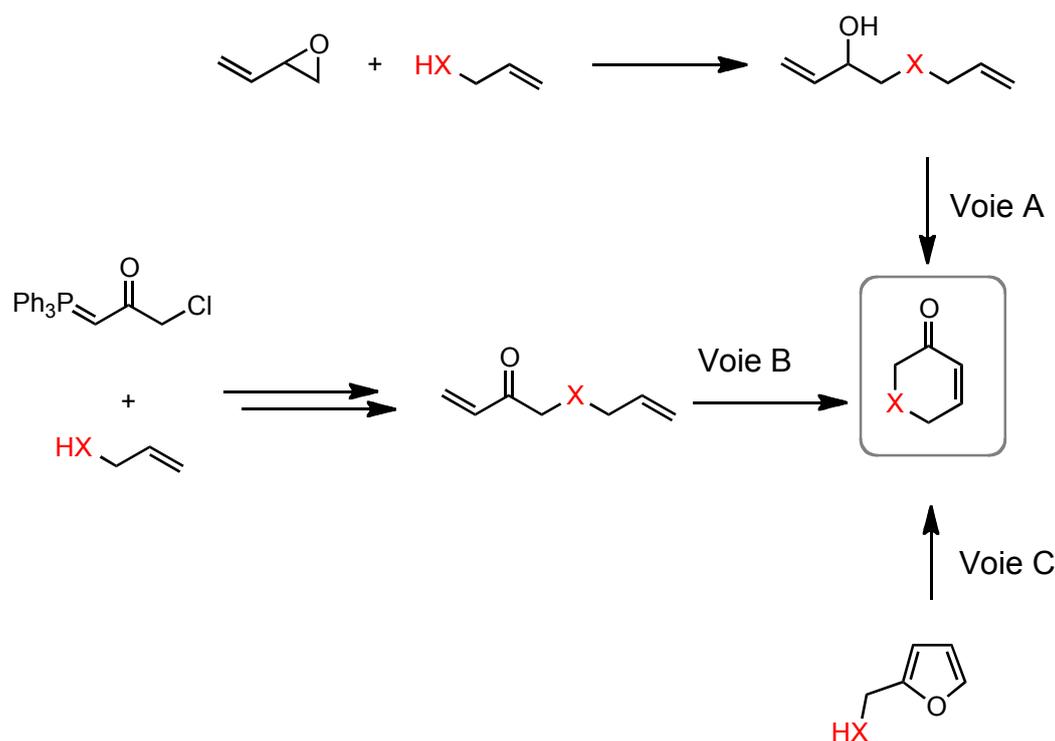


Schéma 67 : Trois voies réactionnelles envisagées, X = O ou NR¹.

2.2 Synthèse des hétérocycles 19 et 21

2.2.1 Voie A via l'ouverture d'un époxyde

La voie A (Schéma 68) consiste en l'ouverture d'un époxyde par une attaque nucléophile, dans ce cas précis par un alcool allylique ou une amine allylique. L'hétérocycle est fermé avec une métathèse d'oléfines, puis une oxydation mène à la cétone α,β -insaturée. L'équipe de Claessens a décrit une synthèse de pyranones,¹³⁷ et de pyridones.¹³⁸ Le produit de départ commun est le monoxyde de butadiène.

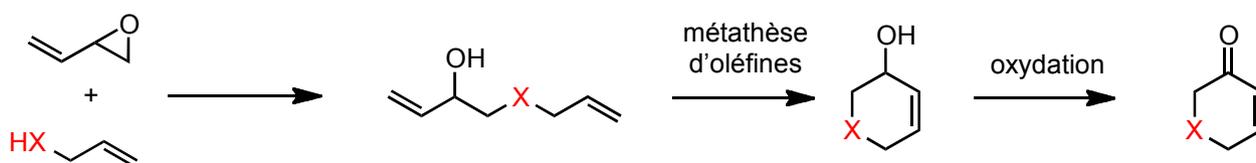


Schéma 68 : Chemin A, X = O ou NR¹.

Selon Claessens, la première étape devrait avoir lieu dans un tube scellé, mais cela est difficile pour un essai sur une petite quantité. Les conditions pour l'attaque de l'allylamine sont modifiées en faveur d'une réaction en tube micro-onde de 0.2-0.5 mL, qui peut aussi être scellé

(Schéma 69). De plus, le temps de réaction peut être significativement raccourci au four micro-onde : de 6 h à 20 min. Cependant, le rendement obtenu du diène **17** de 36 % est inférieur à celui-ci décrit dans la publication originale (43 %.) La métathèse est réalisée avec un catalyseur Grubbs-I et le composé **18** est obtenu avec un excellent rendement de 99 %. L'oxydation au PCC mène finalement au *N*-Boc-pyridone **19a** avec un rendement satisfaisant de 60 %.

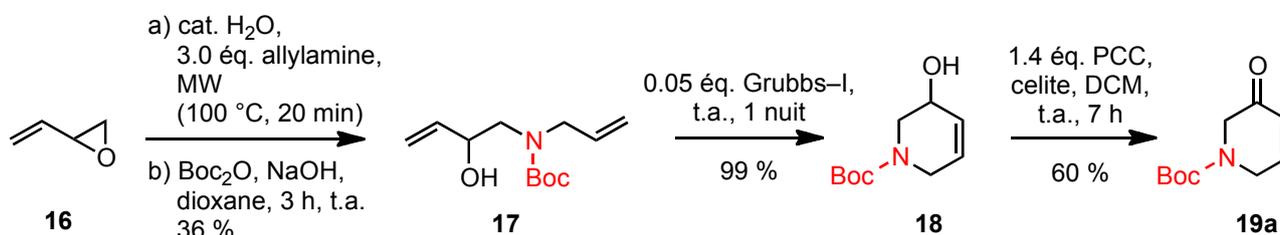
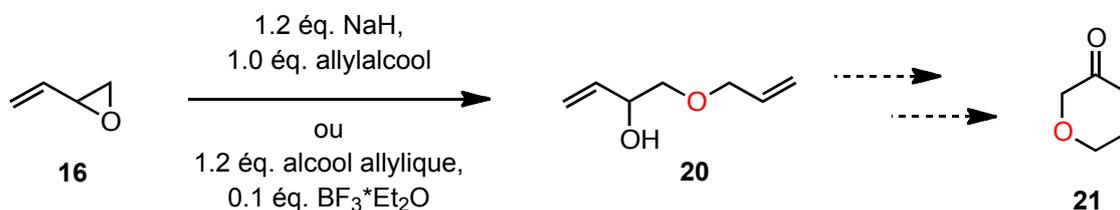


Schéma 69 : Résultats pour la synthèse du composé **19a**.

Dans le cas de l'attaque de l'alcool allylique, les résultats de Claessens n'étaient pas reproductibles (Tableau 2). Le problème est encore une fois le tube scellé. Avec une réaction dans un tube de micro-onde scellé, le produit souhaité **20** n'est pas isolé (entrées 2 et 3). Une catalyse par un acide de Lewis, le $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,^{139,140} échoue également (entrée 4).

Tableau 2 : Résultats pour l'attaque de l'alcool allylique sur l'époxyde **16**.



m (mg)	conditions	résultats	remarques
1 Lit ¹³⁷	tube scellé	43 %	publication sans mode opératoire
2 100	bicol	/	extraction et chromatographie problématiques, produit evtl. volatil
3 100	MW, tube scellé	/	non concluant
4 100	1.2 éq. alcool allylique, 0.1 éq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TM 4Å, DCM, t.a., 72 h	/	non concluant

Cette voie de synthèse est écartée malgré les résultats convenables pour la *N*-Boc-pyridone **19a**. L'inconvénient majeur vient du produit de départ, l'époxyde **16**, et de son ouverture. Il s'agit d'un produit commercial volatil, en conséquence difficile à manipuler et relativement onéreuse. De plus, les produits issus de l'attaque nucléophile ont seulement été isolés avec des rendements très faibles. Une autre voie de synthèse a alors été envisagée.

2.2.2 Voie B via Wittig et métathèse d'oléfines

Une méthode générale pour la synthèse de 3-oxocycloalk-4-ènes (X = O) et 3-oxoazacycloalk-4-ènes (X = N-GP) à six, sept ou huit chaînons a été publiée par Cossy *et al.* (Schéma 70).¹⁴¹ Les étapes clés sont une réaction de Wittig et une métathèse d'oléfines.

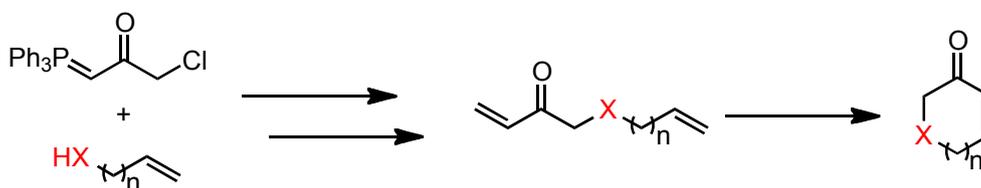


Schéma 70 : Méthode développée par le groupe de J. Cossy, n = 1,2,3.

La première étape de cette méthode nécessite l'ylure **24**. Il est obtenu en deux étapes à partir du dichloroacétone **22** (Schéma 71).¹⁴²

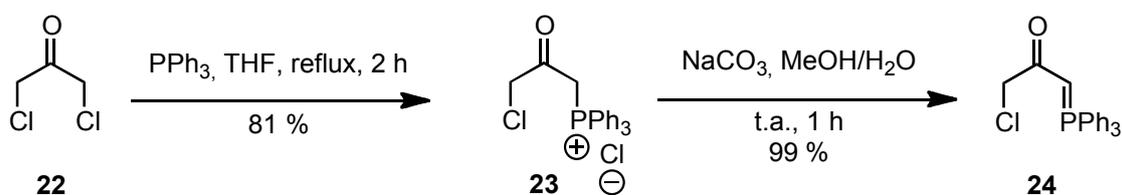


Schéma 71 : Synthèse de l'ylure **24**.

2.2.2.1 Série « 5-aza »

Selon Cossy *et al.*, l'amine allylique peut être protégée par un groupement Boc ou Ts. Ici, le Boc est choisi pour sa facilité de déprotection (Schéma 72).

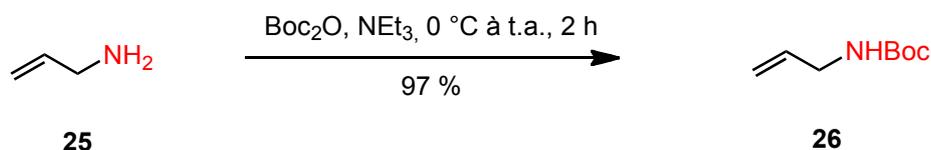
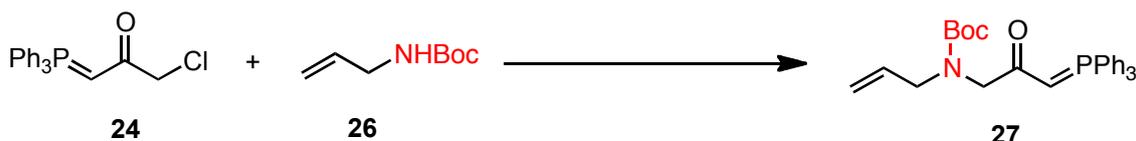


Schéma 72 : Protection de l'amine allylique.

La première étape est tentée, il s'agit de la substitution nucléophile (Tableau 3). Dans un premier temps, les conditions de la littérature sont suivies exactement (entrées 1 et 2), mais le rendement de **27** n'a pas pu être reproduit. Il reste du produit de départ dans le brut réactionnel et il est difficilement séparable de **27** par chromatographie flash sur colonne de gel de silice. De plus, l'acétate d'éthyle est utilisé comme éluant pour cette purification. Le solvant contenant **27** ne doit pas être évaporé complètement à sec car il polymérise facilement dans ce cas. Or, l'acétate d'éthyle ne peut pas être remplacé par le solvant de l'étape suivante, l'éther diéthylique, sans être évaporé à sec.

Pour éviter cette difficulté, d'autres éluants sont testés pour la chromatographie sur gel de silice (entrées 3 et 4). Finalement, un rendement satisfaisant de 88 % est obtenu en ajoutant des quantités légèrement plus important des réactifs, en laissant réagir le mélange plus longtemps, et en purifiant par chromatographie sur gel de silice avec le dichlorométhane en conservant un peu de solvant avec le produit **27** (entrée 5).

Tableau 3 : Résultats de la substitution nucléophile de l'amine **26** pour donner **27**.



m (mg)	conditions	résultats	remarques
1	Lit ¹⁴¹ a) 1.1 éq. 26 , 1.2 éq. <i>n</i> -BuLi, THF, 10 min, t.a. b) 1.0 éq. ylure 24 , 5 h, t.a.	80 % 27	chromatographie EtOAc
2	49 comme Lit.	83 mg 27 (61 %)	chromatographie EtOAc
3	491 a) 1.1 éq. 26 , 1.2 éq. <i>n</i> -BuLi, THF, 10 min, t.a. b) 1.0 éq. ylure 24 , 6 h, t.a.	779 mg 27 (57 %) + 276 mg 26	chromatographie DCM/MeOH = 98/2, 27 et 26 pas entièrement séparable, évaporation à sec
4	491 comme Lit.	811 mg 27 (60 %)*	chromatographie Et ₂ O (10 L), pas d'évaporation à sec
5	536 a) 1.2 éq. 26 , 1.3 éq. <i>n</i> -BuLi, THF, 10 min, t.a. b) 1.0 éq. ylure 24 , 17 h, t.a.	1.18 g 27 (88 %)*	chromatographie automatique, DCM/MeOH = 98/2, pas d'évaporation à sec

*Rendement calculé par RMN

Quant à la réaction de Wittig, les mêmes problèmes sont observés : le rendement pour **28** de la littérature n'est pu être reproduit, une polymérisation ayant lieu pendant la réaction ou lors de la purification (Tableau 4). En modifiant le solvant de la réaction, la concentration, le temps de réaction et l'éluant de la chromatographie, de bonnes conditions sont trouvées. La concentration et le temps de réaction se sont surtout révélés importants, car une réaction trop concentrée ou trop longue mène à la polymérisation. Ainsi, un meilleur résultat que celui-ci décrit dans la littérature est obtenu (entrée 7). Un essai de cette réaction avec de l'acétaldéhyde au lieu du formaldéhyde a mené au produit souhaité **29** avec seulement 43 % de rendement (Schéma 73).

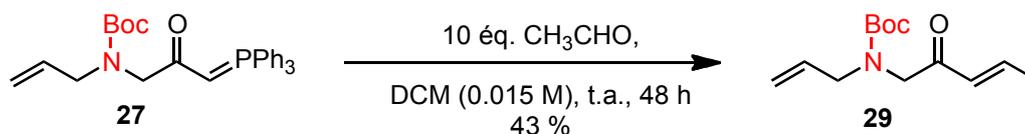
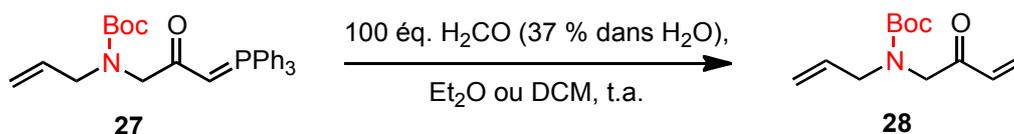


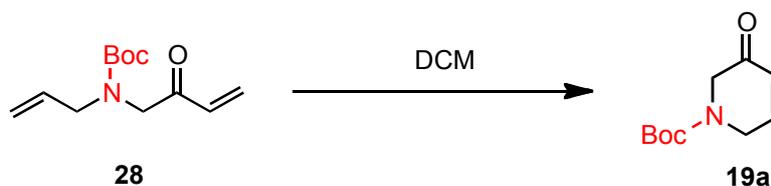
Schéma 73 : Réaction de Wittig avec l'acétaldéhyde.

Tableau 4 : Résultats de la réaction de Wittig menant au diène **28**.

m (mg)	c (solvant)	t	r\u00e9sultats	remarques	
1	Lit ¹⁴¹	0.006-0.04 M	3 h	74 % 28	chromatographie \u00e9ther de p\u00e9trole/Et ₂ O = 8/2
2	74	0.03 M (Et ₂ O)	17 h	RMN : 28 l\u00e0, mais pas pure	chromatographie \u00e9ther de p\u00e9trole/Et ₂ O = 8/2
3	550	0.03 M (Et ₂ O)	0.5 h	polym\u00e9risation	chromatographie DCM/MeOH = 98/2
4	211	0.01 M (DCM/Et ₂ O)	1 h	75 mg 28 (74 %), traces d'impuret\u00e9s	chromatographie automatique, pentane/DCM = 20/80, mais pas s\u00e9parable de l'impuret\u00e9
5	900	0.02 M (DCM)	1 h	174 mg 28 (41 %)	chromatographie DCM pur, polym\u00e9risation
6	566	0.01 M (DCM)	15 min	200 mg 28 (72 %)*	chromatographie DCM pur, pas d'\u00e9vaporation \u00e0 sec
7	533	0.01 M (DCM)	10 min	254 mg 28 (~100 %)*	chromatographie DCM pur, pas d'\u00e9vaporation \u00e0 sec

*Rendement calcul\u00e9 par RMN

La deuxi\u00e8me \u00e9tape cl\u00e9 du chemin B est la m\u00e9tath\u00e8se d'ol\u00e9fines. Elle est test\u00e9e avec les catalyseurs de Grubbs-I et de Grubbs-II (Tableau 5). Les meilleurs r\u00e9sultats sont obtenus avec 0.05 \u00e9q. du Grubbs-II : **19a** avec un rendement de 97 % (entr\u00e9e 3).

Tableau 5 : R\u00e9sultats de la m\u00e9tath\u00e8se d'ol\u00e9fines du di\u00e8ne **28** vers l'h\u00e9t\u00e9rocycle **19a**.

m (mg)	conditions	c (DCM)	r\u00e9sultats	remarques	
1	Lit ¹⁴¹	0.025-0.05 \u00e9q. Grubbs-II, 40 \u00b0C, 12 h	0.005 M	80 % 19a	
2	60	0.05 \u00e9q. Grubbs-I, t.a., 14 h	0.005 M	27 mg 19a (52 %)	conversion incompl\u00e8te
3	49	0.05 \u00e9q. Grubbs-II, 40 \u00b0C, 2 h	0.005 M	124 mg 19a (97 %)	
4	350	0.025 \u00e9q. Grubbs-II, 40 \u00b0C, 2 h	0.005 M	280 mg 19a (92 %)	0.025 \u00e9q. Grubbs-II pas suffisant

La métathèse avec le diène **29**, portant un méthyle sur une double liaison, est beaucoup plus lente qu'avec le diène simple **28**. Même après un ajout supplémentaire du catalyseur, le produit de départ n'est pas consommé entièrement. L'hétérocycle **19a** est isolé avec un rendement de 63 % seulement (Schéma 74).

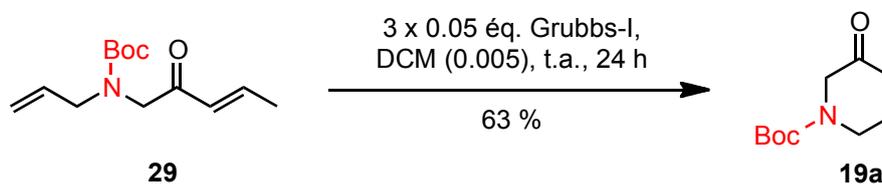


Schéma 74 : Métathèse d'oléfines du diène **29**.

Dans le Schéma 75 sont rassemblés les meilleurs résultats obtenus pour la série « 5-aza » avec cette méthode. Néanmoins, il reste un grand point faible : la reproductibilité de ces résultats. Les rendements obtenus ne peuvent pas être reproduit sur plusieurs expériences, une polymérisation spontanée ayant lieu à plusieurs reprises. En conséquence le composé synthétisé est perdu à une étape plus ou moins avancé.

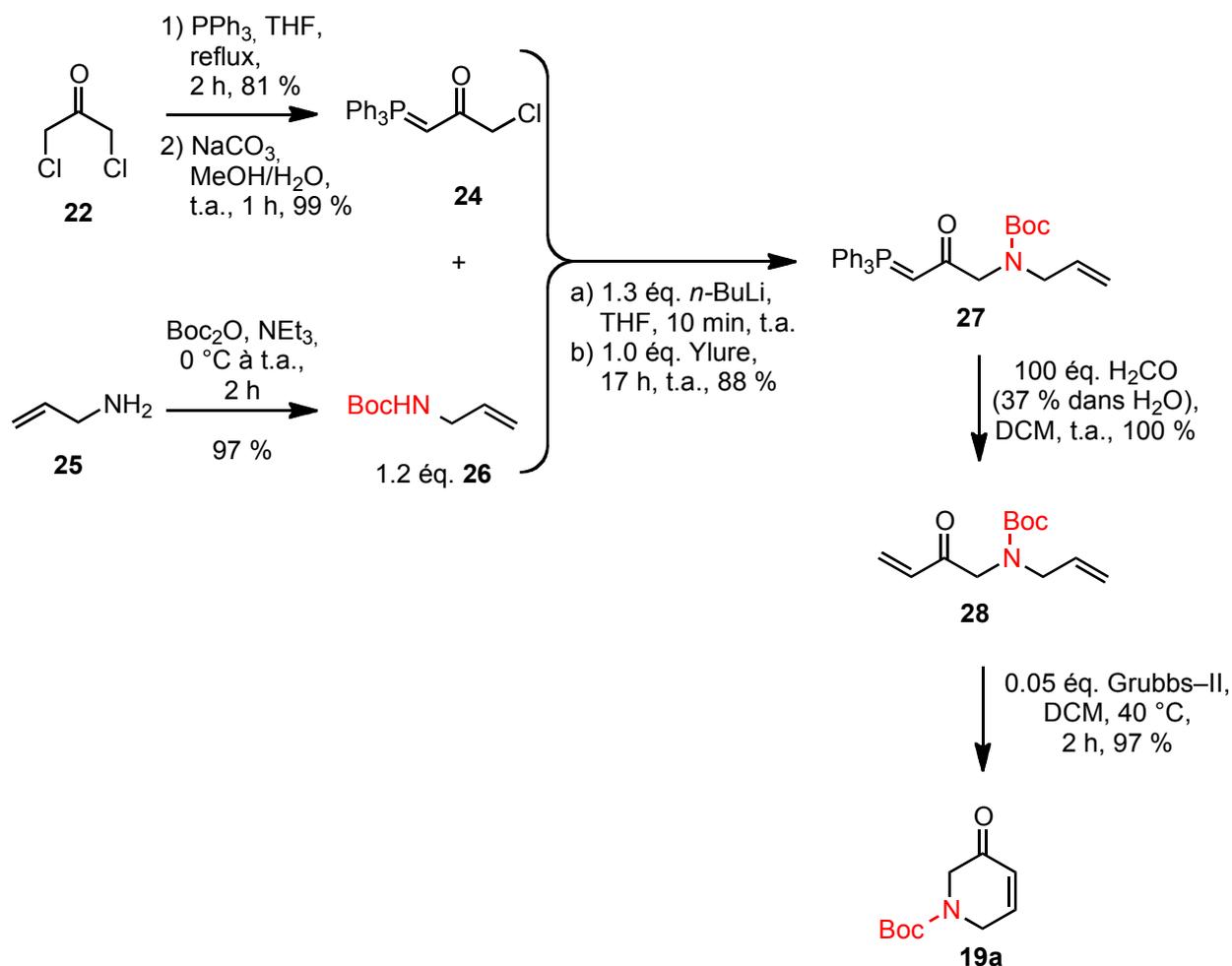


Schéma 75 : Récapitulatif des meilleurs résultats pour la série azotée de la voie B.

2.2.2.2 Série « 5-oxo »

Pour l'accès aux α -alkoxy-enones simples, le groupe de J. Cossy utilisait une différente méthode que celle menant aux dérivés azotés.^{141,143} Il s'agit d'une séquence plus longue, *via* les α -alkoxy-acides acétiques, leurs chlorures et couplage avec le tri-buthyl-vinylstannane (Schéma 76a). Cette voie paraît moins intéressante, entre autres à cause de l'utilisation d'un stannane toxique. La substitution nucléophile avec l'ylure **24** suivi d'une réaction de Wittig est utilisée lors de la synthèse des α -alkoxy-enones substitués (Schéma 76b).

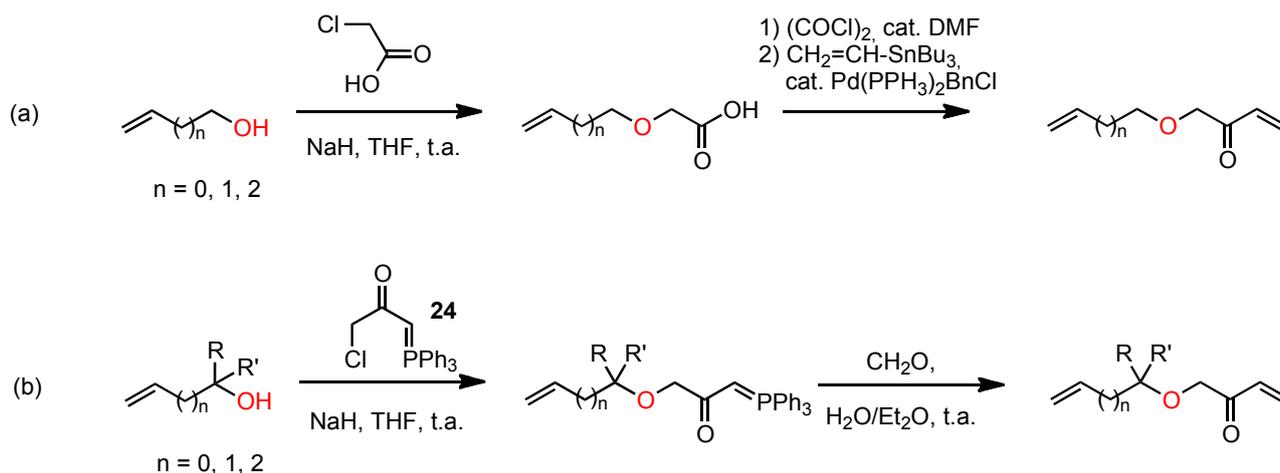
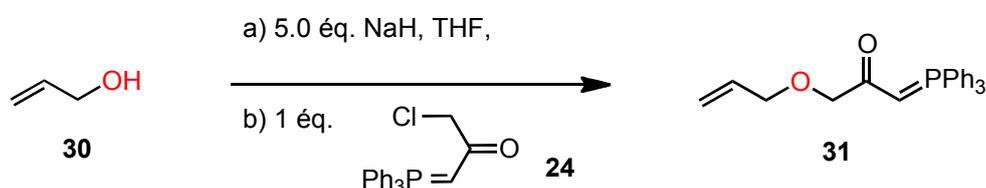


Schéma 76 : Méthode pour les α -alkoxy-enones simples (a) et pour les α -alkoxy-enones substitués (b).

Néanmoins, nous avons voulu appliquer la substitution nucléophile avec **24** suivi d'une réaction de Wittig pour la série oxygénée. La base utilisée est l'hydrure de sodium (Tableau 6).¹⁴⁴ Dans un premier temps, les conditions pour les α -alkoxy-enones substituées sont utilisées, mais le rendement en **31** n'est pas satisfaisant et un produit secondaire s'est formé (entrées 1 à 3).

Tableau 6 : Résultats pour la synthèse de **31**.



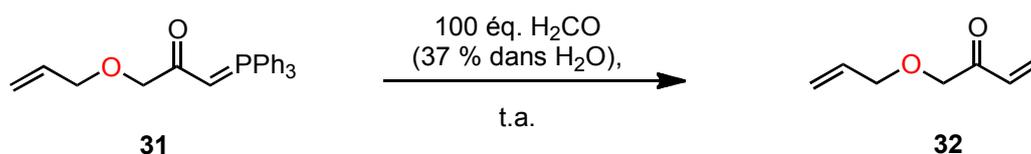
m (mg)	29	conditions	résultats	remarques	
1	Li ^t ¹⁴¹	1.25 éq.	reflux	94 %	pour des α -alkoxy-enones substitués
2	20.5	1.25 éq.	reflux, 22 h	59 mg 31 (52 %)	
3	205	1.25 éq.	reflux, 3.5 h	185 mg 31 (17 %)	
4	Li ^t ¹⁴⁵	1.40 éq.	t.a.	87 % 31	
5	234	1.40 éq.	t.a., 14 h	920 mg 31 (84 %)*	conditions adaptées

*Rendement calculé par RMN

Le mode opératoire décrit dans la thèse de C. Taillier a ensuite été étudié.¹⁴⁵ Selon cette thèse, 1.40 éq. de l'alcool allylique sont nécessaires, de plus la réaction n'est pas chauffée à reflux mais effectuée à température ambiante. Ces conditions modifiées sont appliquées et le produit souhaité **31** est isolé avec un rendement de 84 % (entrées 4 et 5). Comme pour la série azotée, la purification par chromatographie sur colonne de gel de silice est réalisée avec le dichlorométhane comme éluant. Ainsi il est possible de conserver le produit sensible dans un peu de solvant et de faire l'étape suivante dans ce même solvant.

Des changements dans les conditions expérimentales similaires de la série azotée ont également été nécessaires pour la réaction de Wittig (Tableau 7). Lors du premier essai, le rendement publié en **32** n'est pas obtenu, une polymérisation ayant lieu (entrée 1). Encore une fois, le solvant de la réaction, la concentration, le temps de réaction et l'éluant de la chromatographie sur gel de silice sont modifiés et des conditions adéquates pour la préparation de **32** sont trouvées (entrée 5).

Tableau 7 : Résultats pour la réaction de Wittig donnant **32**.

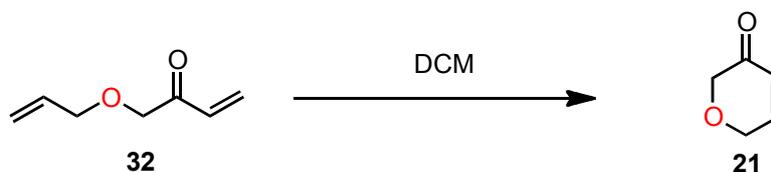


m (mg)	c	conditions	résultats	remarques	
1	Lit ¹⁴⁵	0.16 M (Et ₂ O)	1 nuit, t.a.	56 % 32	
2	241	0.16 M (Et ₂ O)	16 h à t.a.	/	polymérisation
3	300	0.08 M (DCM)	2 h à t.a.	47 mg 32 (47 %)	chromatographie automatique, DCM
4	620	0.02 M (DCM)	15 min à t.a.	114 mg 32 (54 %)*	chromatographie DCM pur, pas d'évaporation à sec
5	610	0.01 M (DCM)	5 min à t.a.	173 mg 32 (84 %)*	chromatographie DCM pur, pas d'évaporation à sec

*Rendement calculé par RMN

La réaction de métathèse du diène **32** est testée avec les catalyseurs de Grubbs-I et de Grubbs-II. Le meilleur rendement de 90 % du composé **21** est obtenu avec 0.025 éq. du catalyseur Grubbs-II et une dilution plus importante (Tableau 8).

Tableau 8 : Métathèse du diène **32** menant à l'hétérocycle **21**.



m (mg)	conditions	c (DCM)	résultats	remarques
1	Lit ¹⁴⁵ 0.025 éq. Grubbs-II, 40 °C, 12 h	0.02 M	69 % 21	chromatographie éther de pétrole/EtOAc = 8/2
2	23 0.05 éq. Grubbs-I, t.a., 14 h	0.02 M	/	/
3	58 0.025 éq Grubbs-II, 40 °C, 3 h	0.005 M	15 mg 21 (65 %)	chromatographie DCM/MeOH
4	156 0.025 éq Grubbs-II, 40 °C, 2 h	0.004 M	108 mg 21 (90 %)	chromatographie DCM/MeOH

Le Schéma 77 montre le récapitulatif des résultats obtenus pour la série « 5-oxo » avec cette voie B. Pour les deux séries – oxygénée et azotée – certains points faibles ne peuvent pas être ignorés : une grande dilution est nécessaire, la purification est délicate et il y a un risque de polymérisation. Par conséquent, la reproductibilité de ces résultats reste également difficile. De plus cette méthode n'est pas optimale du point de vue « économie d'atomes »¹⁴⁶ (réaction de Wittig et grande consommation de solvants).

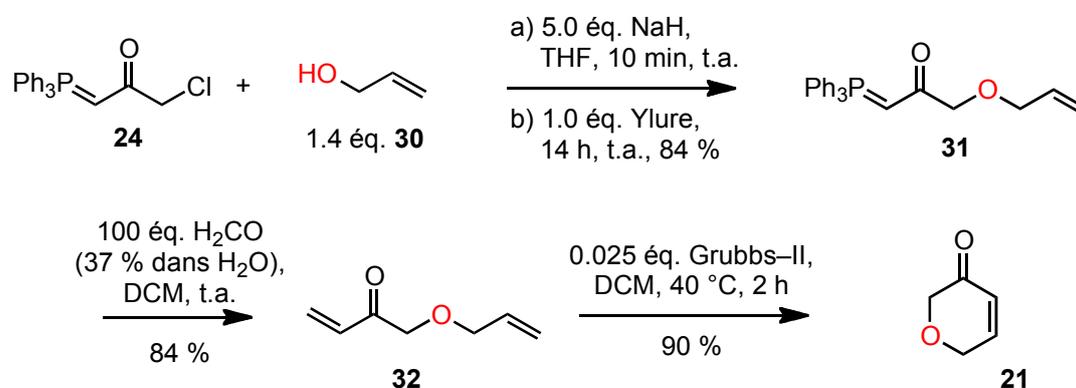


Schéma 77 : Récapitulatif des résultats pour la série oxygénée de la voie B.

2.2.3 Voie C par le réarrangement de Lefebvre ou d'Achmatowicz

La dernière méthode testée pour accéder au pyranone **21** et aux pyridones **19** est le réarrangement de Lefebvre ou d'Achmatowicz (Schéma 78).^{147,148}

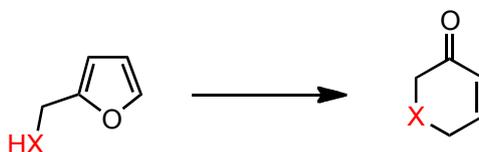


Schéma 78 : Voie réactionnelle C.

Il s'agit d'une époxydation d'un furfuryl-alcool par un peroxyde (par exemple *m*-CPBA ou *t*-BuOOH), puis son réarrangement en hémicétole (Schéma 79). Cette réaction peut directement être suivie d'une réduction de Kishi¹⁴⁹, menant à la pyranone **21**.¹⁵⁰ En utilisant une furfuryl-amine, une réaction aza-Achmatowicz¹⁵¹ a lieu. Il est ainsi possible d'obtenir des pyridones **19**.

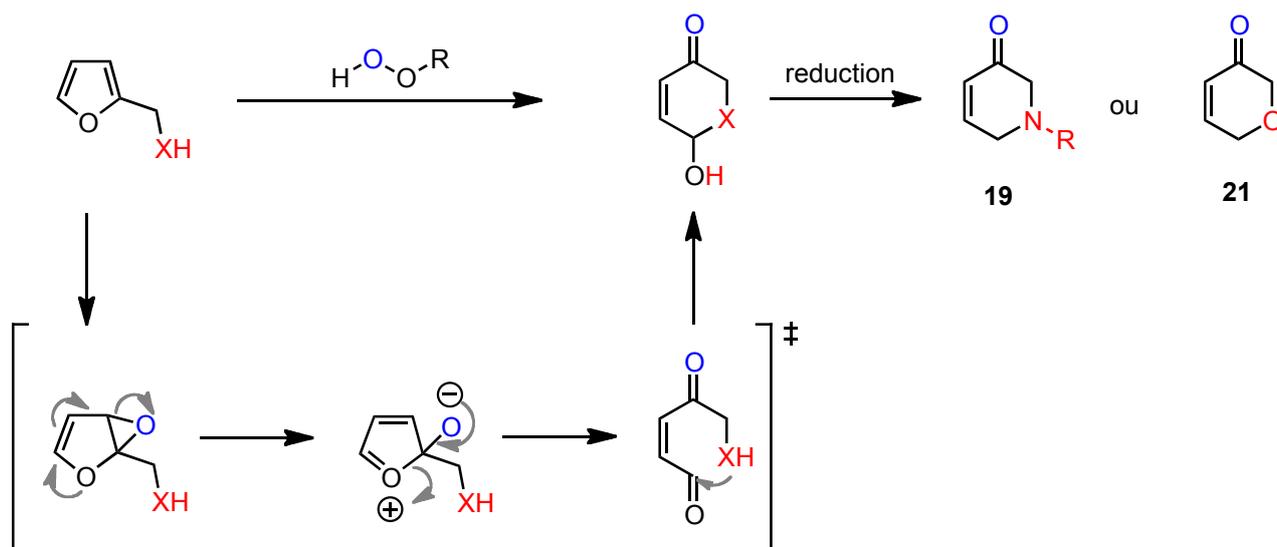
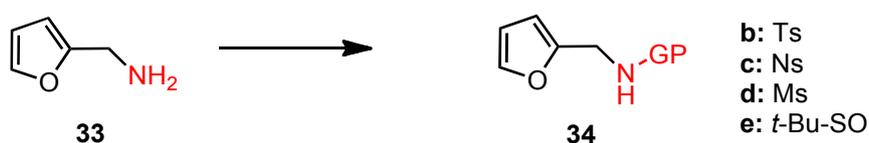


Schéma 79 : Mécanisme du réarrangement d'Achmatowicz.

2.2.3.1 Série « 5-aza »

La réaction d'aza-Achmatowicz a été réalisée avec différents groupements protecteurs sur l'azote du furfuryl-amine **33**, entre autres les groupements Ts¹⁵², SES¹⁵³, Cbz¹⁵¹ et Bus¹⁵⁴. Pour pouvoir utiliser cette méthode, plusieurs furfuryl-amines protégées **34b** à **34e** sont préparées (Tableau 9).

Tableau 9 : Synthèse des furfuryl-amines protégés.

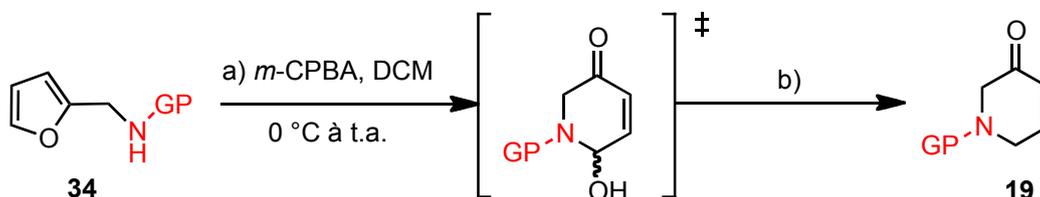


	GP	m (mg) 33	résultats
1	Ts	500	1.3 g 34b (100 %)
2	Ns	200	629 mg 34c (98 %)
3	Ms	200	360 mg 34d (100 %)
4	<i>t</i> -Bu-SO	389	787 mg 34e (100 %)

Puis la réaction d'aza-Achmatowicz est d'abord testée avec le composé **34b** (Tableau 10). En suivant les conditions de Furkert et Husbands (entrée 1),¹⁵⁴ la réaction n'a pas donné des résultats escomptés (entrée 2). Selon Speckamp *et al.*, qui utilisent aussi un tosylate, le *m*-CPBA doit être purifié et non pas utilisé dans sa forme commerciale (77 % dans l'eau).¹⁵² Mais même avec du *m*-CPBA purifié, le rendement n'est pas meilleur (entrée 3). Une méthode sans traitement aqueux est utilisée,¹⁵³ et le rendement est légèrement augmenté (entrée 4). Finalement, l'utilisation du BF₃*Et₂O distillé au laboratoire a mené au meilleur résultat pour obtenir la pyridone **19b**

(entrée 6). Ni l'échange du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ par du TFA dans la réaction de Kishi, ni un temps de réaction plus court lors de la première étape n'ont apportés d'amélioration (entrées 7 et 8).

Tableau 10 : Réaction d'aza-Achmatowicz suivi d'une réaction de Kishi pour la pyridone **19b**.



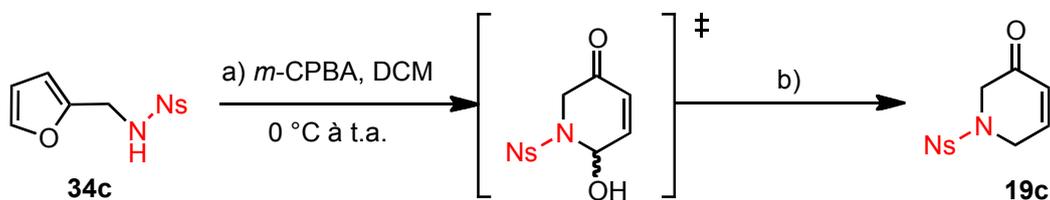
	34	m (mg)	conditions	résultats	remarques
1	34e (Bus)	Lit ¹⁵⁴ (2 g)	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 3 h, puis NaHCO_3 (aq.), b) 1.005 éq. Et_3SiH , 1.0 éq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^b , 3 h, 0 °C à t.a.	78 % 19e	produit intermédiaire explosif
2	34b (Ts)	200	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 2 h, puis NaHCO_3 (aq.), b) 1.0 éq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^b , 1.0 éq. Et_3SiH , 2.5 h, 0 °C à t.a.	39 mg 19b (19 %)	purification : chromatographie puis cristallisation
3	34b (Ts)	200	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA purifié, 24 h, puis 1.5 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 5 h, puis NaHCO_3 (aq.), b) 1.0 éq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^b , 1.0 éq. Et_3SiH , 2.5 h, 0 °C à t.a.	38 mg 19b (19 %)	purification : chromatographie
4	34b (Ts)	100	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 5 h, b) 1.7 éq. Et_3SiH , 30 min, 1.4 éq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^b , 10 min, 0 °C	41 mg 19b (41 %)	purification : chromatographie
5	34b (Ts)	200	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , dilué dans DCM, 3 h, puis NaHCO_3 (aq.), b) 1.7 éq. Et_3SiH , 30 min, 1.4 éq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^b , 30 min, 0 °C	47 mg 19b (impure)	purification : chromatographie
6	34b (Ts)	200	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 5 h, b) 1.7 éq. Et_3SiH , 30 min, 1.4 éq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (redist.), 5 min, 0 °C	102 mg 19b (50 %)	purification : chromatographie
7	34b (Ts)	150	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 5 h, b) 5 éq. Et_3SiH , 15 éq. TFA, 30 min, -40 °C	21 mg 19b (< 12 %)	purification : chromatographie, impuretés
8	34b (Ts)	112	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 1.5 h, b) 1.7 éq. Et_3SiH , 30 min, 0 °C 1.4 éq. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (redist.), 30 min, 0 °C à t.a.	55 mg 19b (49 %) + 9 % 34b	purification : chromatographie

^a77 % dans l'eau, ^bvieille bouteille

La réaction de l'amine furfurylique **34c** est également testée (Tableau 11). L'avantage du groupement Ns est sa facilité de déprotection par rapport au groupement Ts. Une bouteille de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ fraîchement achetée et ouverte est utilisée. Avec les conditions optimisées pour **19b**, **19c** est isolé avec un rendement de 62 % (entrée 1). Une température de réaction différente ou un temps de réaction plus court lors de la première étape n'ont pas donné d'amélioration (entrées 2 et 3). Le produit formé se dégrade complètement sur le gel de silice traité à la triéthylamine

(entrée 4). Finalement, il est constaté, que le traitement aqueux entre les deux étapes permet d'isoler un produit brut déjà très pur sans purification (entrées 5 et 6). Ainsi, le meilleur rendement est de 87 %.

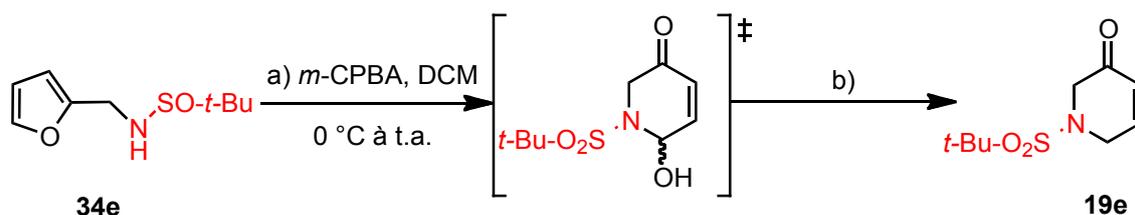
Tableau 11 : Résultats pour la pyridone **19c**.



m (mg)	conditions	résultats	remarques
1 100	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 5 h, b) 1.7 éq. Et ₃ SiH, 30 min, 1.4 éq. BF ₃ *Et ₂ O (redist.), 30 min, t.a.	62 mg 19c (62 %)	purification : chromatographie
2 100	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 1.5 h, b) 1.7 éq. Et ₃ SiH, 30 min, 0 °C, 1.4 éq. BF ₃ *Et ₂ O (redist.), 30 min, 0 °C à t.a.	34 mg 19c (34 %) + 19 % 34c	purification : chromatographie
3 100	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 5 h, b) 1.7 éq. Et ₃ SiH, 30 min, -20 °C, 1.4 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 30 min, -20 °C	31 mg 19c (16 %)	purification : chromatographie
4 178	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 5 h, b) 1.7 éq. Et ₃ SiH, 30 min, 1.4 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 30 min, t.a.	dégradé sur silice traitée	purification : chromatographie avec gel de silice traitée
5 200	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 3.5 h, puis NaHCO ₃ (aq.), b) 1.005 éq. Et ₃ SiH, 1.0 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 30 min, 0 °C à t.a.	64 mg 19c (32 %)	purification : chromatographie
6 292	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 4 h, puis NaHCO ₃ (aq.), b) 1.005 éq. Et ₃ SiH, 1.0 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 10 min, 0 °C	253 mg 19c (87 %)	pas de purification nécessaire

^a77 % dans l'eau

La réaction de l'amine furfurylique **34d** n'ayant donné de résultat, le groupement *t*-Bu-SO₂ (= Bus) a finalement été testé. En effet, ce n'est pas le groupement SO₂-*t*-Bu sur l'amine furfurylique **34e**, mais son précurseur SO-*t*-Bu. Celui-ci est ensuite oxydé par le *m*-CPBA lors de la réaction d'Achmatowicz pour donner le groupement Bus, protecteur final de la pyridone **19e** (Tableau 12). Les résultats après purification sont légèrement plus satisfaisant pour ce produit de départ. Dans le meilleur des cas, un rendement de 71 % du pyridone **19e** est obtenu (entrée 4).

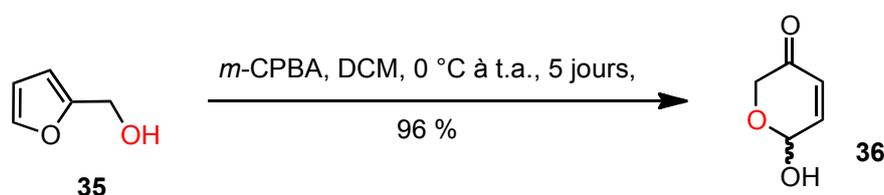
Tableau 12 : Oxydation du précurseur du GP et réactions d'Achmatowicz et Kishi menant à **19e**.

m (mg)	conditions	résultats	remarques
1 Lit ¹⁵⁴ : 2 g	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 3 h, puis NaHCO ₃ (aq.), b) 1.0 éq. Et ₃ SiH, 1.0 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 3 h, 0 °C à t.a.	78 %	produit intermédiaire explosif ! purification : recristallisation
2 200	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 3.5 h, b) 1.7 éq. Et ₃ SiH, 30 min, 0 °C, 1.4 éq. BF ₃ *Et ₂ O (redist.), 30 min, 0 °C.	94 mg 19e (44 %)	purification : recristallisation
3 300	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 4 h, puis NaHCO ₃ (aq.), b) 1.0 éq. Et ₃ SiH, 1.0 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 1.5 h, 0 °C à t.a.	196 mg 19e (60 %)	purification : recristallisation
4 360	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 3.5 h, puis NaHCO ₃ (aq.), b) 1.0 éq. Et ₃ SiH, 1.0 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 1.5 h, 0 °C à t.a.	262 mg 19e (71 %)	purification : recristallisation
5 600	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 3.5 h, puis NaHCO ₃ (aq.), b) 1.0 éq. Et ₃ SiH, 1.0 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 30 min, 0 °C à t.a.	310 mg 19e (48 %)	550 mg de brut (85%), très propre, quand même recristallisation
6 1.06 g	a) 2.25 éq. <i>m</i> -CPBA ^a , 4 h, puis NaHCO ₃ (aq.), b) 1.0 éq. Et ₃ SiH, 1.0 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 30 min, 0 °C à t.a.	535 mg 19e (47 %)	purification : recristallisation et chromatographie

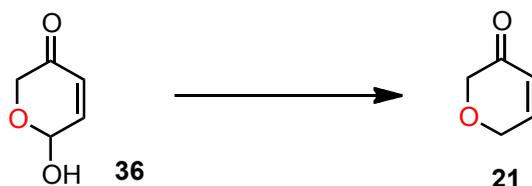
^a77 % dans l'eau

2.2.3.2 Série « 5-oxo »

Dans la réaction d'Achmatowicz classique avec l'alcool furfurylique **36**, le composé **69** est stable, de ce fait, il peut être isolé et purifié.¹⁵⁵ La réaction est lente, mais après cinq jours **69** est obtenu avec un rendement de 96 % (Schéma 80).

**Schéma 80** : Réaction d'Achmatowicz classique avec l'alcool furfurylique **36**.

La réduction de Kishi de **36** est tentée, mais seul des traces du produit souhaité **21** sont obtenues en mélange avec des impuretés (Tableau 13).

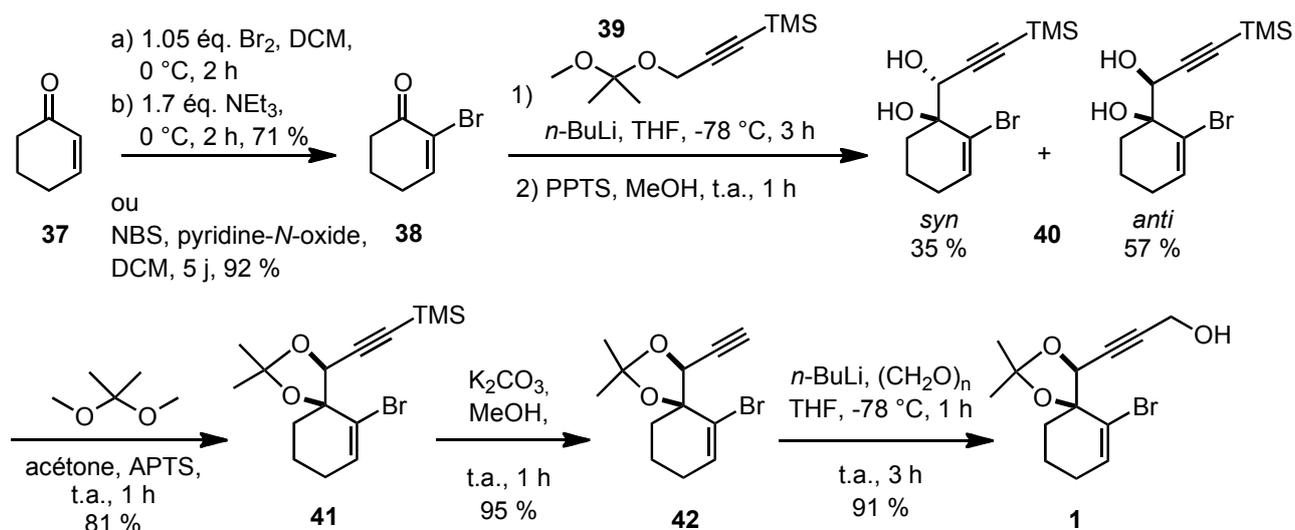
Tableau 13 : Réduction de Kishi de **36**.

	m (mg)	conditions	résultats	remarques
1	100	1.1 éq. Et ₃ SiH, 30 min, 1.05 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 30 min, 0 °C à t.a.	?	21 en mélange de produits non séparables
2	100	5.0 éq. Et ₃ SiH, 15 éq. TFA, DCM, 3 h, -40 °C ¹⁵⁰	45 mg (avec impuretés)	21 en mélange de produits non séparables
3	90	1.7 éq. Et ₃ SiH, 30 min, 1.4 éq. BF ₃ *Et ₂ O, 30 min, 0 °C à t.a.	21 en traces	21 et PS pas séparables

Vu que le groupement hydroxy ne peut pas être éliminé, cette voie de synthèse n'a pas été poursuivie pour la série oxygénée.

2.3 Suite de la synthèse

La suite de la synthèse à vers les polycycles est tenté avec les hétérocycles **19** et **21** même si l'accès à ces composés était problématique. Pour faire cela, la même stratégie de synthèse à été envisagé que pour l'alcool **1**, séquence connue et souvent répété au laboratoire (Schéma 81).

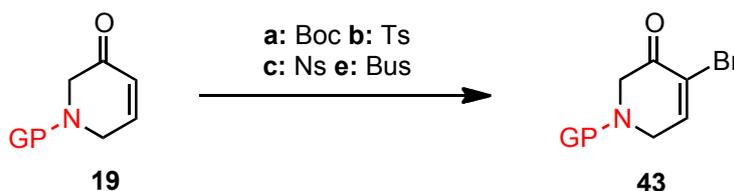
Schéma 81 : Synthèse de l'alcool propargylique **1**.

Cette stratégie a été décrite en détail dans la thèse de Catherine Hulot et plusieurs publications,^{132,133} et par conséquent, elle n'est pas rappelée en détail ici. Elle sera utilisée comme modèle pour la synthèse des dérivés hétérocycliques. Cependant, un détail mérite d'être mentionné : la bromation de la cyclohexénone **37** est réalisée avec une nouvelle méthode utilisant le NBS et la pyridine-*N*-oxide. La bromocyclohexénone **38** est isolée avec 92 % *via* cette méthode. Cela a permis d'augmenter le rendement global de l'alcool **1** sur les cinq étapes à 37 %.

2.3.1 Bromation des pyranones et pyridones

La bromation des pyridones est tentée avec les composés **19a** à **19e**. Les conditions de réaction ainsi que les techniques de purification sont variées (recristallisation ou chromatographie sur colonne de gel de silice). Les réactifs employés sont : dibrome (dilué ou non dans du dichlorométhane avant l'ajout au milieu réactionnel)¹⁵⁴, le 1,3-dibromo-5,5-diméthylhyantion,¹⁵⁶ le pyridinium bromide perbromide,^{157,158} la *N*-bromosuccinimide et finalement la *N*-bromosuccinimide en combinaison avec le pyridine-*N*-oxide¹⁵⁹ (Tableau 14). Pour tous ces réactifs, des bouteilles neuves sont utilisées en cas de doute sur la qualité du réactif.

Tableau 14 : Résultats pour la bromation des différent pyridones.



	produit de départ (GP)	m (mg)	conditions	résultats
1	Lit ¹⁵⁴ (Bus)	/	a) 1.02 éq. Br ₂ dilué, DCM, 0 °C, 30 min b) 1.04 éq. NEt ₃ , 0 °C, 30 min	89 % après recrist.
2	19b (Ts)	36	a) 1.05 éq. Br ₂ dilué, DCM, 0 °C, 2 h b) 1.1 éq. NEt ₃ , 0 °C, 2 h	21 mg 43b (45 %) + 10 mg 19b
3	19b (Ts)	45	1.5 éq. NBS, DCM, 0 °C à t.a., 72 h	dégradation (colonne silice traitée)
4	19a (Boc)	65	a) 1.05 éq. Br ₂ , DCM, 0 °C, 2 h b) 1.7 éq. NEt ₃ , 0 °C, 2 h	/
5	19a (Boc)	70	a) 1.05 éq. Br ₂ dilué, DCM, 0 °C, 1 h b) 1.7 éq. NEt ₃ , 0 °C, 7 h	18 mg 43a (18 %)
6	19a (Boc)	30	NBS, DCM	/
7	19c (Ns)	45	1.5 éq. NBS, DCM, 0 °C à t.a., 96 h	dégradation (colonne silice traitée)
8	19c (Ns)	91	1.5 éq. NBS, DCM, t.a., 20 h	non concluant
9	19c (Ns)	100	1.0 éq. NBS, 1.5 éq. pyridine- <i>N</i> -oxide, MeCN, t.a., 4 jours	47 mg 43c (37 %)

	produit de départ (GP)	m (mg)	conditions	résultats
10	19e (Bus)	200	a) 1.02 éq. Br ₂ dilué, DCM, 0 °C, 1 h b) 1.04 éq. NEt ₃ , 0 °C, 7 h	/
11	19e (Bus)	50	0.55 éq 1,3-dibromo-5,5-dimethylhyantion, 1.1 éq. NaOH _{aq.}	/
12	19e (Bus)	100	2.4 éq. pyridinium bromide perbromide, 2.0 éq. pyridine, DCM, 0 °C à t.a., 4 j	44 mg 43e (32 %)
13	19e (Bus)	100	2.4 éq. pyridinium bromide perbromide, 2.0 éq. pyridine, DCM, 0 °C à t.a., 7 h	65 mg 43e (48 %)
14	19e (Bus)	100	1.5 éq. NBS, DCM, t.a., 26 h	61 mg 43e (45 %)
15	19e (Bus)	310	1.5 éq. NBS, DCM, t.a., 65 h	199 mg 43e (47 %) + 49 mg 19e (16 %)
16	19e (Bus)	200	3.0 éq. NBS, DCM, t.a., 2 j	33 mg 43e (12 %)
17	19e (Bus)	100	1.0 éq. NBS, 1.5 éq. Pyridine- <i>N</i> -oxide, MeCN, t.a., 48 h	37 mg 43e (32 %) + 51 mg 19e (56 %)

Aucune combinaison de produit de départ, méthode et purification n'a fourni de résultats optimaux. Pour vérifier la validité de ces méthodes, la cyclohexénone **37** sans hétéroatome est utilisée (Tableau 15). La séquence dibromation/élimination déjà connue et la bromation au *N*-bromosuccinimide en combinaison avec le pyridinium-*N*-oxide ont menés à la bromocyclohexénone **38** avec de bon résultats.

Tableau 15 : Bromation de la cyclohexénone **37**.



	m (mg)	conditions	résultats
1	Lit. ^{132,133} : 40 g	a) 1.05 éq. Br ₂ , DCM, 0 °C, 2 h b) 1.7 éq. NEt ₃ , 0 °C, 2 h	71 % 38 après recrist.
2	100	2.4 éq. pyridinium bromide perbromide, 2 éq. pyridine, DCM, 0 °C, 1 h, Purif : chromatographie	57 mg 38 (31 %)
3	500	2.4 éq. pyridinium bromide perbromide, 2 éq. pyridine, DCM, 0 °C, 1 h, Purif : recrist.	360 mg 38 (40 %) impurs
4	100	1.5 éq. NBS, DCM, t.a., 65 h	seulement 37
5	200	1.5 éq. NBS, 2 éq. pyridine- <i>N</i> -oxide, DCM, t.a., 7 j	336 mg 38 (92 %)

La bromation de la pyranone **21** est aussi peu satisfaisant que pour les dérivés azotés **19**. Le composé bromé **44** est isolé avec un rendement de 44 % (Schéma 82).

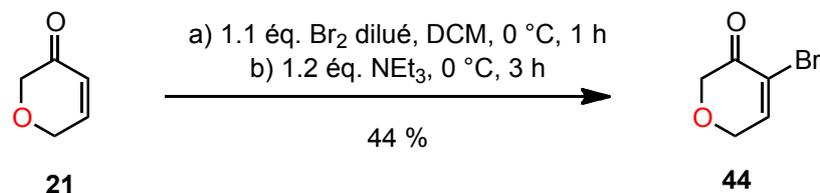
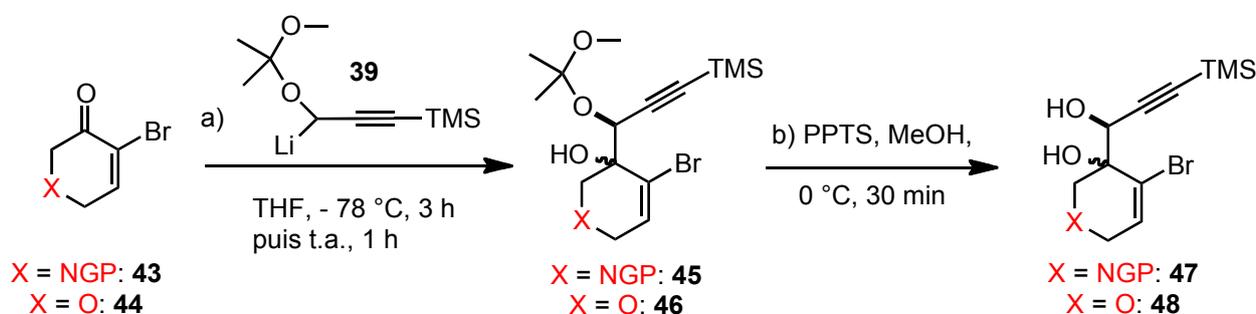


Schéma 82 : Bromation de **21**.

2.3.2 Addition de l'alcool propargylique diprotégé

Lors de l'addition de l'alcool propargylique diprotégé **39** sur les bromo-pyranones et bromo-pyridones, des difficultés sont également rencontrées (Tableau 16). Une dégradation est observée pendant la deuxième étape, la déprotection de l'alcool. Lorsque la réaction est arrêtée après la première étape, les diols mono-protégés **45e** de la série azotée sont isolés avec un rendement total de 31 % (entrée 3). Un essai de déprotection des diols mono-protégés ne conduit pas aux diols libres **47e** (entrée 5).

Tableau 16 : Résultats pour l'addition de l'alcool **39** sur les bromo-pyranones et bromo-pyridones.



	43 ou 44	m (mg)	conditions a)	conditions b)	résultats
1	44 (O)	85	voir schéma		dégradation, mais seulement lors de b) ?
2	43e (NBus)	100	voir schéma		dégradation, mais seulement lors de b) ?
3	43e (NBus)	141	ajout cétone sur 39	/	72 mg (31 %) de l'intermédiaire protégé 45e , 2 Dias
4	43e (NBus)	80	ajout 39 sur cétone	/	16 mg (12 %) de l'intermédiaire protégé 45e , 2 Dias
5	43e (NBus)	16	/	<i>i</i> -PrOH, 0 °C à t.a.	seulement 45e

2.4 Conclusions

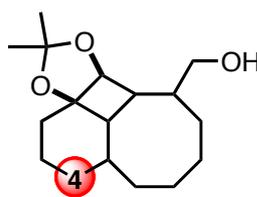
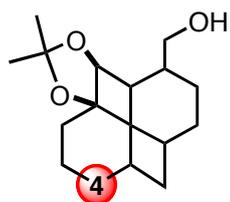
Les composés semblent assez simples, mais les deux séries « 5-aza » et « 5-oxo » se sont avérées particulièrement difficiles à réaliser. Autant pour la synthèse de la pyranone **21** et des pyridones **19** que pour la bromation ou l'addition de l'alcool propargylique diprotégé **39**, de longues périodes d'optimisation ont été nécessaires. De plus, de nombreuses difficultés ont été rencontrées : des problèmes de polymérisations, purifications, reproductibilité et réactivité. Les conditions idéales pour les deux séries n'ont pas été déterminées et en conséquence, leurs synthèses ont été abandonnés.

Dans le chapitre suivant seront décrits les résultats concernant les dérivés avec un hétéroatome en position 4.

CHAPITRE 3:

HETEROCYCLES AVEC HETEROATOMES

EN POSITION 4



3.1 Les composés ciblés

Une synthèse d'analogues comportant un hétéroatome en position 4 est également proposée. Encore une fois, deux séries sont envisagées : une série « 4-oxo » et une série « 4-aza ». Dans les deux cas, il est possible d'accéder aux fenestranes ou cyclooctatriènes par la voie de semi-hydrogénation (Schéma 83) ou par la voie *one-pot* (Schéma 84). La rétrosynthèse diffère seulement légèrement de celle des séries « 5-aza » ou « 5-oxo », décrites dans le Chapitre 2 : Hétérocycles avec hétéroatomes en position 5. La seule différence est la position de l'hétéroatome.

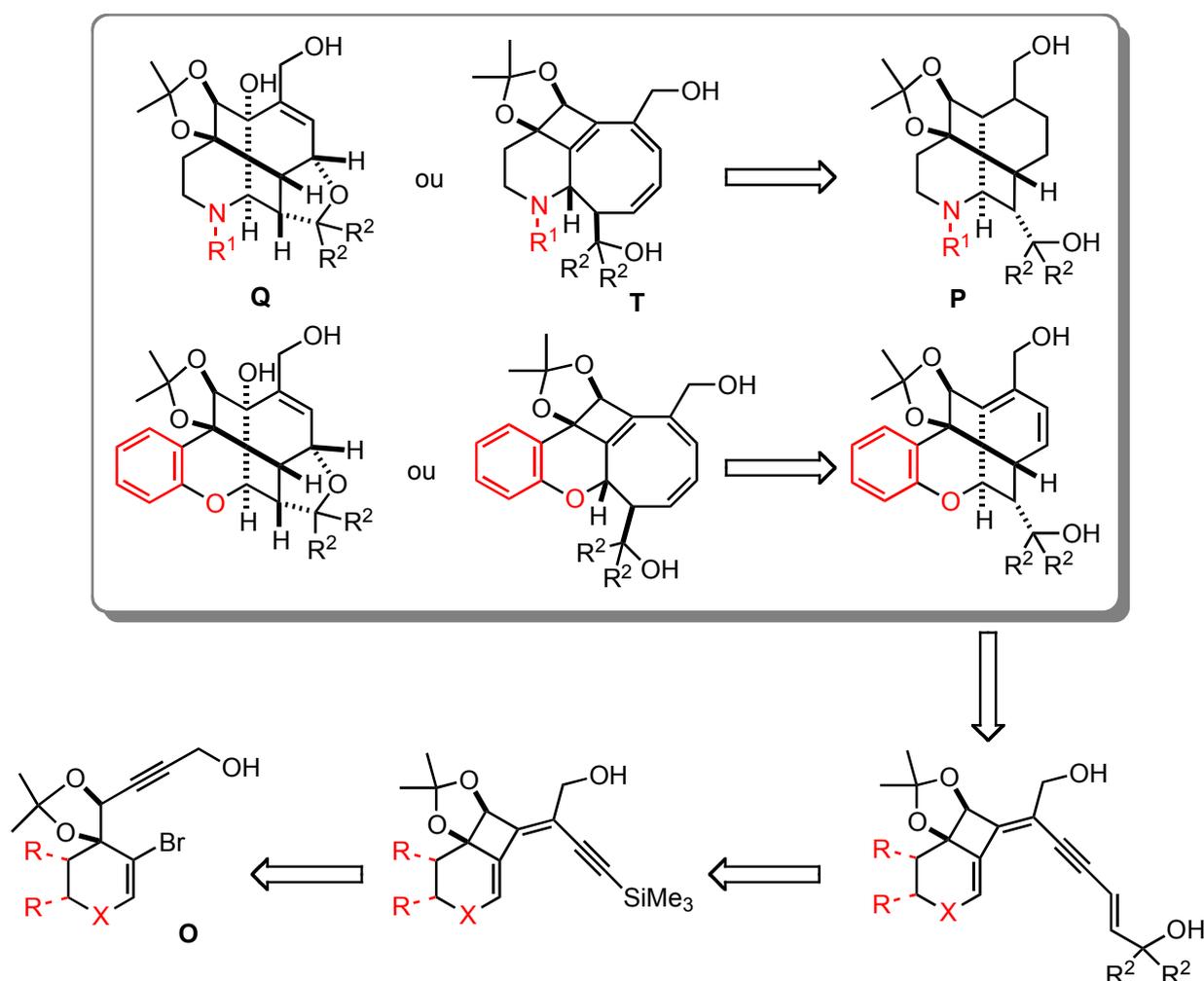


Schéma 83 : 4-hétéro-fenestranes et 4-hétéro-cyclooctatriènes proposés par la voie de semi-hydrogénation.

Tous les fenestranes et cyclooctatriènes pourraient être synthétisés à partir de l'alcool propargylique de type O. Les fenestranes P seraient obtenus lors de la semi-hydrogénation du triényne, disponible en trois étapes à partir de l'alcool O par couplage de Sonogashira, déprotection du groupement TMS et d'une réaction tandem 4-*exo-dig*/Sonogashira pour former le

cyclobutane (Schéma 83). Les fenestranes **S** seraient obtenus directement en une cascade réactionnelle à partir du même alcool **O** (Schéma 84). L'accès à l'alcool propargylique **O** serait assuré par l'enchaînement de réactions bien connues au laboratoire. En conséquence, l'objectif initial est la synthèse des cyclohexenones initiales avec un hétéroatome en position 4.

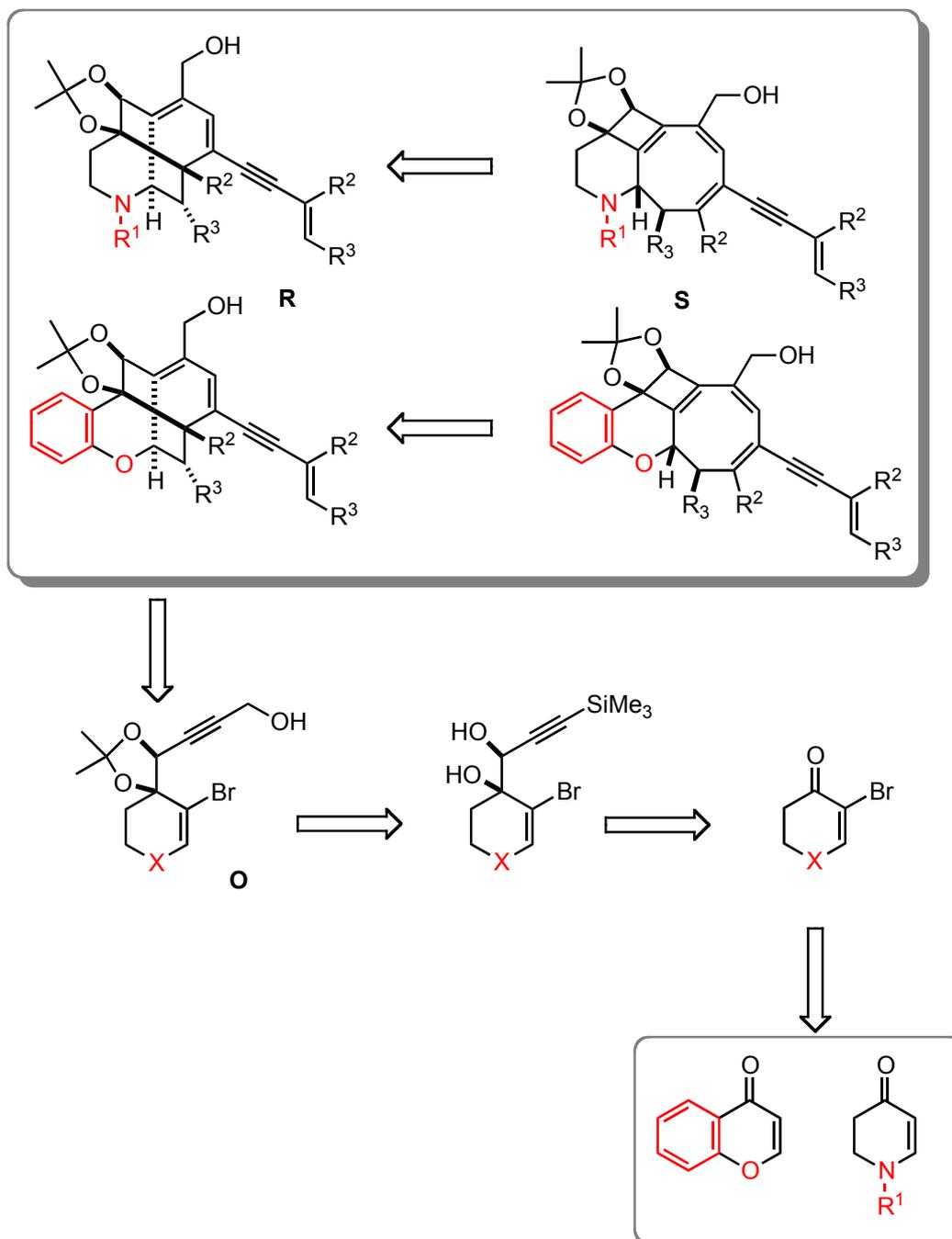


Schéma 84 : 4-hétéro-fenestranes et 4-hétéro-cyclooctatriènes proposés par la voie *one-pot*.

3.2 En suivant la stratégie de synthèse *via* l'alcool propargylique

3.2.1 Série « 4-oxo »

Le produit de départ pour la série « 4-oxo » est choisi délibérément pour faciliter l'accès aux intermédiaires clés : la 4-chromone **50** est un composé commercial, il peut directement être engagé dans la synthèse. Sa bromation est réalisée par deux méthodes. Une dibromation/débromation mène au dérivé bromé **51** avec 74 % de rendement, mais 25 % du produit de départ sont aussi récupérés (Schéma 85). Une bromation utilisant *N*-bromosuccinimide et pyridinium-*N*-oxide permet d'isoler le produit souhaité **51** avec un rendement de 91 %.

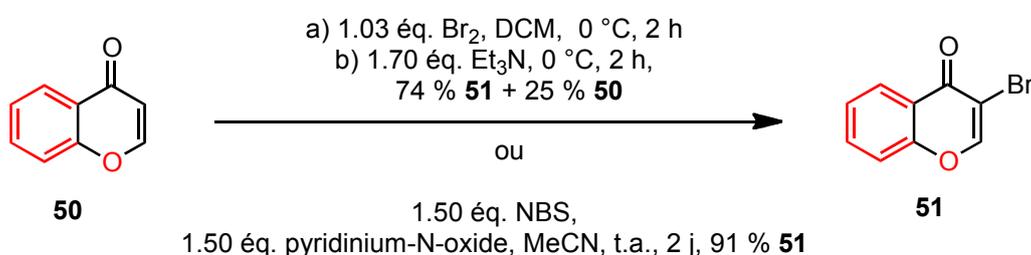


Schéma 85 : Bromation de la 4-chromone par deux méthodes.

Suivant la même stratégie que pour les intermédiaires classiques, l'étape suivante est l'addition de l'alcool propargylique diprotégé **39** sur la cétone **51** et une déprotection du diol mono-protégé **52** pour pouvoir isoler les diols libres **53a** et **53b** (Schéma 86).

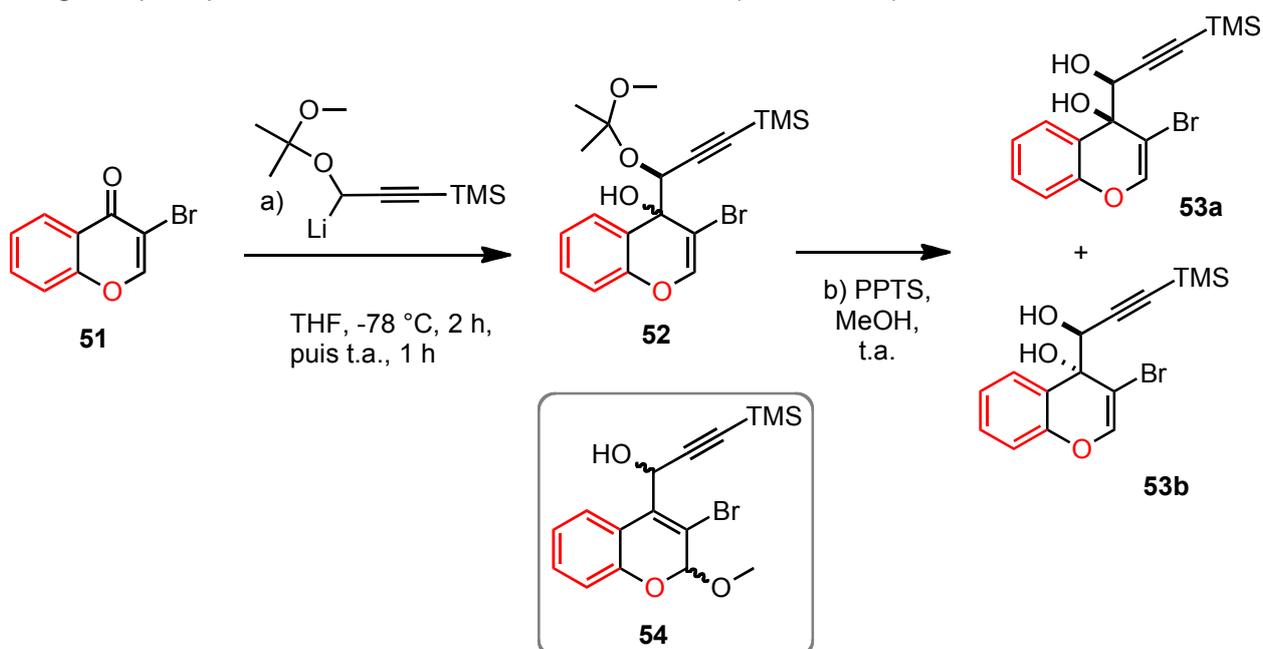


Schéma 86 : Addition de l'alcool **39** sur la cétone **51**.

Lors des premiers essais, cette méthode ne donne pas les produits souhaités et une dégradation est observée (Tableau 17, entrées 1 et 2). Cependant, avec une méthode utilisant du CeCl_3 pour activer la cétone, les deux diols **53a** et **53b** sont isolés avec un rendement global non satisfaisant de 20 % (entrées 3 et 4). Une nouvelle tentative avec la méthode classique a permis d'éclaircir le problème : les diols **53a** et **53b** sont isolés, mais une réaction secondaire a lieu et les sous-produits **54** sont formés (entrée 5).

Tableau 17 : Premiers résultats pour l'addition de l'alcool **39** sur la cétone **51**.

m (mg)	conditions	résultats	remarques
1 260	a) 1.50 éq. 39 , 1.60 éq. <i>n</i> -BuLi, THF, 2 h, -78 °C, 1.0 éq. 51 , 1 h, -78 °C, t.a., 37 h b) PPTS, MeOH, 0 °C, 15 min	/	dégradation lors de la déprotection
2 200	a) 1.50 éq. 39 , 1.60 éq. <i>n</i> -BuLi, THF, 2 h, -78 °C, 1.0 éq. 51 , 3 h, -78 °C, t.a., 96 h 51 , 1.0 éq. CeCl_3 , THF, 5 h, t.a. puis -78 °C et ajout 39 lithié, 1 h, -20 °C b) PPTS, EtOH, t.a., 10 min	/	diols mono-protégés pas isolés
3 100	51 , 1.0 éq. CeCl_3 , THF, 5 h, t.a. puis -78 °C et ajout 39 lithié, 1 h, -20 °C b) PPTS, EtOH, t.a., 10 min	31 mg 33 (20 %)+ 52 mg 51	déprotection très rapide, dégradation?
4 50	51 , 1.0 éq. CeCl_3 , THF, 5 h, t.a. puis -78 °C et ajout 39 lithié, 1 h, -78 °C puis t.a., 37 h b) PPTS, EtOH, 0 °C, 15 min	14 mg 33 (18 %)+ 31 mg 51	
5 225	a) 1.50 éq. 39 , 1.60 éq. <i>n</i> -BuLi, THF, 30 min à -78 °C, 1.0 éq. 51 , 3 h à -78 °C, t.a., 3 h b) 0.1 éq. PPTS, MeOH, 0 °C, 10 min	120 mg 53a (34 %) + 55.0 mg 53b (15 %) + 67.0 mg 54 (16 %)	formation de sous-produits de Ferrier

Ceci peut être rationalisé par l'accessibilité des vinyléthers de type **55** pour une addition d'un nucléophile dans des conditions acides, pour donner des composés de type **56** (Schéma 87).¹⁶⁰ En présence d'un groupe partant en position γ , les composés peuvent aussi subir un réarrangement de Ferrier, pour donner des composés de type **57**. La raison de cette réaction secondaire est probablement l'acide utilisé lors de la déprotection du diol, le pyridinium *p*-toluènesulfonate. Par conséquent, cette étape est étudiée en détail afin d'optimiser ses conditions et éviter la formation des sous-produits.

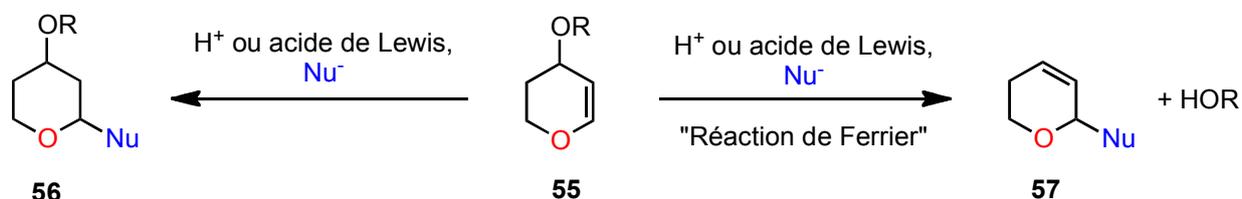
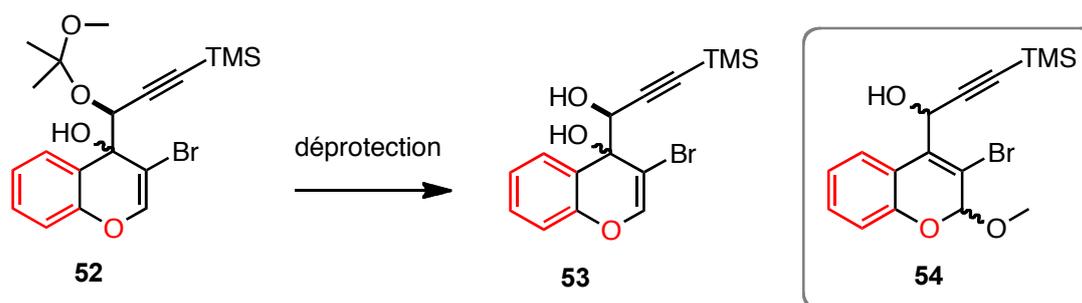


Schéma 87 : Formation de sous-produits de type Ferrier.

Afin d'optimiser cette étape, une quantité suffisante de l'intermédiaire **52** est synthétisée et mise dans différentes conditions de déprotection (Tableau 18). L'utilisation de pyridinium *p*-toluènesulfonate dans le MeOH à 0 °C pendant 10 min a bien mené aux produits souhaités, mais

les sous-produits sont aussi formés (entrée 1). L'utilisation de la méthode de Conia¹⁶¹ a également mené aux sous-produits de Ferrier **54**. Plus précisément, l'acidité du gel de silice est suffisante, et l'ajout de l'acide oxalique n'est pas effectué. Néanmoins, la réaction est lente et 96 h sont nécessaires pour consommer totalement le produit de départ (entrée 2). Un solvant moins polaire en présence de pyridinium *p*-toluènesulfonate, comme le *i*-PrOH, joue très clairement un rôle cinétique de la réaction. 16 h au lieu de 10 min sont nécessaires pour la consommation totale du produit de départ. Néanmoins, les sous-produits de Ferrier **54** sont présents (entrée 3).

Tableau 18 : Optimisation de la déprotection de **52**.



m (mg)	conditions déprotection	résultats	remarques
1 500	0.1 éq. PPTS, MeOH, 0 °C, 10 min	120 mg 53a (34 %) + 55.0 mg 53b (15 %) + 67.0 mg 54 (16 %)	formation des sous-produits de Ferrier
2 236	Méthode de Conia : SiO ₂ , DCM, t.a., 96 h	CCM montre : 53a + 53b + 54	formation des sous-produits de Ferrier
3 203	0.1 éq. PPTS, <i>i</i> -PrOH, 0 °C, 16 h	CCM montre : 53a + 53b + 54	formation des sous-produits de Ferrier
4 250	0.1 éq. PPTS, MeOH, 0 °C, 5 min	77.3 mg 53a (42 %) + 50.0 mg 53b (27 %)	bonnes conditions
5 1.46 g	0.1 éq. PPTS, MeOH, 0 °C, 5 min	510 mg 53a (48 %) + 366 mg 53b (34 %)	

Finalement, la méthode de choix s'avère être le pyridinium *p*-toluènesulfonate dans le MeOH à 0 °C, mais la réaction doit impérativement être arrêté au bout de 5 min par l'ajout d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. Ainsi les diols libres **53a** et **53b** sont isolées avec de bons rendements (48 % et 34 %) et le rendement global est de 82 % (entrées 4 et 5).

Une protection du diol sous forme d'acétone est ensuite prévue. La méthode classique – acide *p*-toluènesulfonique, acétone, 2,2-diméthoxypropane – ne permet pas d'isoler le produit souhaité, mais plusieurs diastereoisomères de deux sous-produits de Ferrier : 34 % de **58** et 45 % de **54**. Le PPTS n'est pas assez acide pour catalyser cette réaction, seul le produit de départ est observé. Un autre essai est réalisé avec le APTS en présence de tamis moléculaire 4 Å, dans l'espoir de capturer le MeOH formé lors de la réaction et ainsi prévenir la formation des sous-produits. Néanmoins, les sous-produits sont les seuls produits observés dans ces conditions (Schéma 88).

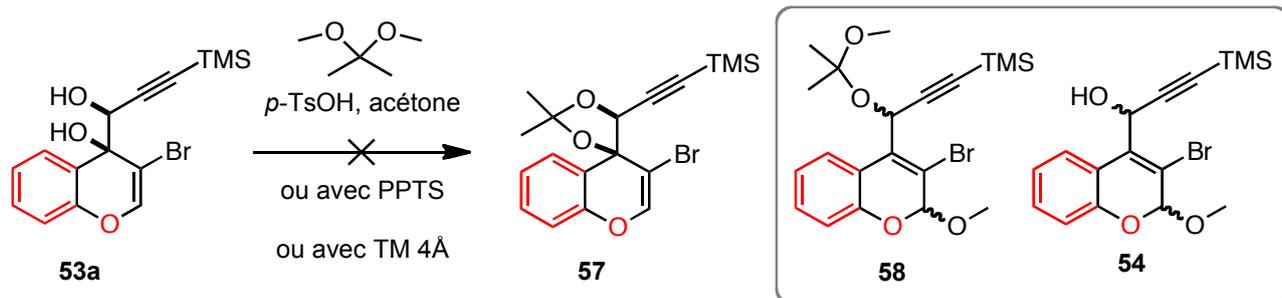


Schéma 88 : Protection du diol libre 53a.

Le diol pourrait aussi être protégé sous forme de carbonate. Le carbonyldiimidazole dans le benzène et 5 min d'irradiation au four micro-onde à 80 °C est la méthode de choix pour accéder au carbamate **59**.¹⁶² Mais ces conditions n'ont pas permis d'isoler le carbamate **60**, une dégradation est observée, autant qu'à température ambiante et à 0 °C (Schéma 89).

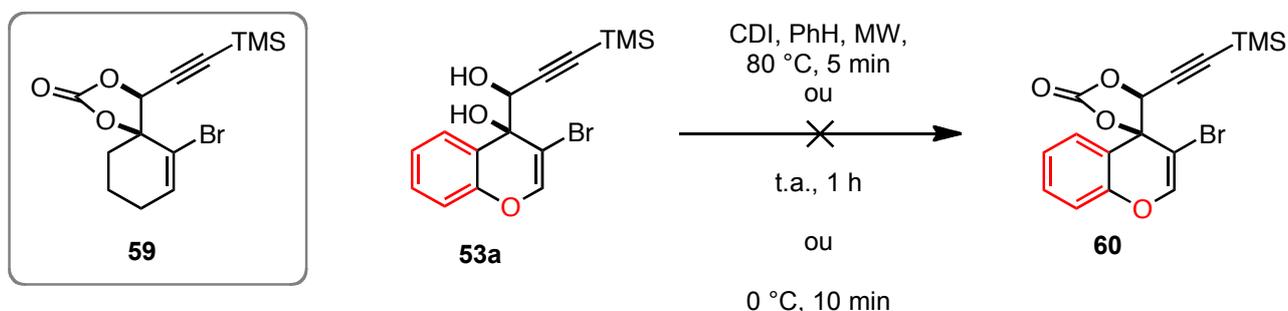


Schéma 89 : Protection du diol libre 53a sous forme de carbonate.

Ensuite une protection de l'alcool tertiaire par la méthode de Kuwajima *et al.* est envisagée.¹⁶³ Il s'agit d'une méthode en deux étapes : avec le di-*iso*-propylchlorosilane, le diol est d'abord transformé en un silyléther cyclique, qui n'est pas stable et qui sera ensuite sélectivement ouvert par l'addition de *n*-BuLi en présence de *N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine. La première étape de cette réaction a semblé propre lors du contrôle par CCM, mais lors de la deuxième étape une dégradation est observée (Schéma 90). Une explication pourrait être que le silyléther obtenu ainsi est un bon nucléofuge, provoquant un réarrangement de type Ferrier et une dégradation.

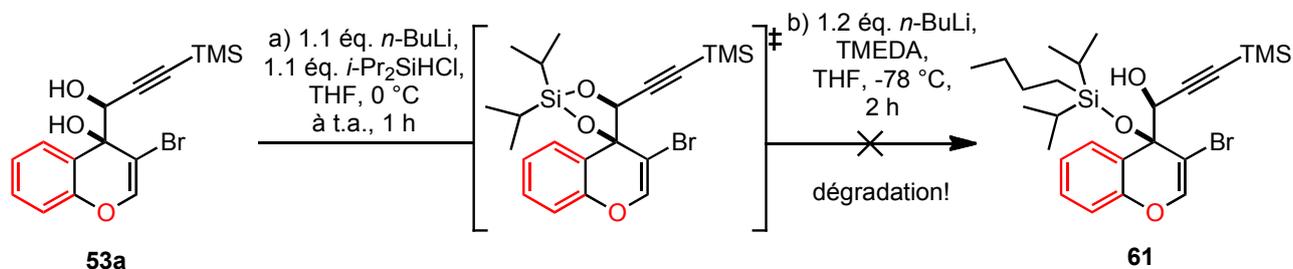


Schéma 90 : Essai de protection sous forme de silyléther.

Afin de poursuivre la synthèse des fenestranes *via* la stratégie de l'alcool propargylique, une protection du diol libre est impérative. Cette stratégie ayant abouti à une impasse jusqu'à présent, des alternatives sont envisagées à ce stade. Elles seront le sujet des sous-chapitres suivant les résultats de la série « 4-aza ».

3.2.2 Série « 4-aza »

La synthèse de dihydropyridinones comme le composé **63a** est bien connue dans la littérature.¹⁶⁴ Dans notre cas, la réduction du composé commercial 4-méthoxypyridine **62** et l'addition du chloroformiate de benzyle a mené à la dihydropyridinone **63a** avec un rendement de 51 % (Schéma 91). Après une bromation au NBS, le composé **64a** est obtenu avec un rendement de 72 %.

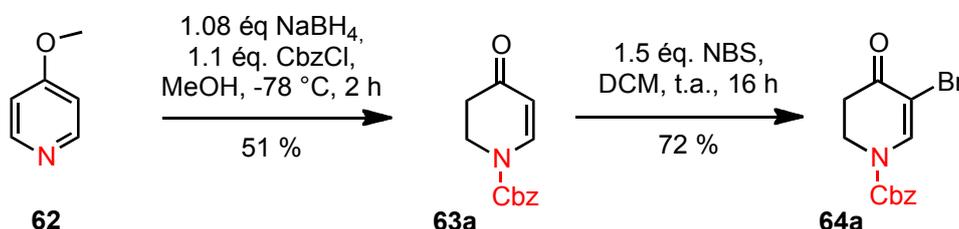
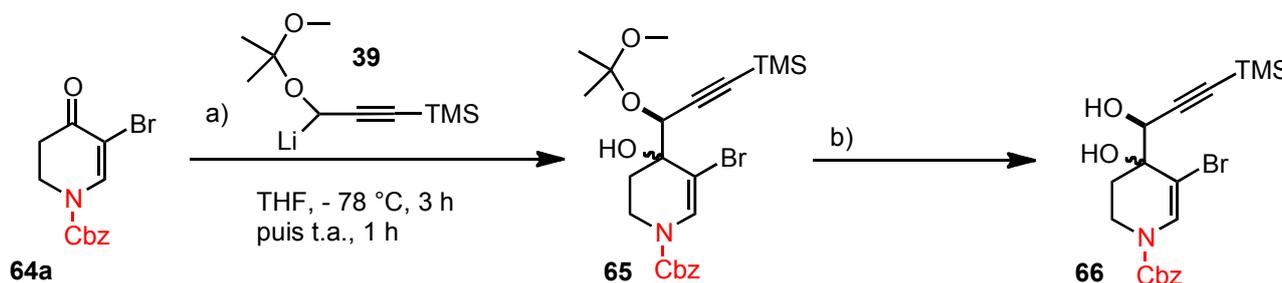


Schéma 91 : Synthèse de la bromo-4-aza-cyclohexénone **64a**.

Sans hétéroatome dans le cycle, l'addition de l'alcool propargylique diprotégé propargylique **39** est réalisée avec du *n*-BuLi à -78 °C. Ensuite, le composé **29** est directement déprotégé (méthode classique, voir sous-chapitre 2.3, page 84). Les résultats obtenus pour la série « 4-aza » sont rassemblés dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Résultats de l'addition de l'alcool propargylique diprotégé **39** sur la cétone **64a**.



	m (mg)	conditions a)	conditions b)	résultats
1	85	méthode CeCl ₃	avec MeOH	dégradation lors de la 2 ^{ème} étape ?
2	141	méthode classique	avec EtOH	dégradation lors de la 2 ^{ème} étape ?
3	200	méthode classique, ajout 39 sur cétone	/	91 mg 65a et 75 mg 65b (50 %)
4	35	/	PPTS, <i>i</i> -PrOH, 0 °C à t.a., puis EtOH	uniquement isolation de 65

La méthode classique n'a pas conduit aux résultats escomptés pour cette série (entrée 2). Une autre méthode utilisant du CeCl_3 lors de l'addition de l'alcool propargylique **39**, de la même façon n'a pas été concluante (entrée 1).^{165,166} Par la suite, il est remarqué que ce n'est pas la première étape qui pose un problème, mais la déprotection de l'alcool. En effet, une dégradation a lieu lors de cette deuxième étape. En arrêtant la réaction aux diols mono-protégés, les deux diastéréoisomères **65a** et **65b** peuvent être isolés avec un rendement global de 50 % (entrée 3). Contrairement à la série oxygénée, tous les essais de déprotection dans des conditions plus douces – EtOH ou *i*-PrOH au lieu de MeOH, 0 °C au lieu de t.a. – se sont également soldés par des échecs (entrée 4).

3.3 Essais de cascades avec les diols libres

Lors de travaux antérieurs du laboratoire, il a été montré que les substrats avec un diol libre sont appropriés à une cascade 4-*exo*-dig/Stille.¹⁶⁷ C'est seulement en synthétisant l'alcool propargylique **1** qu'une protection du diol est nécessaire. Par conséquent, des essais de cascades avec les diols libres **53** sont effectués (Schéma 92).

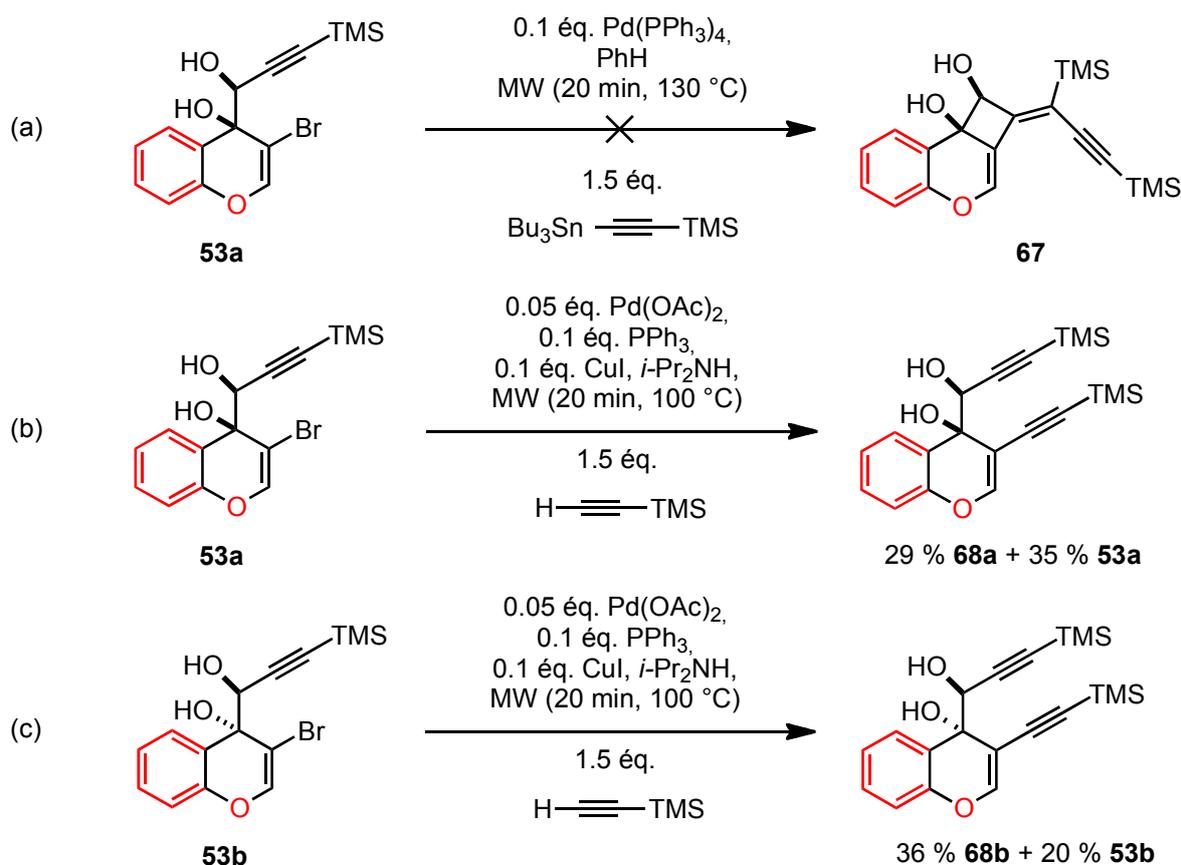


Schéma 92 : Essais de cascade avec les diols libres **53**.

Mis dans les conditions d'une cascade 4-*exo*-dig/Stille, le diol **53a** ne réagit pas pour donner le produit ciblé **67**, mais une dégradation est observée (Schéma 92a). Une cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira du diol **53a** n'a pas conduit au produit souhaité **67**, mais un produit issue du couplage direct **68a** est observé (Schéma 92b). La même réactivité est obtenue pour le diol **53b** (Schéma 92c). Cette approche alternative a ainsi été considérée comme non applicable au cas des diols **53**.

3.4 Stratégie alternative sans l'alcool tertiaire

3.4.1 L'influence des deux groupement OH pour les cascades¹⁶⁸

Lors des travaux initiaux sur la cascade 4-*exo*-dig/Stille, l'influence de la structure des produits de départ a été étudiée. Ainsi, une stéréochimie relative *anti* des deux groupements alcools est essentielle pour favoriser la cascade réactionnelle et pour minimiser le couplage de Stille direct. La nécessité de la présence de ces groupements alcools a aussi été contrôlée, et comparée à la réactivité du diol **40**. Il a été démontré que l'alcool secondaire en position C-7 est essentiel pour conduire au dérivé issue de la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig : à partir de l'alcool **70**, seul les produits **71** du couplage de Stille sont formés (Schéma 93a). Par contre, l'alcool tertiaire en C-1 n'est pas indispensable et la cascade 4-*exo*-dig/Stille a bien lieu pour le substrat **72** (Schéma 93b).

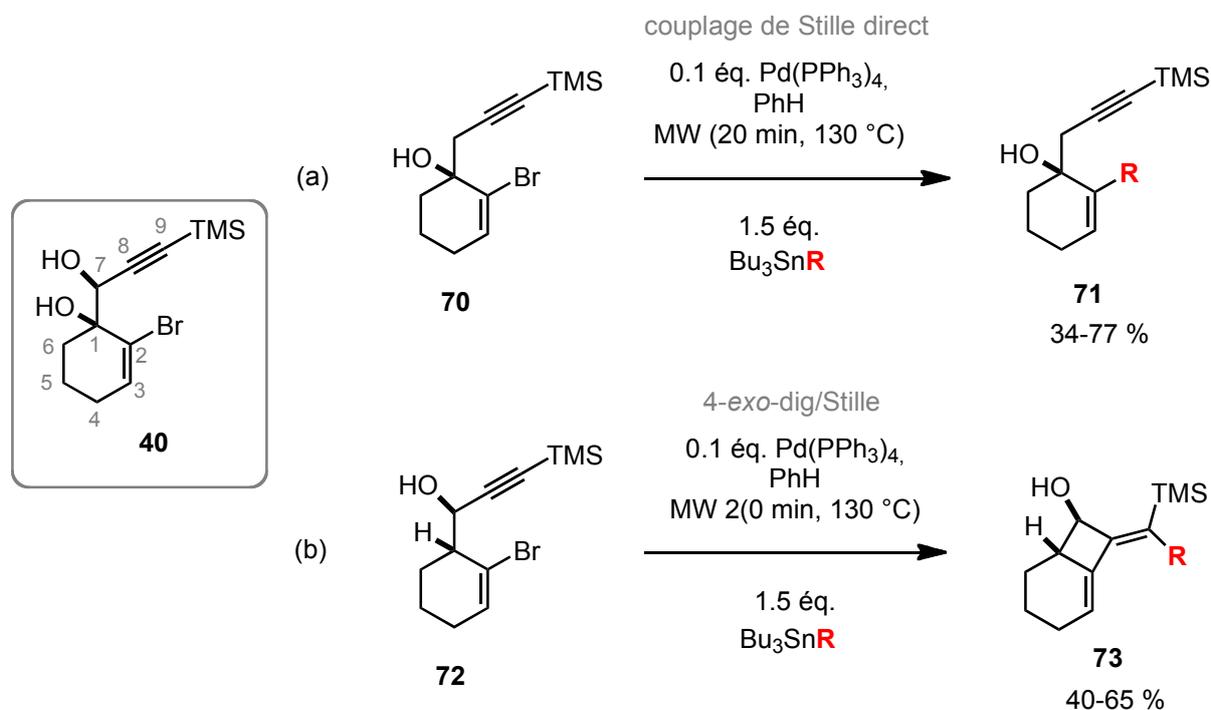


Schéma 93 : Réactivité des dérivés **70** et **72**.

Le dérivé **72** portant un seul alcool est synthétisé en une séquence de quatre étapes à partir de la bromocyclohexénone **38**. Cette séquence consiste en une réduction de Luche, une substitution avec l'allylbromure, une protection de l'alcyne terminal et un réarrangement [2,3] de Wittig¹⁶⁹ (Schéma 94).

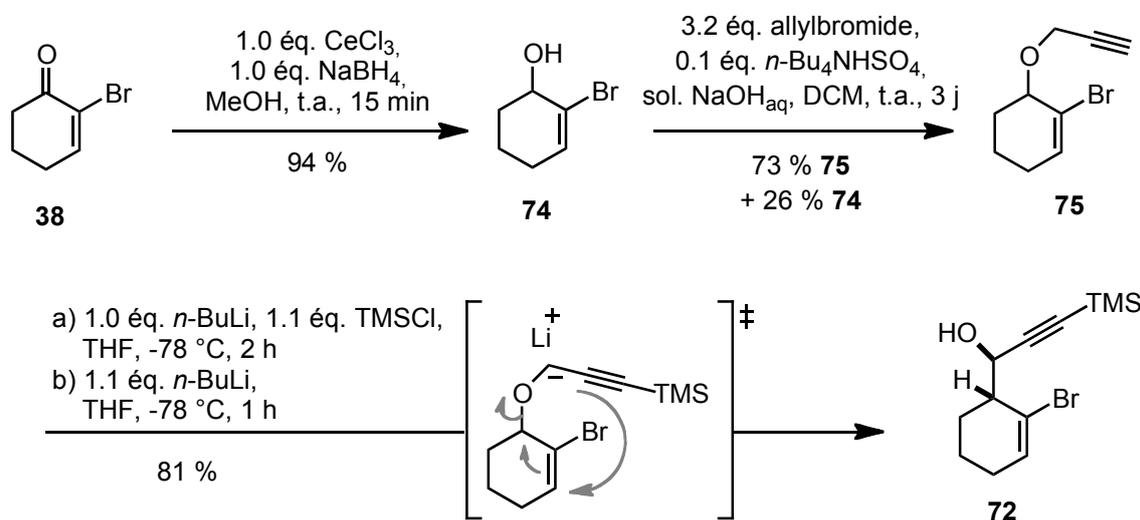


Schéma 94 : Synthèse du dérivé **72**.

Le réarrangement [2,3] de Wittig a lieu par un état de transition cyclique. La diastéréosélectivité de ce processus dépend de la configuration de la double liaison et des restes en α et α' de l'éther. Les deux restes de volume plus important, R_E et L , préfèrent les positions équatoriales (Figure 35). En règle générale, le réarrangement de doubles liaisons E mènent aux produits *anti*, et le réarrangement de doubles liaisons Z mènent aux produits *syn*.^{169,170}

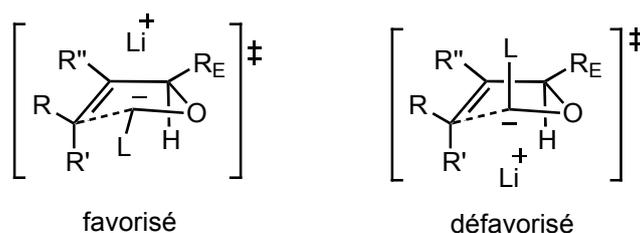
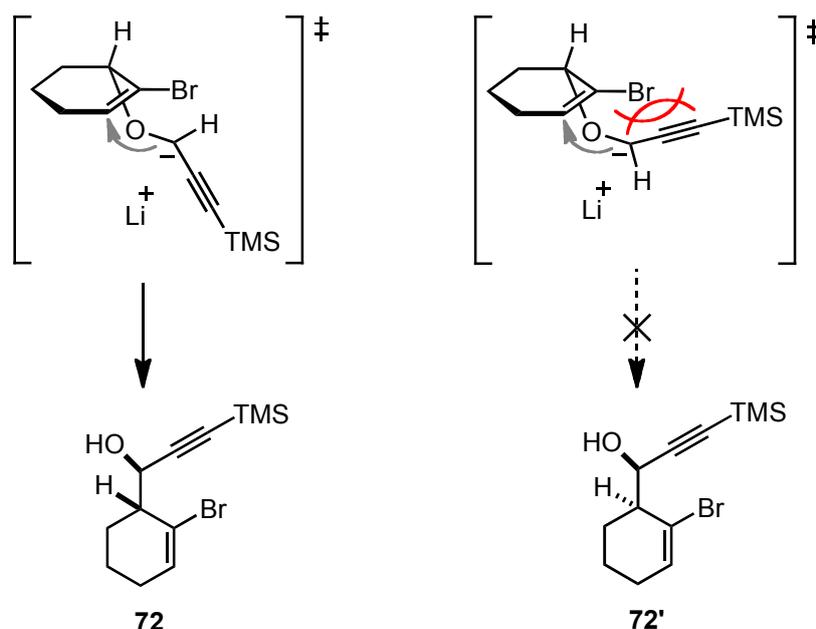


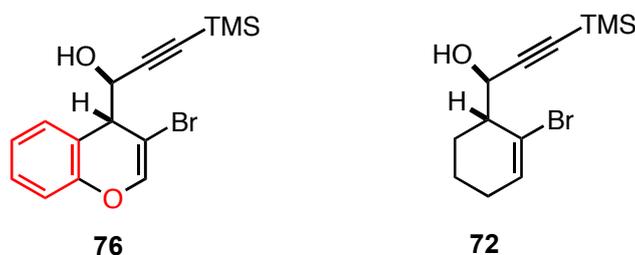
Figure 35 : Etats de transition du réarrangement [2,3] de Wittig.

Dans notre cas, un état de transition est clairement défavorisé dû à une gêne stérique. La formation du diastéréoisomère **72** est ainsi favorisée, et le diastéréoisomère **72'** n'est pas formé (Schéma 95).

Schéma 95 : Etats de transition menant à **72** ou **72'**.

3.4.2 Essais avec le model **72**

Les diols libres **53** ne pouvant être ni protégés ni utilisés pour les cascades 4-*exo-dig*/couplage, une alternative est cherchée. En s'inspirant des travaux antérieurs du laboratoire, un dérivé **76** avec une seule fonction alcool en position C-7 est envisagé (Schéma 96).

Schéma 96 : Le dérivé **zo** et son modèle **72**.

Mais auparavant deux points devaient être vérifiés : (i) ce dérivé doit également pouvoir réagir selon une cascade 4-*exo-dig*/Sonogashira, et (ii) être transformé en alcool propargylique. Afin de répondre à ces questions rapidement, le modèle simplifié **72** ne possédant pas l'alcool tertiaire est d'abord utilisé.

3.4.2.1 Cascade 4-*exo-dig*/Sonogashira

Le modèle est testé dans la cascade réactionnelle 4-*exo-dig*/Sonogashira. Dans les conditions standards, le produit souhaité **73** est isolé avec un rendement de seulement 21 %. 39 %

de produit de départ **72** sont récupérés et 54 % du produit du couplage direct **77** sont formés (Schéma 97a).

L'alcool a ensuite été protégé (Schéma 97b), et le composé **78** est mis dans les conditions de la cascade. 68 % de produit de départ sont récupérés, mais dans ce cas ci une quantité supérieure du produit souhaité **79** (18 %) que du produit secondaire **80** (14 %) est isolée (Schéma 97c).

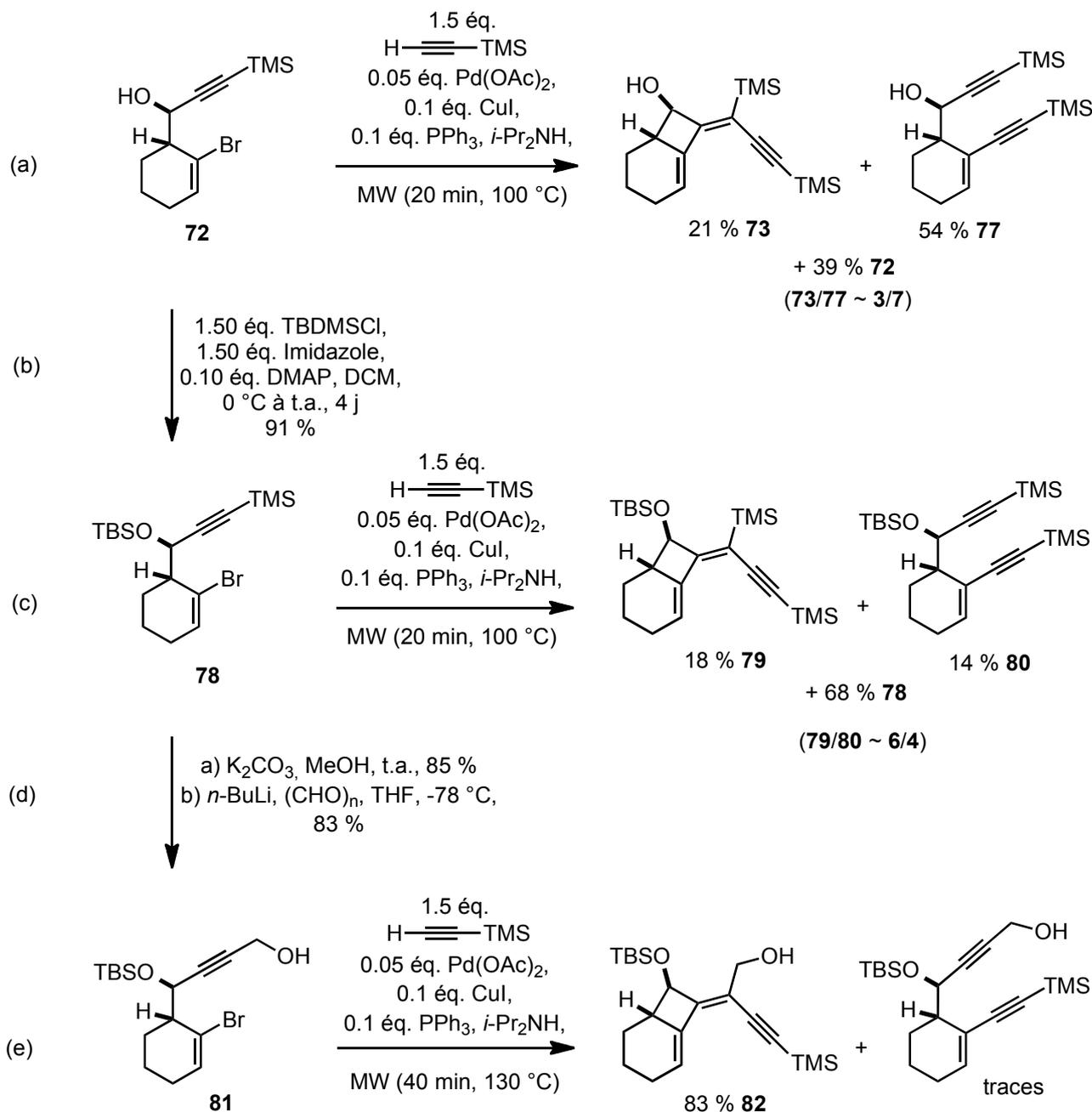


Schéma 97 : Essais des cascades réactionnelles avec le modèle **72**.

En deux étapes, l'alcyne protégé **78** est transformé en alcool propargylique **81** (Schéma 97d), puis mis dans les conditions standards de la cascade (irradiation à 100 °C, 20 min). Le

produit souhaité **82** est isolé avec un rendement de 51 %, à côté de 41 % du produit de départ **81**. Le produit secondaire est seulement observé en traces. Cette réaction est ensuite optimisée, et après 40 min d'irradiation au four micro-onde à 130 °C, 83 % de **82** sont formés (Schéma 97e).

Ainsi il a été montré que le dérivé **72** sans alcool en position C-1 peut être transformé en alcool propargylique **82**, qui peut réagir selon une cascade 4-exo-dig/Sonogashira. Grâce à ces résultats prometteurs, la suite de la synthèse de nouveaux produits finaux sans fonction hydroxy en position C-1 à été poursuivie.

3.4.2.2 Vers des nouveaux polycycles

Le diényne **82** est ensuite transformé en triényne **83** par une déprotection de l'alcyne, un couplage de Sonogashira avec un iodure de vinyle, et un traitement avec de l'éthanolamine pour complexer les traces de cuivre. Ceci mène au triényne souhaité avec un rendement de 49 % pour les deux étapes (Schéma 98).

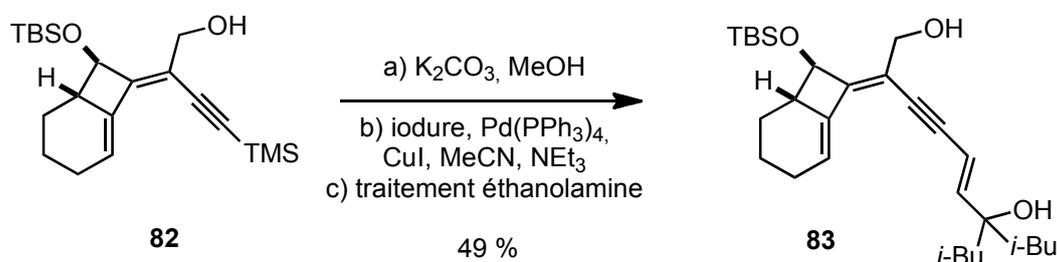


Schéma 98 : Synthèse du triényne **83**.

Ensuite la réaction de semi-hydrogénation est envisagée. Les conditions développées auparavant au laboratoire sont utilisées et le produit ciblé, le fenestradiène **84**, est formé avec succès (Schéma 99). Le rendement du produit brut était de ~77 %. Il n'est pas purifié, de peur d'avoir la même instabilité sur gel de silice que les dérivés précédents. Une transformation en cyclooctatriène correspondant par irradiation au four micro-onde n'a pas mené au produit souhaité, une dégradation ayant lieu.

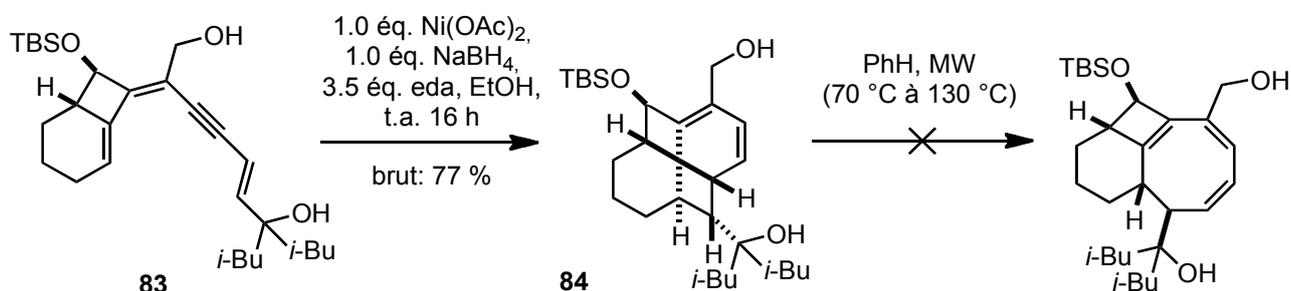
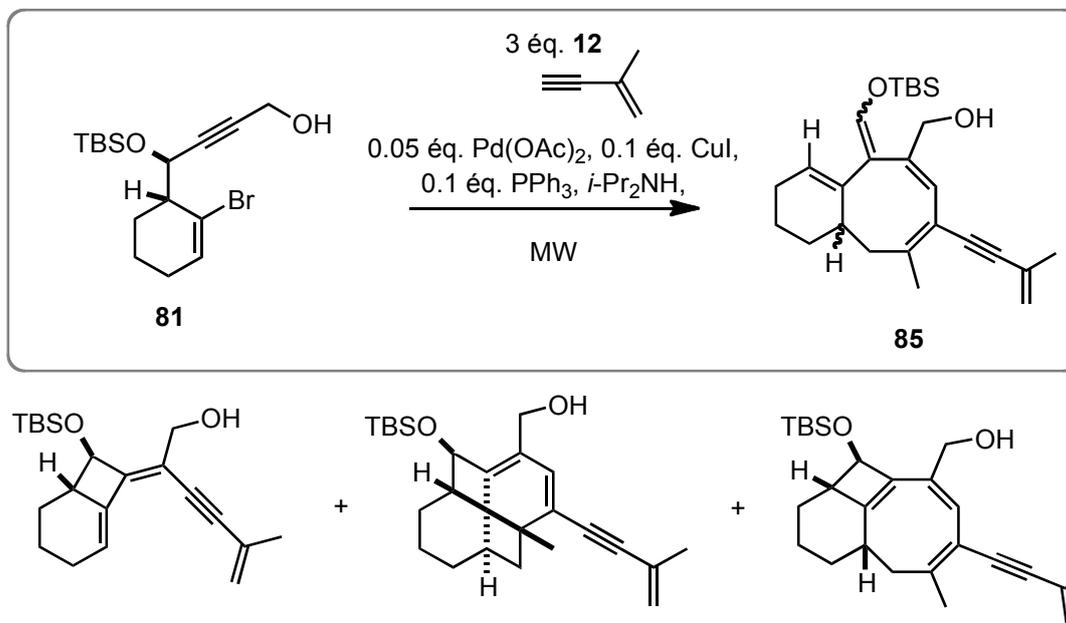


Schéma 99 : Synthèse du nouveau fenestradiène **84**.

Un accès aux polycycles par la voie *one-pot* est également tentée (Tableau 20). Une irradiation au four micro-ondes pendant 1 h à 90 °C de **81** avec trois équivalents de l'ényne **12** n'a pas rencontré de succès (entrée 1). En montant la température à 120 °C, un nouveau

cyclooctatriène **85** est obtenu (entrée 2). Le triényne est isolés seulement une fois avec un faible rendement de 12 % (entrée 3), et ni le fenestradiène ou le cyclooctatriène sont obtenues. Le résultat pour **85** est amélioré jusqu'à un rendement de 65 % avec une irradiation à 140 °C (entrée 4).

Tableau 20 : Formation d'un nouveau cyclooctatriène **85** par la voie directe.



	MW	82	triényne	fenestradiène	cyclooctatriène	85
1	60 min, 90 °C	85 %	4.6 mg impure ?	4.5 mg impure ?	/	/
2	60 min, 120 °C	23 %	/	/	/	44 %
3	60 min, 130 °C	32 %	12 %	/	/	49 %
4	60 min, 140 °C	11 %	/	/	/	65 %

Ce nouveau cyclooctatriène **85** serait issu d'une cascade légèrement différente : 4-*exo*-dig/Sonogashira/alcynylation/ $8\pi/4\pi$ (Schéma 100). L'électrocyclisation 6π n'a pas lieu mais une ouverture du cyclopropane par une électrocyclisation 4π est observée. Le produit obtenu est un mélange de deux diastéréoisomères. La configuration relative est perdue lors de l'ouverture du cyclopropane, ainsi la torquosélectivité de l'électrocyclisation 8π ne peut pas être déduit de la structure du polycycle.

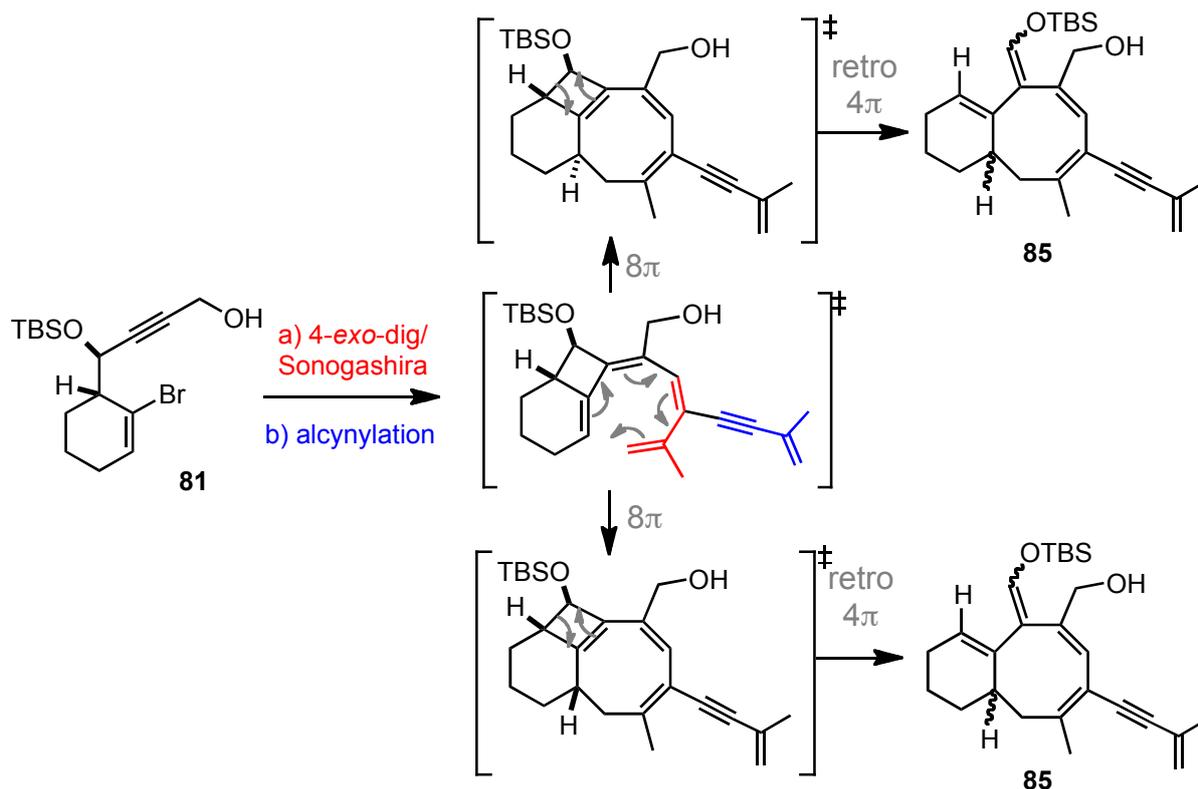


Schéma 100 : Cascade réactionnelle 4-exo-dig/Sonogashira/alcynylation/8 π /4 π .

Le cyclooctatriène **85** est déprotégé pour donner l'enol libre, qui se réarrange en aldéhyde et forme un hemi-acétal cyclique **86** (Schéma 101). Ceci est confirmé par l'isolement de deux fractions lors de la purification par chromatographie sur gel de silice. Une fraction est l'hemi-acétal **86** pur et la deuxième fraction est un mélange de celui-ci avec l'aldéhyde correspondant. Pour l'hémi-acétal isolée, la configuration relative est déterminée par une analyse de RMN 2D. Il est possible qu'une des fonctions aldéhydes subisse facilement la formation d'hémi-acétal alors que l'autre diastéréoisomère reste sous la forme aldéhydique.

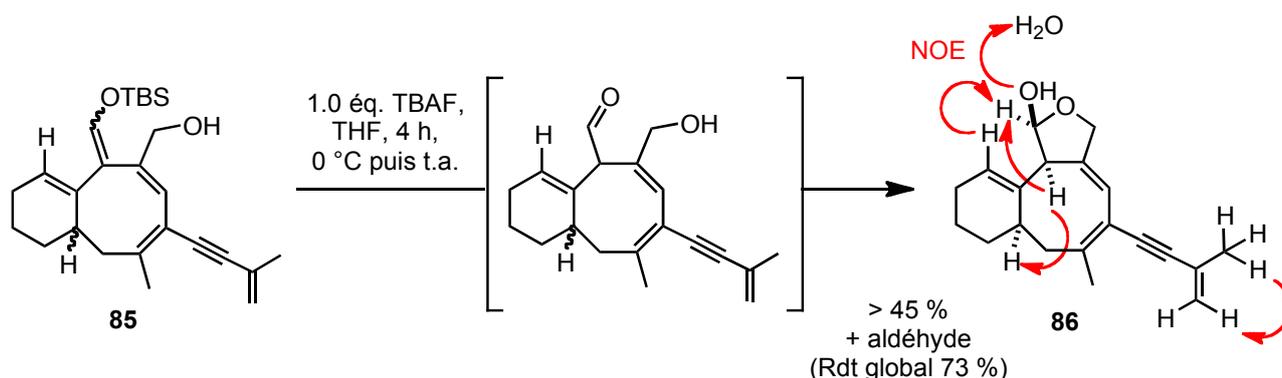


Schéma 101 : Déprotection de l'alcool et formation d'un hémiacétal **86** via l'aldéhyde.

Il a également été vérifié si la formation de ces nouveaux cyclooctatriènes est possible à partir du diol libre. **81** est déprotégé pour donner le diol libre **87** (Schéma 102). Cependant, l'irradiation de **87** ne conduit pas au cyclooctatriène **86**, mais une dégradation est observée.

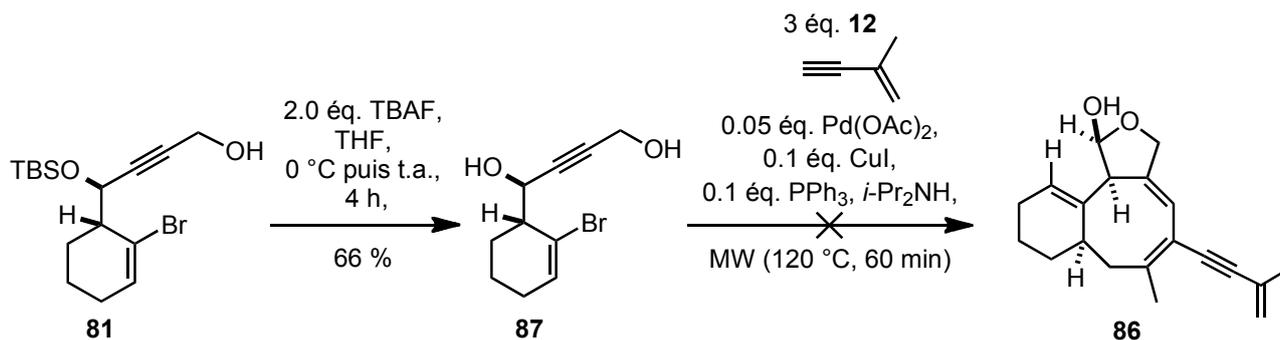
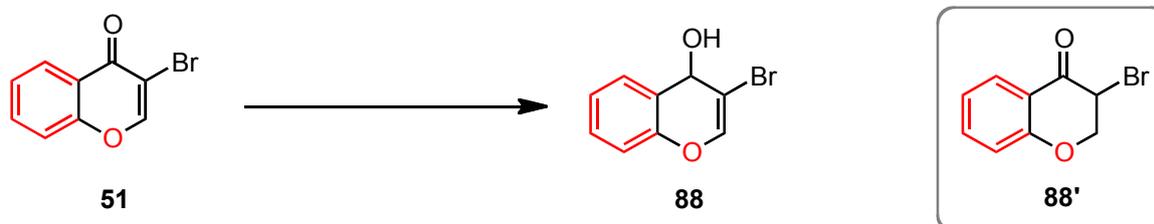


Schéma 102 : Déprotection de l'alcool avant la cascade réactionnelle.

3.4.3 Application de cette stratégie à la série « 4-oxo »

Après les résultats prometteurs pour le modèle, cette stratégie est tentée pour la série « 4-oxo » (Tableau 21). Un premier essai de réduction avec la réaction de Luche ne mène qu'à un mélange non séparable du produit de départ et d'un produit secondaire inconnu (entrée 1). La réduction avec uniquement NaBH_4 mène à deux sous-produits (entrée 2). En employant le Red-Al comme réducteur, deux autres produits secondaires sont obtenus : l'un est le dérivé **88'** où la double liaison est réduite et non pas la cétone (entrée 3).

Tableau 21 : Réduction de la Chromone **51**

	conditions	résultats
1	1.0 éq. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1.0 éq. NaBH_4 , MeOH, t.a., 30 min	mélange non séparable de 51 et d'un PS inconnu
2	1.0 éq. NaBH_4 , MeOH, t.a., 16 h	2 PS inconnu
3	1.0 éq. Red-Al, PhH, 0 °C, 16 h	PS inconnu et 88'

En effet, les dérivés de la chromone sont particulièrement difficiles à réduire et selon la littérature, des sous-produits sont souvent formés.¹⁷¹ Les premiers résultats étant négatifs, l'approche n'a pas été poursuivie pour cette série.

3.4.4 Application de cette stratégie à la série « 4-aza »

La série « 4-aza » est abordée par la suite. En même temps, deux groupements protecteurs alternatives sont testés : la réduction du composé commercial 4-méthoxyypyridine **62** puis addition de FmocCl ou Boc₂O mène au dihydropyridinones **63b** ou **63c** avec un rendement respectif de 51 % et 30 % (Schéma 103). L'emploi de *N*-bromosuccinimide – sans pyridine-*N*-oxide pour le dérivé avec le Boc **64c** et avec l'ajout de pyridine-*N*-oxide pour le dérivé avec le Fmoc **64b** – permet d'isolé les dérivés bromés **64b** et **64c**.

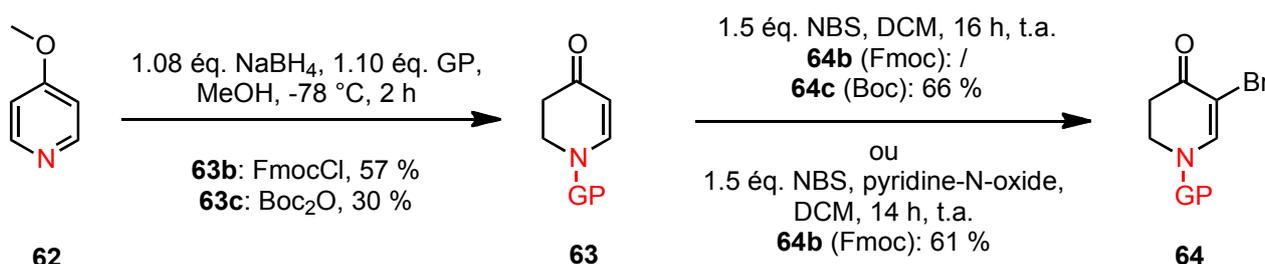


Schéma 103 : Synthèse de **64b** et **64c**.

Lors de la réduction de Luche des problèmes de solubilité sont constatés pour le composé portant le Fmoc **64b** (Schéma 104). La CCM du premier essai, avec la quantité habituelle du solvant (MeOH, c = 0.05 M), montre que le produit de départ est consommé au bout de 15 min, mais ceci c'est révélé faux après le traitement. Dans la RMN du brut, le produit majoritaire est le produit de départ **64b** et seulement des traces du produit souhaité sont présentes. Le composé **64b** est très peu soluble dans le MeOH et, par conséquent, il ne se voit pas lors d'un contrôle par CCM. Un deuxième essai avec une dilution supérieure (c = 0.012 M) permet d'isoler 43 % du produit souhaité **89b**. Dans le chapitre suivant des problèmes similaires de solubilité sont également observés pour des des composés portant un Fmoc (4.3.4 Recherche d'un groupement protecteur adéquat, page 143). De ce fait, il a été décidé de ne pas continuer avec ce groupe protecteur.

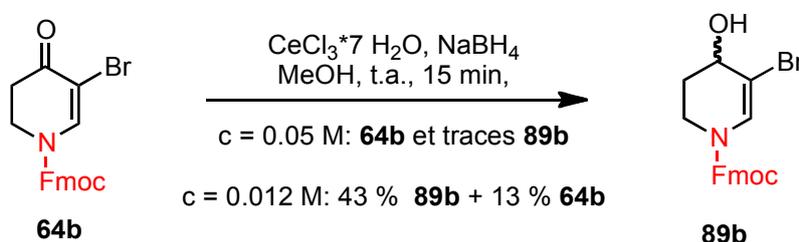


Schéma 104 : Essais de réduction de **64b**.

Pour le composé portant un Boc **64c** la réduction de Luche est moins problématique et le dérivé **89c** est isolé avec un rendement de 71 % (Schéma 105). La substitution du propargylbromide mène ensuite au composé **90** avec 81 % de rendement.

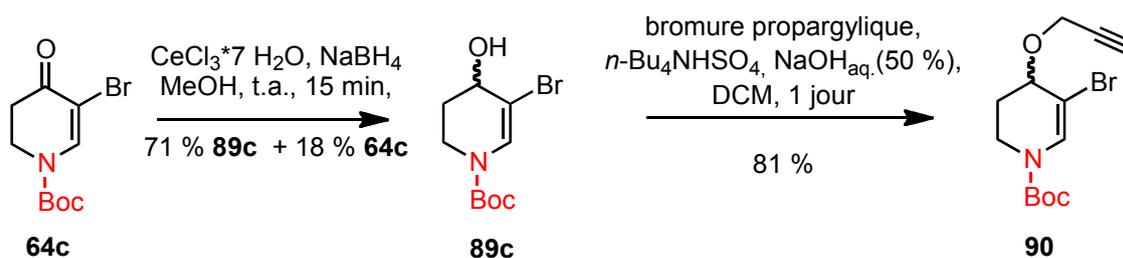


Schéma 105 : Séquence vers le dérivé sans alcool tertiaire.

Finalement le réarrangement de Wittig est tenté, cependant le composé **91** n'a pas été isolé (Schéma 106). Lors de la première étape, la protection de l'alcyne terminal avec le TMSCl, la CCM a montré un nouveau spot, mais encore beaucoup de produit de départ. Pour le réarrangement, les mêmes spots sont observés. Deux fractions sont isolées, une fraction avec le produit de départ **90** et la deuxième fraction est un mélange du produit de départ avec un nouveau produit. L'interprétation des spectres est difficile : comme déjà observé pour **89c** et **90**, les signaux ne sont pas bien résolus à cause des différents conformères du cycle hétérocyclique azoté. Ceci est éventuellement aussi la cause de l'échec du réarrangement. En effet, le réarrangement de Wittig peut avoir lieu avec deux variantes : [1,2] ou [2,3]. Dans les deux cas, l'équilibre entre deux conformères du système hétérocyclique pourrait empêcher l'attaque de l'anion. À notre connaissance, il n'y a pas d'exemple rapporté où cette réaction a été employée pour des amines.

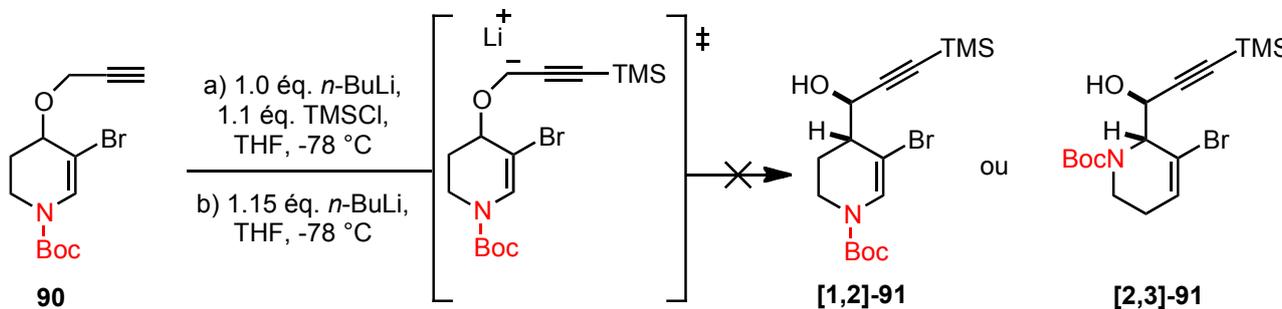


Schéma 106 : Tentative d'un réarrangement de Wittig.

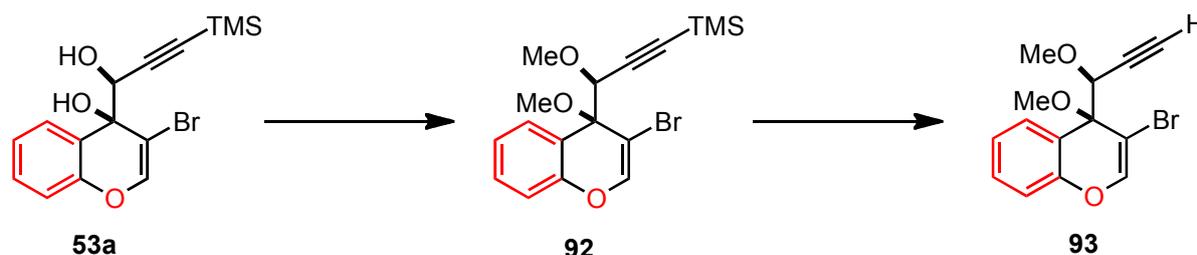
Faute de résultats encourageants pour les deux séries, l'oxygénée et l'azotée, il a été décidé de ne pas poursuivre cette approche pour les systèmes hétérocycliques. Une stratégie alternative sera détaillée dans le sous-chapitre suivant.

3.5 Protections alternatives du diol

L'utilisation des groupements protecteurs classiques n'ayant pas abouti, d'autres moyens de protection du diol **53a** sont envisagés. D'abord est testée une protection par des groupements méthoxy (Tableau 22). Après une réaction avec NaH et MeI pendant 48 h, deux produits sont

isolés : le produit souhaité **92** et le composé sans le groupement TMS sur l'alcyne, **93**. Ceci n'est pas problématique, la déprotection de l'alcyne étant l'étape suivante de la synthèse. Le mélange **92/93** est ensuite transformé complètement en **93** par traitement avec du K_2CO_3 . Lors d'un deuxième essai, le mélange **92/93** n'est pas purifié mais immédiatement transformé en **93**. Les rendements sont modestes, probablement à cause de l'instabilité de ces vinyléthers par rapport au réarrangement de Ferrier. La synthèse est néanmoins poursuivie.

Tableau 22 : Diol protégé avec deux groupements méthoxy.



	produit de départ	conditions	résultats
1	53a	3.0 éq. NaH, 6.0 éq. MeI, THF, t.a., 48 h	13 % 92 + 42 % 93
2	mélange 92/93	1.0 éq. K_2CO_3 , MeOH, t.a., 1 h	~ 80 % 93
3	53a	a) 3.0 éq. NaH, 6.0 éq. MeI, THF, t.a., 16 h b) 1.0 éq. K_2CO_3 , MeOH, t.a., 1 h	42 % 93

L'alcool propargylique **94** est ensuite obtenu par l'addition de l'alcyne lithié sur le *para*-formaldehyde (Schéma 107). Le produit de départ n'est pas consommé entièrement et un produit secondaire est observé, probablement le dérivé débromé apparaissant souvent dans les réactions employant du *n*-BuLi.

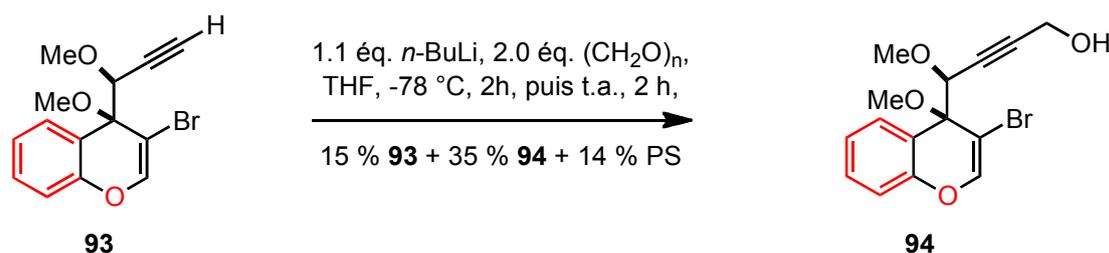
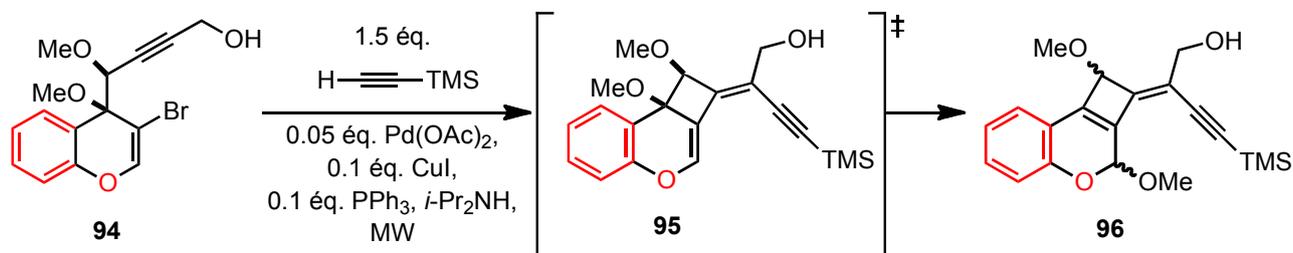


Schéma 107 : Synthèse de l'alcool propargylique **94**.

Ensuite une cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira avec un composé hétérocyclique est tentée pour la première fois (Tableau 1). Avec les conditions standards – irradiation à 100 °C pendant 20 min – seulement le produit de départ **94** est observé par contrôle CCM (entrée 1). Le brut est filtré sur célite, évaporé et la réaction est répétée avec une irradiation à 120 °C pendant 30 min. L'apparition d'un nouveau spot faible est remarqué dans le contrôle CCM (entrée 2). La réaction est répétée une 3^{ème} fois sur le même brut, cette fois ci en irradiant à 140 °C pendant 40 min et le nouveau spot s'est intensifié (entrée 3). Après la purification, une fraction avec deux diastéréisomères inséparables est identifiée comme correspondant à ce nouveau spot. En effet, il

ne s'agit pas du produit souhaité **95**, mais des produits **96** provenant du réarrangement de Ferrier de **95**. Cependant, la cascade réactionnelle de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi d'un couplage de Sonogashira a effectivement bien eu lieu.

Tableau 23 : Premier essai de cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira.



produit de départ	MW	résultats
1 94	20 min, 100 °C	CCM : que 94
2 brut 1 ^{er} essai	30 min, 120 °C	CCM : un nouveau spot, faible
3 brut 2 ^{em} essai	40 min, 140 °C	CCM : nouveau spot plus grand isolé : 48 % 94 et ~ 20 % 96 (mélange de 2 diastéréoisomères)

Après ces premiers résultats positifs, le choix du composé impliqué dans cette cascade est revu. Les travaux antérieurs du laboratoire ont montré que la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig est favorisée pour (i) un diol *anti* et (ii) si le diol est libre ou protégé par un acétonide. En effet, la triple liaison et le Pd inséré dans la liaison C-Br doivent être proches dans l'espace pour que le cyclobutane puisse se former. Ceci est assuré par une liaison hydrogène au cas d'un diol libre. Dans le cas d'une protection par acétonide, la configuration requise est figée par la liaison O-C-O (Schéma 108). Si le diol est de configuration *syn*, la triple liaison et le Pd inséré dans la liaison C-Br sont éloignés dans l'espace, et le couplage direct de Sonogashira est favorisé (Schéma 109).

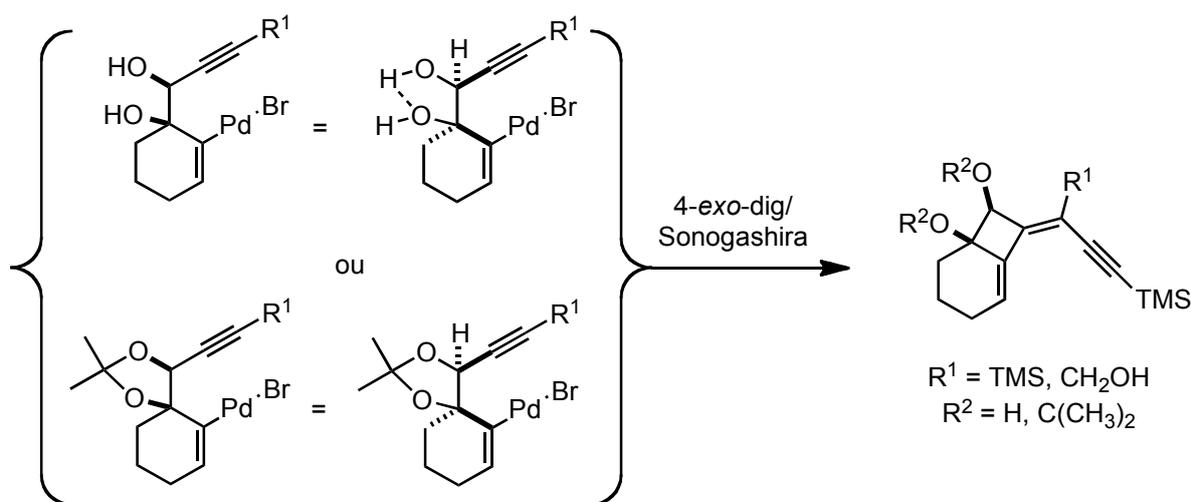


Schéma 108 : 4-*exo*-dig/Sonogashira pour un diol *anti*.

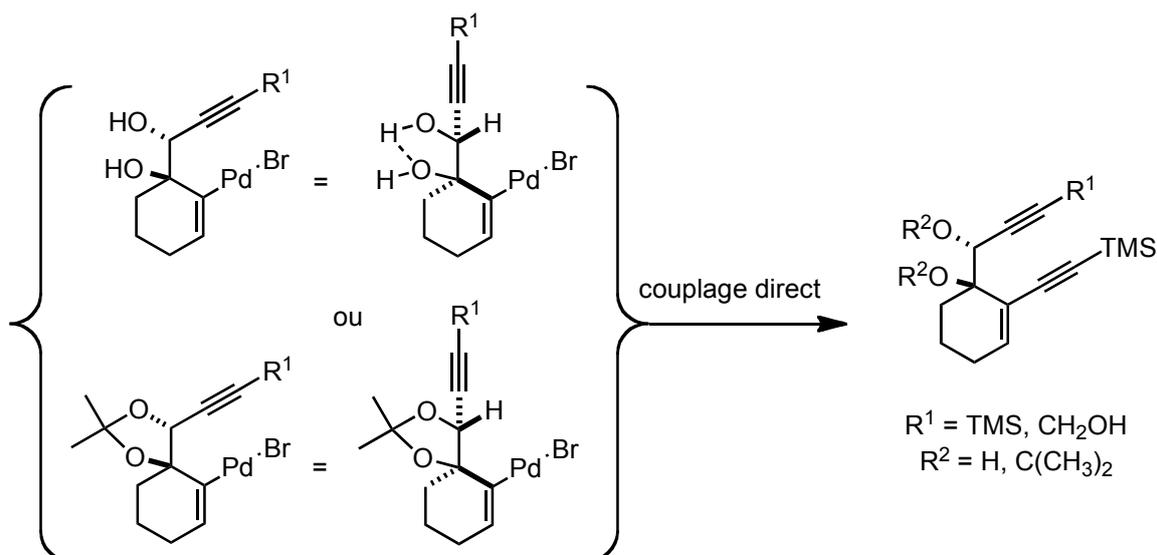


Schéma 109 : Couplage direct pour un diol *syn*.

Dans le cas du composé **94** avec deux groupements méthoxy, une liaison hydrogène n'est pas possible et la cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* ne se fait pas facilement (Schéma 110). Seul un chauffage à 140 °C permet d'isoler un peu du produit **96** issu d'une cascade 4-*exo-dig*/Sonogashira suivie d'un réarrangement de Ferrier. De plus, il est possible que le réarrangement de Ferrier soit favorisé par la fonction méthoxy, un assez bon nucléofuge, en position allylique.

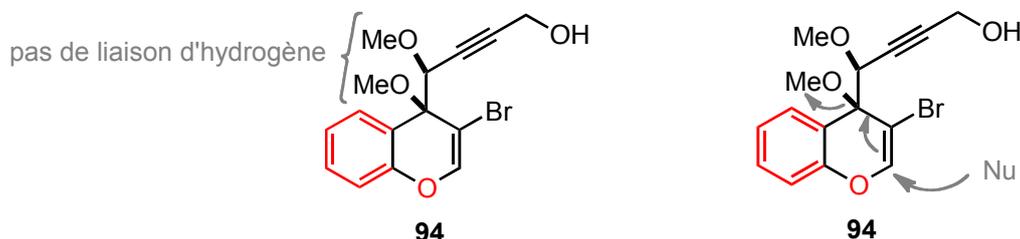
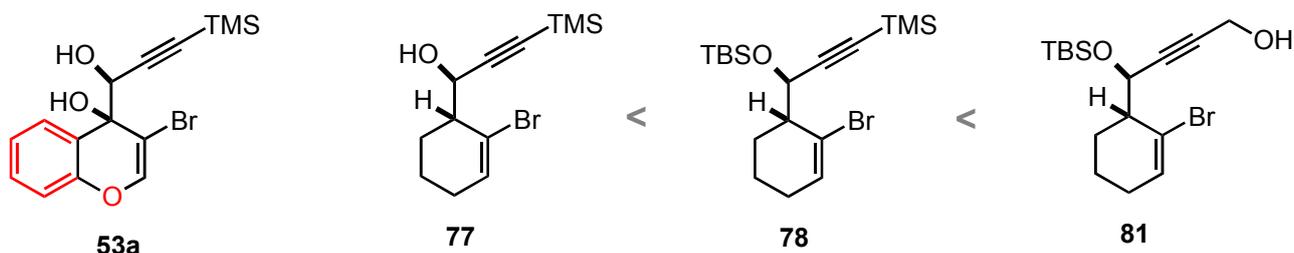


Schéma 110 : Défauts du composés **94**.

Par ailleurs, les résultats des cascades réactionnelles des composés **33**, **77**, **78** et **81** indiquent qu'un alcool propargylique est préférable à un groupement triméthylsilylalcyne (Tableau 24).

D'après ces éléments, un composé de structure différente peut être suggéré pour la cascade 4-*exo-dig*/Sonogashira. Lors de sa synthèse, il faudrait protéger le diol avec des groupes protecteurs plus facilement clivables afin de reformer les alcools libres et permettre ainsi une liaison d'hydrogène. De plus, toutes les purifications par chromatographie sur gel de silice doivent être réalisés avec du gel de silice traité à la triéthylamine afin d'éviter une dégradation des éthers vinyliques sensibles à l'acidité.

Tableau 24 : Rappel des résultats pour différents composés.



	produit de départ	MW	couplage directe	cascade 4-exo-dig/Sonogashira
1	53a	20 min, 100 °C	29 %	/
2	77	20 min, 120 °C	54 %	21 %
3	78	20 min, 120 °C	18 %	14 %
4	81	20 min, 120 °C	traces	51 %
5	81	40 min, 130 °C	traces	83 %

Un premier essai de protection de **53a** par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyl est réalisé. Il est constaté que même avec trois équivalents du réactif, seul un des alcools est protégé, probablement pour des raisons stériques (Schéma 111).

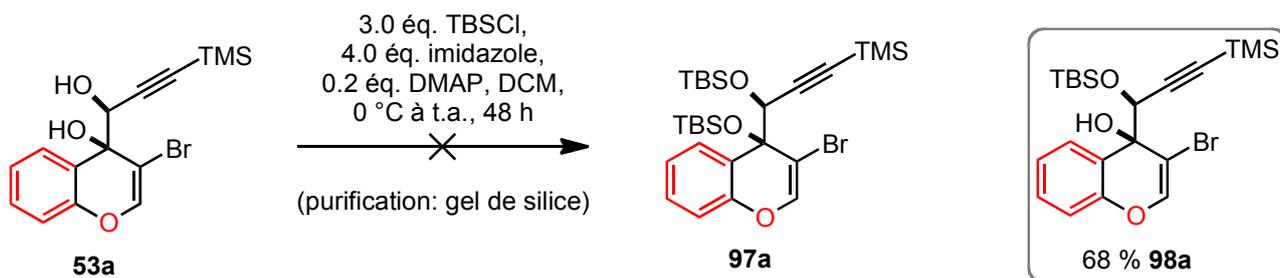


Schéma 111 : Protection du diol avec le TBSCl.

La réaction est optimisée et **98a** est isolé avec un rendement de 80 % (Schéma 112a). Il est intéressant de noter que la protection de l'autre diastéréoisomère **53b** ne permet pas d'isoler le diol mono-protégé correspondant **98b** (Schéma 112b). Lors de cette réaction, deux produits inconnus sont obtenus dans des fractions impures. La RMN ^1H et l'absence de groupement OH libre dans l'analyse IR indiquent qu'il s'agit de produits du réarrangement de Ferrier.

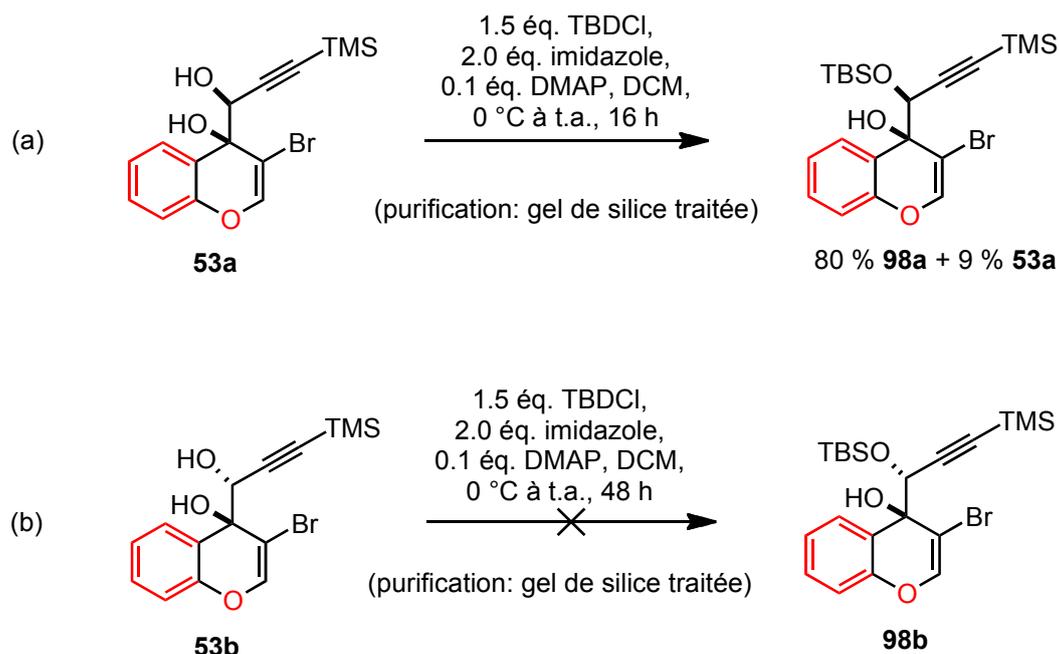


Schéma 112 : Mono-protection du diol.

Le fait d'avoir un composé **98a** avec seulement une fonction hydroxy protégée présente éventuellement un avantage. En effet, si l'alcool tertiaire était également transformé en OTBS, il représenterait en même temps un bon nucléofuge, favorisant de la sorte la formation de produits secondaires. Ainsi les meilleurs rendements de cette série de composés peuvent être expliqués, autant que par les purifications par chromatographie sur du gel de silice traitée au triéthylamine.

L'alcyne **98a** est déprotégé pour donner l'alcyne vrai **99** avec un bon rendement de 93 % (Schéma 113).

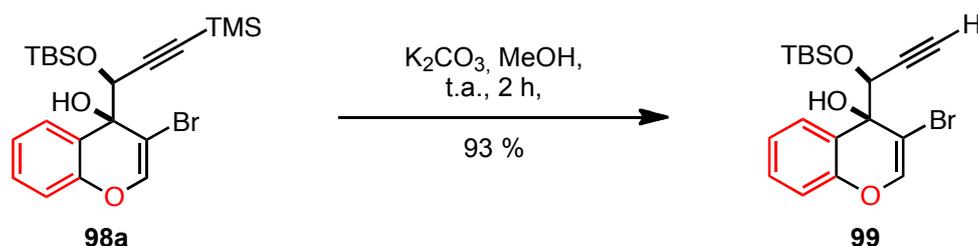
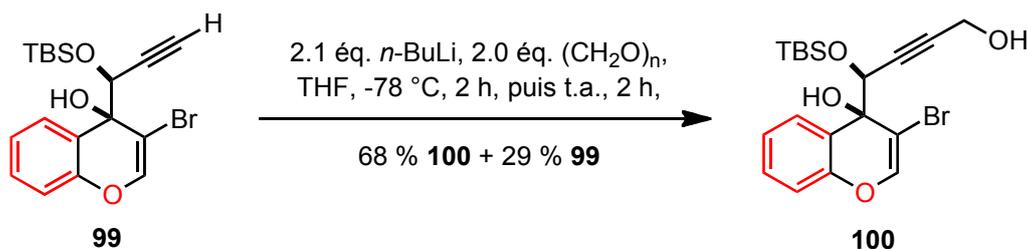
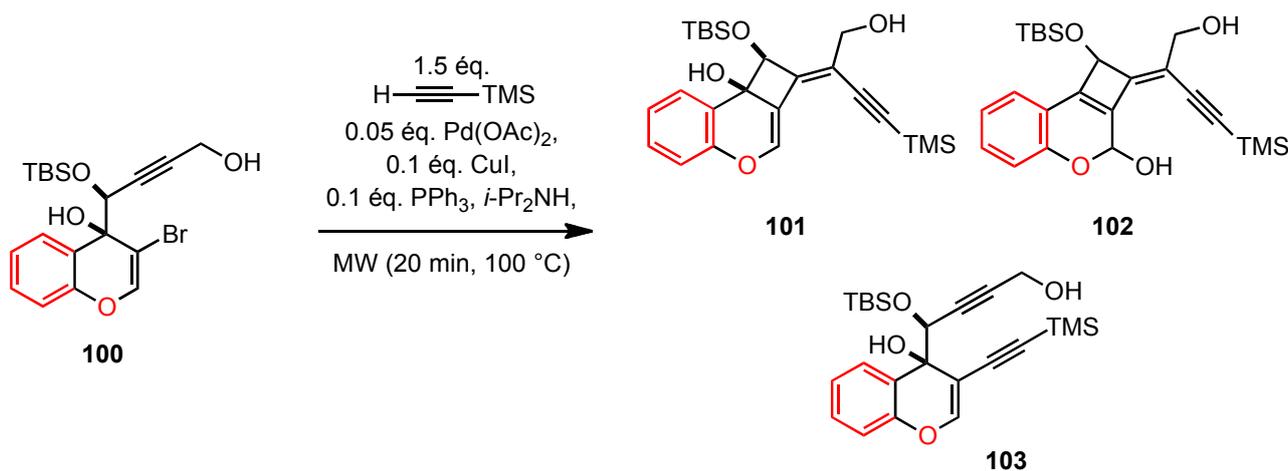


Schéma 113 : Déprotection de l'alcyne.

Pour la réaction de formylation de l'alcyne vrai **99**, une remarque sur les conditions réactionnelles est nécessaire. Le composé **99** possède deux protons acides qui peuvent être arrachés par une base forte : le proton de l'alcyne vrai et le proton de l'alcool libre. En utilisant seulement un équivalent de base, l'alcool libre sera déprotoné avant l'alcyne. Il est donc nécessaire d'utiliser deux équivalents de *n*-BuLi pour former l'alcool propargylique **100**, qui est obtenu avec un rendement de 68 % (Schéma 114).

Schéma 114 : Synthèse de l'alcool propargylique **100**.

Finalement, la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira est effectuée avec le composé **100** (Schéma 115). Avec une irradiation à 100 °C pendant 20 min, trois nouveaux spots sont observés dans le contrôle CCM. Après purification, quatre fractions sont obtenues, dont une avec 49 % du produit de départ **100**. Les autres trois fractions correspondent à des produits contenant un groupement C≡C-TMS additionnel. Les masses des trois produits **101**, **102** et **103** sont tous pareil (442.70 g/mol), confirmé par analyse HRMS des trois fractions. La différenciation des trois produits n'est pas triviale, la seule différence étant le nombre de carbone sp et sp² dans les spectres de la RMN ¹³C. Il n'est par conséquent pas possible de calculer des rendements, mais il a été confirmé que tous les trois produits sont formés.

Schéma 115 : Essai de la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira avec **100**.

Les conditions de cette réaction n'ont pas pu être optimisées lors de cette thèse. Mais il est important de souligner qu'il a été montré pour la première fois que la cascade réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi d'un couplage de Sonogashira est possible avec un composé hétérocyclique. De meilleurs rendements pourraient être atteints en variant les conditions d'irradiation de la réaction ou en modifiant le substrat (Schéma 116). Par exemple le deuxième alcool pourrait être libéré (R¹ = H), vu que la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig pourrait être favorisée davantage avec un diol libre. Des polycycles « 4-oxo » seraient ainsi accessibles par les deux voies développées.

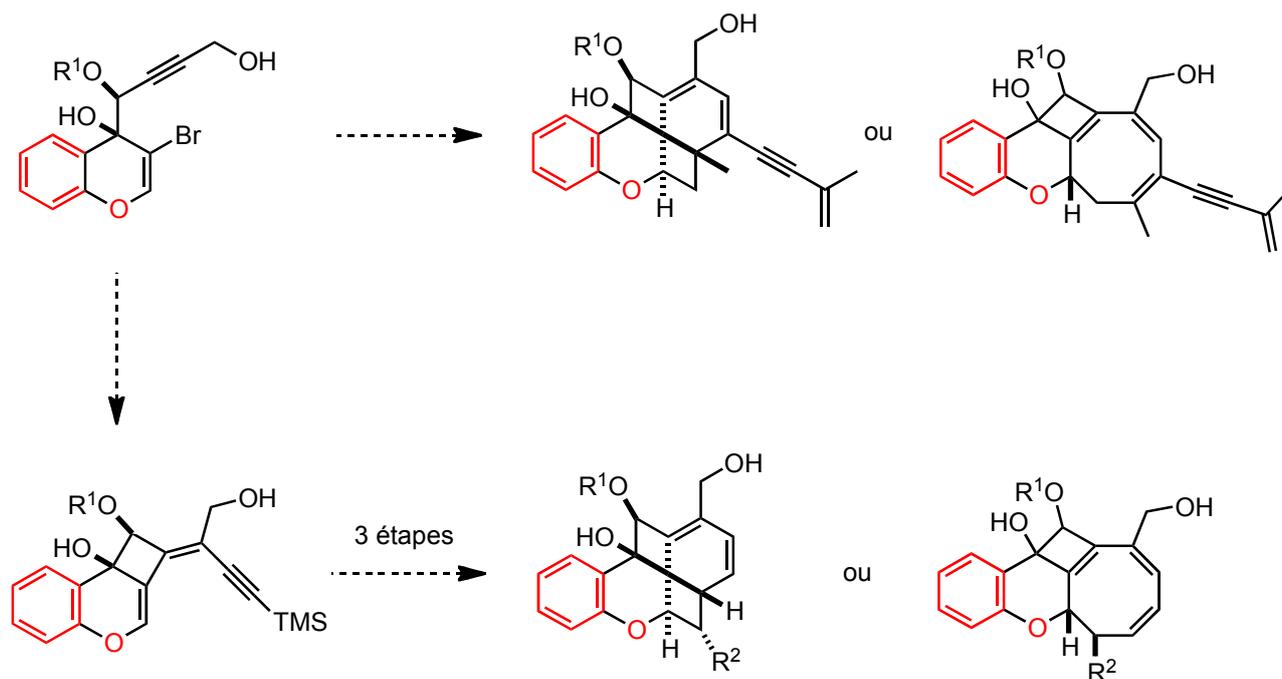


Schéma 116 : Perspectives pour la série « 4-oxo ».

3.6 Conclusions

Les composés portant un hétéroatome en positions 4 se sont également révélés difficiles à synthétiser. Mais contrairement aux dérivés comportant un hétéroatome en position 5, quelques résultats intéressants ont été obtenus (Schéma 117). Les diols **53a** et **53b** ont été synthétisés à partir de la bromochromone **51**. Plusieurs essais de la cascade réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivi d'un couplage de Sonogashira ont été réalisés. Il a été montré qu'une telle cascade est possible pour les dérivés **94** et **100**. Ainsi, des dérivés intermédiaires avancés de polycycles complexes ont été synthétisés.

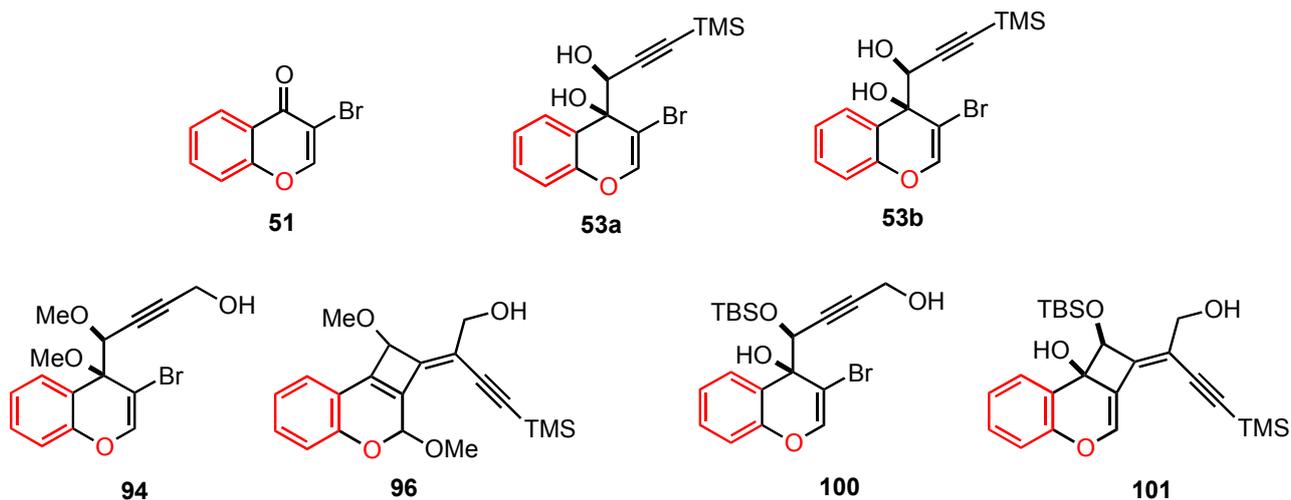


Schéma 117 : Résultats prometteurs pour la série « 4-oxo ».

De plus, de nouveaux dérivés des polycycles ont été isolés à partir du modèle **72** (Schéma 118). Deux cascades réactionnelles incluant la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig ont été réalisées à partir de l'alcool propargylique **81**. Par une cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira le diényne **83** a été obtenu avec un bon rendement de 83 % et ensuite transformé en fenestradiène **84**. Une cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira/alcynylation/ $8\pi/4\pi$ a donné accès à des nouveaux cyclooctatriènes **85** et **86**.

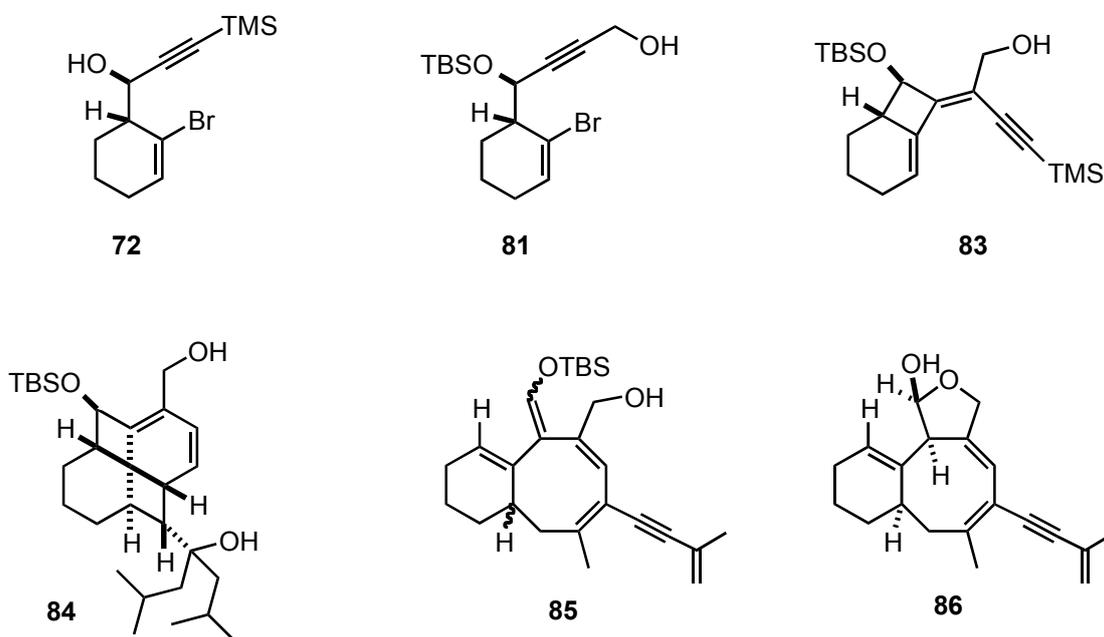
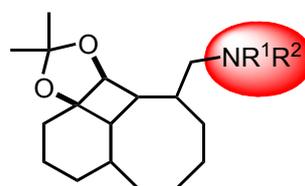
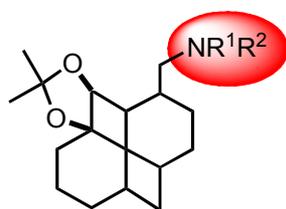


Schéma 118 : Nouveaux dérivés des polycycles.

CHAPITRE 4:

SUBSTITUANTS AZOTES



4.1 Les composés ciblés

Les composés qui nous intéressent sont les fenestranes et cyclooctatriènes avec un hétéroatome comme substituant à l'extérieur du châssis moléculaire. Ils sont également accessibles par la voie de semi-hydrogénation ou par la voie *one-pot*. Les rétrosynthèses ressemblent à celles des Chapitres 2 et 3. La seule différence est la position de l'hétéroatome. Ainsi, les polycycles **P** et **T** seraient obtenus avec la semi-hydrogénation du triényne, accessible en deux étapes à partir d'une amine propargylique (Schéma 119).

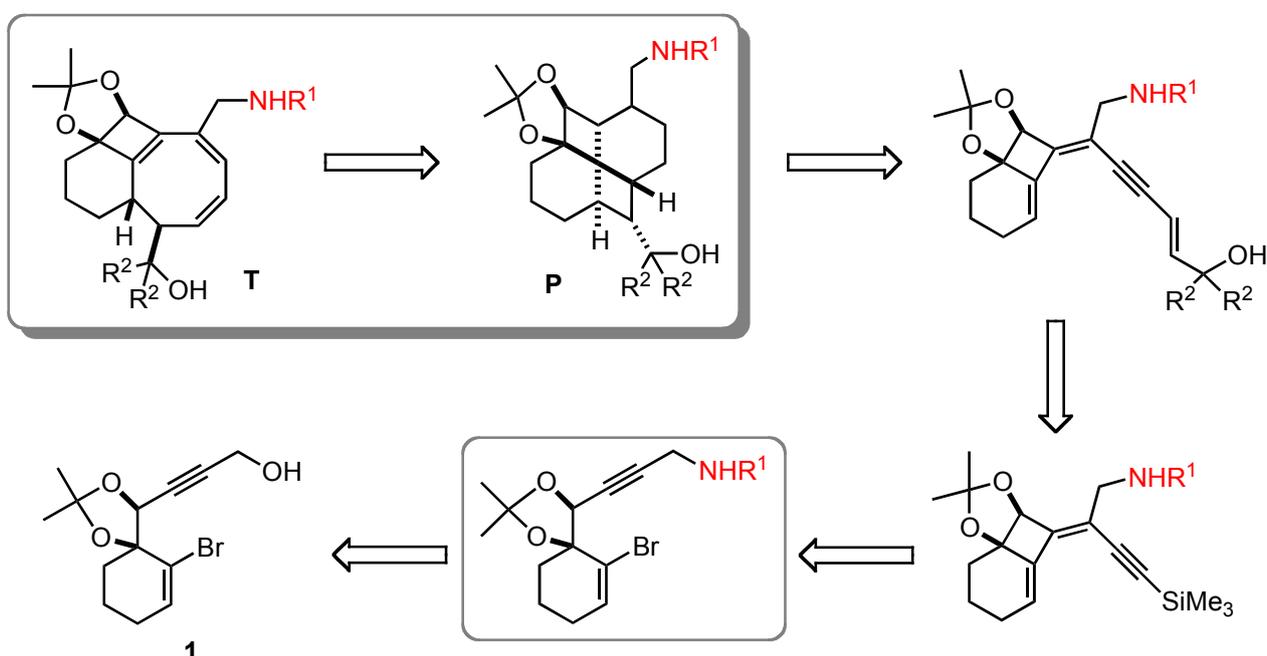


Schéma 119 : Molécules possédant un hétéroatome en substitution, voie de semi-hydrogénation.

Les polycycles **R** et **S**, d'autre part, seraient obtenus en une étape à partir de cette même amine (Schéma 120). L'accès à l'amine propargylique serait assuré *via* l'alcool correspondant **1**. La synthèse de celui-ci a déjà été décrite dans le sous-chapitre 2.3, Schéma 81.

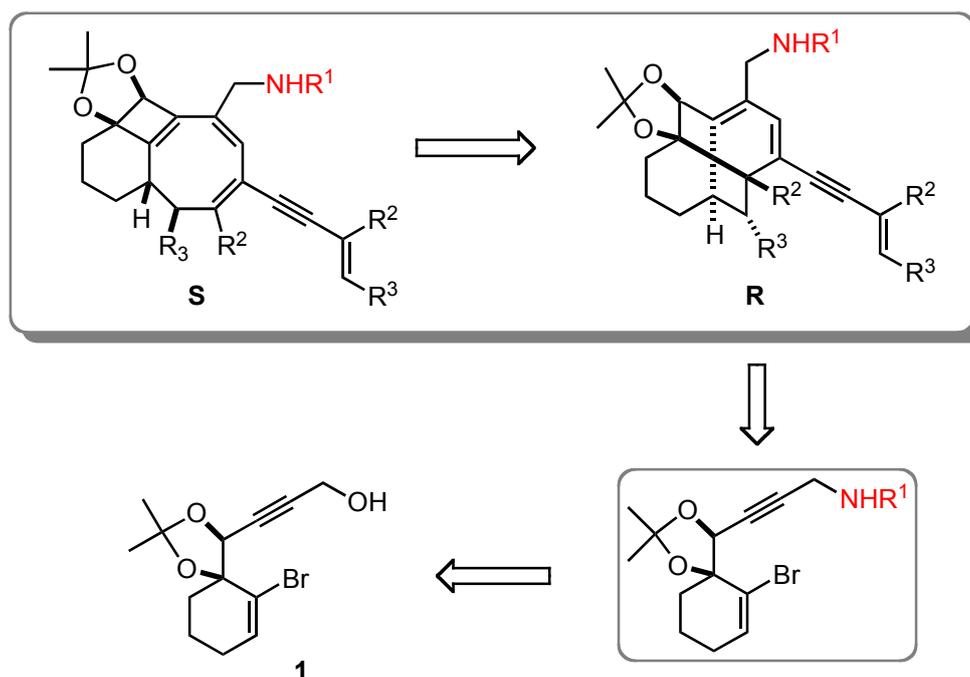


Schéma 120 : Fenestranes et cyclooctatriènes avec un hétéroatome en substitution, voie *one-pot*.

Pour des raisons de compréhension, ce chapitre est divisé en deux parties. Dans le sous-chapitre suivant, les résultats concernant les amines secondaires et tertiaires seront d'abord présentés. Ensuite un autre sous-chapitre traitera des efforts synthétiques concernant les amines primaires.

4.2 Amines secondaires et tertiaires comme substituant

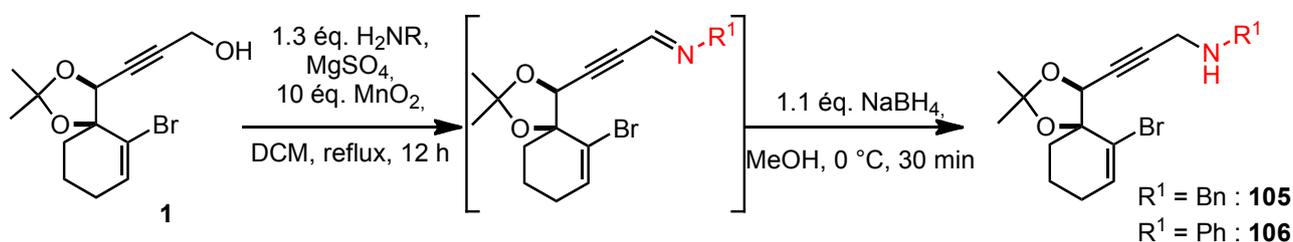
4.2.1 Synthèse d'amines propargyliques

Selon L. Blackburn et R. J. K. Taylor,¹⁷² il est possible de transformer un alcool propargylique en amine correspondante par une séquence de trois réactions : oxydation avec MnO_2 , condensation avec une amine donnant l'imine et réduction en amine avec $NaBH_4$. Afin de décaler l'équilibre de la réaction vers la formation de l'imine, l'eau formée doit être éliminée (principe de Le Châtelier). De ce fait, les rendements de cette réaction peuvent être améliorés en ajoutant du tamis moléculaire 4Å ou du $MgSO_4$.

Deux amines sont choisies pour tester cette méthode, la benzylamine et la phénylamine (Tableau 25). Dans le cas de la benzylamine, la séquence a permis d'isoler l'amine **105** avec un rendement de 77 %, ce qui est très satisfaisant pour une séquence de trois étapes (entrée 1). Dans le cas de la phénylamine, les résultats obtenus sont plus décevants. En raison de la présence d'aniline dans le produit isolé (entrées 2 et 3), la quantité de ce réactif est diminuée, mais le rendement est moins bon et les traces d'aniline restent dans le produit isolé. En utilisant du

tamis moléculaire 4Å au lieu de MgSO₄, un rendement plus faible est obtenu (entrée 4). L'amine **106** est isolée avec un rendement de 56 % dans le meilleur des cas (entrée 5).

Tableau 25 : Séquence oxydation, imination et réduction en amine.



R ¹	m (mg)	conditions	résultats
1	Bn 200 à 500	voir schéma	77 % de 105
2	Ph 200	voir schéma	175 mg 106 (52 %), impureté aniline
3	Ph 586	1.1 éq H ₂ NPh	261 mg 106 (36 %), impureté aniline
4	Ph 200	avec TM 4A au lieu de MgSO ₄	78 mg 106 (31 %)
5	Ph 500	voir schéma	354 mg 106 (56 %)

De plus, des exemples portant un triazole sont réalisés. Plus tard dans le manuscrit, la synthèse de l'azoture propargylique **107** sera détaillé (page 140). Cet azoture est transformé en triazole, *via* une cycloaddition de Huisgen avec un alcyne, possédant un groupement alcool protégé ou pas. Les triazoles sont isolés avec des excellents rendements : 95 % pour le dérivé avec l'alcool libre **108**, 96 % pour le dérivé avec l'alcool protégé **109**.

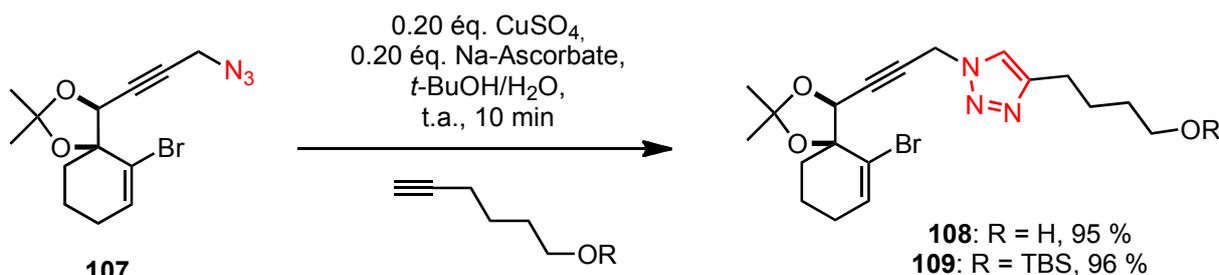


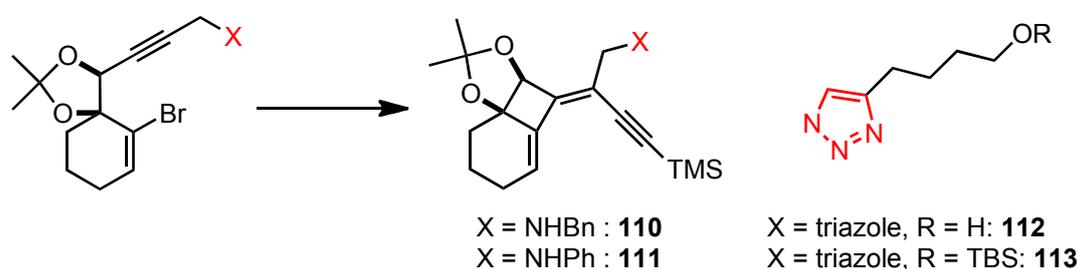
Schéma 121 : Cycloaddition de Huisgen.

4.2.2 Via semi-hydrogénation

La cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Stille a été remplacée avec succès par une 4-*exo*-dig/Sonogashira pour l'alcool propargylique **1** (voir 1.3, Travaux antérieurs du laboratoire, page 55). Ces deux méthodes sont ultérieurement testées pour les amines propargyliques, (Tableau 26). Avec **105** et la réaction 4-*exo*-dig/Stille, le composé **110** est isolé avec un rendement

de 88 % (entrée 1), mais il est contaminé par des traces du stannane. En se servant de la 4-*exo*-dig/Sonogashira, un rendement supérieur de 92 % est obtenu pour **110** en produit pur (entrée 2). À partir de l'amine **106**, le diényne **111** est isolé avec un rendement de 83 % (entrée 3). Pour le triazole avec l'alcool libre, le résultat est également bon, le composé **112** est formé avec 81 % de rendement (entrée 4). Par contre, pour le triazole avec l'alcool protégé **113**, le rendement est plus faible, néanmoins 61 % reste un résultat satisfaisant (entrée 5). Avec des rendements au moins aussi bons ou mêmes meilleurs et une pureté supérieure des produits obtenus, cette réaction a ainsi été validée pour les amines propargyliques. Les exemples azotés pour cette nouvelle cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira ont été publiés en novembre 2011, ensemble avec les exemples réalisés à partir de l'alcool propargylique **1**.¹³⁵

Tableau 26 : 4-*exo*-dig/Stille vs. 4-*exo*-dig/Sonogashira.



X	produit de départ	m (mg)	conditions	résultats	
1	X = Bn	105	100	Stille : 1.5 éq. stannane, 0.10 éq. Pd(PPh ₃) ₄ , benzène, MW (20 min, 130 °C)	92 mg 110 (88 %)
2	X = NHBn	105	110	Sonogashira : 0.05 éq. Pd(OAc) ₂ ,	106 mg 110 (92 %)
3	X = NHPH	106	240		206 mg 111 (83 %)
4	X = triazole, R = H	108	108	0.10 éq. CuI, 0.10 éq. PPh ₃ , 1.50 éq TMS-acétylène,	91.0 mg 112 (81 %)
5	X = triazole, R = TBS	109	161	MW (20 min, 100 °C)	100 mg 113 (62 %)

L'étape suivante est la formation des triénynes. Elle est réalisée par déprotection de l'alcyne et le couplage de Sonogashira de l'alcyne vrai intermédiaire avec un iodure vinylique (Schéma 122). Cet alcyne vrai pose un problème : une fois complètement séché, il n'est plus soluble dans le solvant de la Sonogashira, l'acétonitrile. Il est donc important de conserver l'intermédiaire dans l'éther diéthylique avant d'ajouter l'acétonitrile, puis d'évaporer l'éther diéthylique.

Lors de travaux précédents, une variété d'iodures vinyliques ont été utilisés. Dans le cadre du projet actuel, il a été décidé de synthétiser seulement quelques exemples de triénynes pour tester l'accès aux polycycles *via* la voie de semi-hydrogénation. Ainsi, six composés triénynes **114a-114f** sont synthétisés en suivant la méthode développée auparavant, avec des rendements de 43-72 % pour les deux étapes. (Schéma 122).

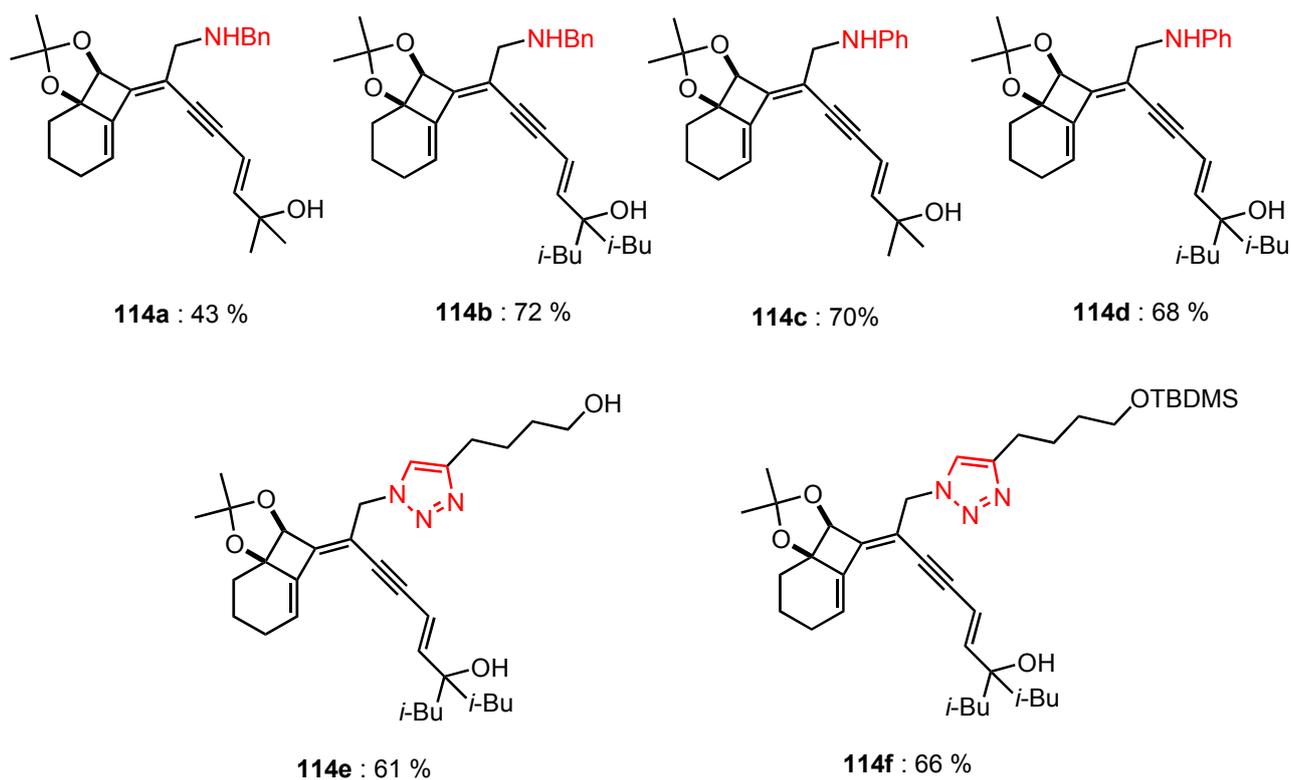
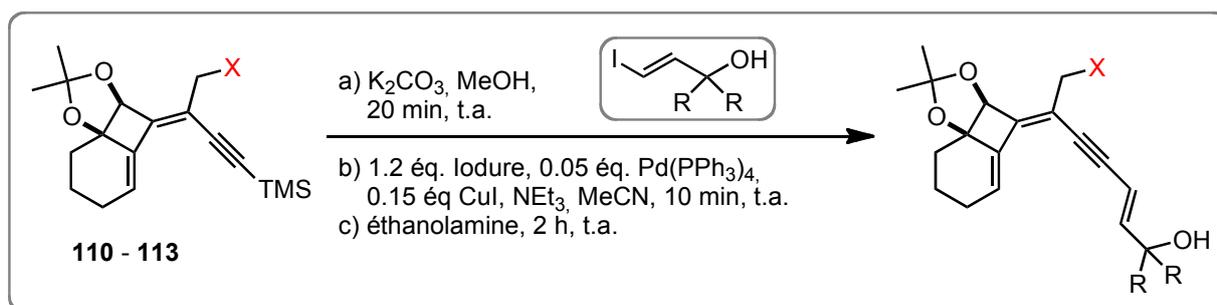


Schéma 122 : Déprotection et Sonogashira de l'alkyne libre.

L'étape clé, la semi-hydrogénation des triénynes, est ensuite tentée. Les conditions mises au point par C. Hulot pour les fenestradiènes sont appliquées et les composés obtenus sont représentés dans le Schéma 123, avec le meilleur rendement obtenu pour chacun des exemples. Les composés en gris n'ont pas pu être isolés. Cette réaction s'est révélée assez difficile pour les triénynes comportant un atome d'azote. Afin de vérifier les résultats, quelques exemples sont réalisés plusieurs fois. Une description plus détaillée est donnée dans le Tableau 27.

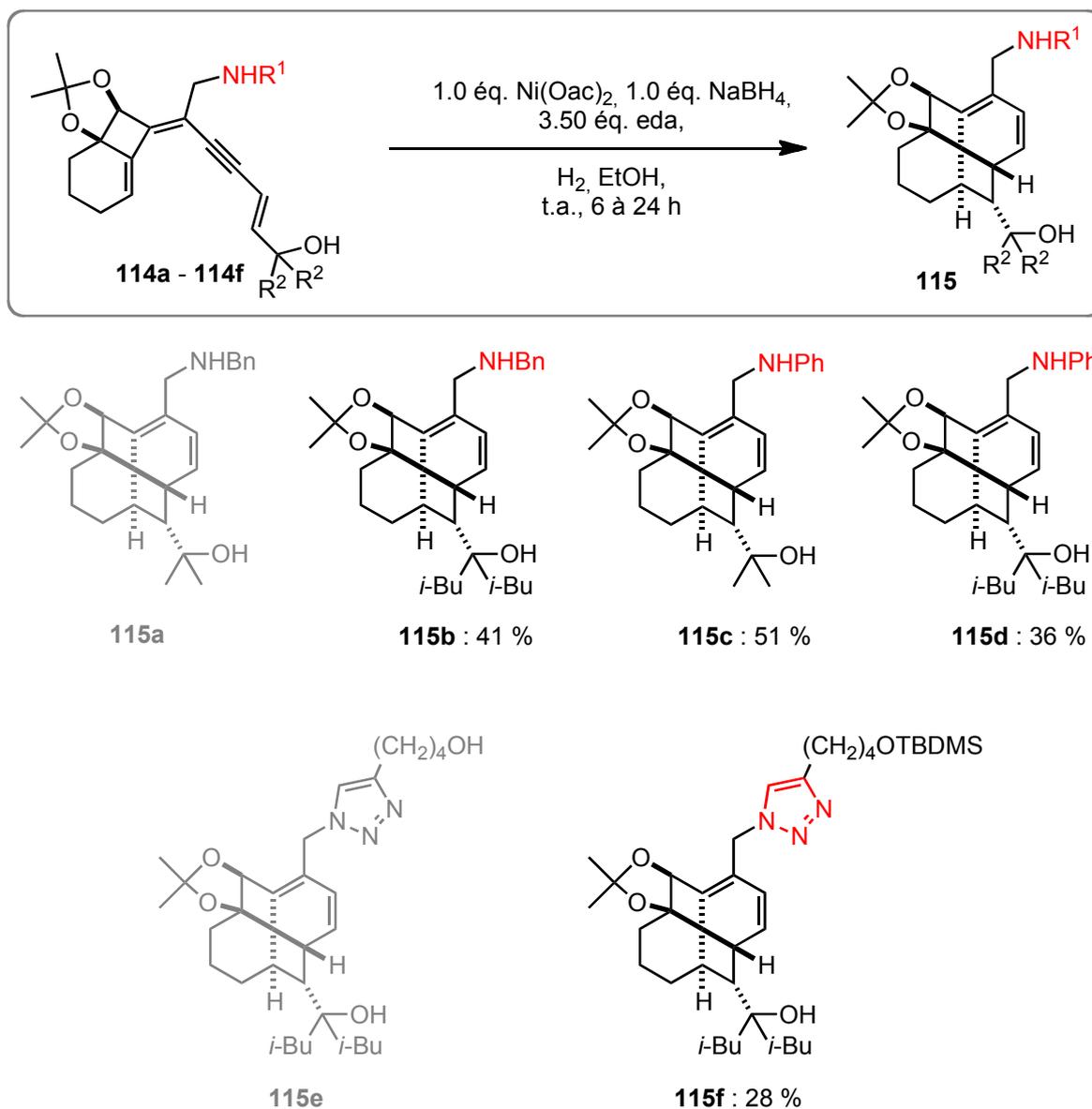


Schéma 123 : Essais de semi-hydrogénation.

Pour le triényne **114a**, la réaction n'a pas lieu. Seul le produit de départ est isolé (Tableau 27, entrée 1). De plus, le milieu réactionnel n'est plus noir, mais brun-orange, ce qui révèle que le catalyseur Ni-P-2 s'était désactivé.

Pour la réaction du triényne **114b**, le milieu réactionnel reste noir, le catalyseur Ni-P-2 était stable. Le premier essai mène au fenestradiène **115b** avec un rendement de 30 %. 41 % de **114b** ainsi que des traces du cyclooctatriène sont également isolés (entrée 2). Dans un deuxième essai, une plus petite quantité de poison du catalyseur est engagée (2.0 éq. éthylènediamine au lieu de 3.50 éq., entrée 3). Par conséquent, tout le produit de départ est consommé au cours de la réaction. Un produit secondaire est formé, il s'agit possiblement d'un produit dont la triple liaison est totalement hydrogénée. Le produit souhaité **115b** est isolé avec un rendement de 41 %. En vue de ces résultats, l'utilisation d'une quantité moindre d'éthylènediamine facilite probablement la formation du produit, mais également des sous-produits, voire une dégradation à cause d'une hydrogénation excessive.

La réaction du triényne **114c** (entrée 4) est répétée plusieurs fois sur le même mélange réactionnel. Un contrôle par NMR est effectué à chaque reprise afin de déterminer la relation de **115c** par rapport à **114c**. Le fenestradiène **115c** est finalement isolé avec un rendement de 51 %.

Finalement, les réactions des triénynes **114e** et **114f** sont testées. Le composé possédant un alcool libre **114e** ne s'est pas transformé en fenestradiène ciblé **115e**. Seule une partie du produit de départ est récupérée, et une dégradation est observée (entrée 7). Avec le composé où l'alcool est protégé, 28 % du fenestradiène **115f** sont formés, et 50 % du produit de départ sont récupérés (entrée 8).

Tableau 27 : Résultats semi-hydrogénation.

	R ¹	R ²	m (mg)	produit de départ	conditions	résultats
1	Bn	Me	49	114a	voir Schéma 123	que 114a
2	Bn	<i>i</i> -Bu	117	114b	voir Schéma 123	29.2 mg 115b (30 %), 48 mg (41 %) 114b et traces cyclooctatriène
3	Bn	<i>i</i> -Bu	48	114b	seulement 2.0 éq. eda	20.1 mg 115b (41 %) et PS inconnu
4	Ph	Me	65	114c	voir Schéma 123, réitéré 3 fois, sans purification entre les essais	1) 115c en traces 2) 115c / 114c = 1/10 3) 23 mg 115c (51 %), traces 114c et d'un cyclooctatriène
5	Ph	<i>i</i> -Bu	75	114d	voir Schéma 123, 3 jours	27.1 mg 115d (36 %), et ~7.5 mg (10 %) cyclooctatriène
6	triazole (OH)	<i>i</i> -Bu	75	114e	voir Schéma 123, 60 h	20.0 mg 114e (16 %), et produits de dégradation
7	triazole (OTBS)	<i>i</i> -Bu	79	114f	voir Schéma 123, 60 h	21.8 mg 115f (28 %) + 37.9 mg 114f (50 %)

Les produits obtenus sont moins purs, le brut étant toujours contaminé par des produits de dégradation et/ou du produit de départ. Par conséquent, les bruts sont purifiés par colonne sur gel de silice, ce qui a permis de constater que les nouveaux composés azotés sont plus stables que leurs dérivés oxygénés, qui eux ne sont pas purifiables.

Tous ces résultats montrent qu'une semi-hydrogénation des dérivés azotés est en principe possible avec la méthode catalysée au Ni P-2.¹⁷³ Néanmoins les rendements sont nettement moins intéressants que pour les dérivés portant un alcool dans la même position. La réactivité limitée des composés azotés pourrait être expliquée par la bonne capacité des amines à complexer les catalyseurs au nickel. L'éthylènediamine par exemple est utilisé comme poison du catalyseur utilisé dans cette méthode, afin d'éviter une sur-hydrogénation des produits insaturés. Par ailleurs, il a déjà été observé que les composés aminés ont une faible réactivité lors des travaux de thèse de C. Hulot : le fenestradiène **4h** n'était pas suffisamment pur pour déterminer son rendement (Schéma 124).¹⁷⁴ Après époxydation et cyclisation, le rendement du fenestrène **6h** est nettement moins bon, comparé aux composés ne portant pas une fonction amine.^{133,134}

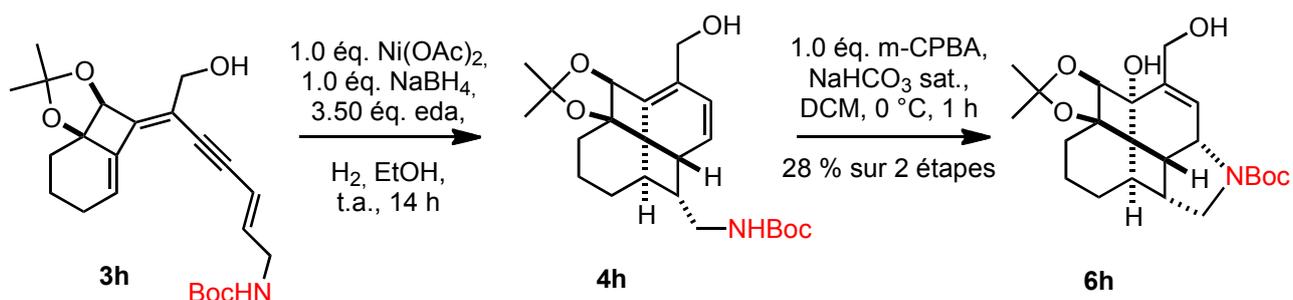


Schéma 124 : Résultats de C. Hulot pour des composés portant une amine.

Au cours de travaux antérieurs identiques, des conditions alternatives ont également été testées pour réaliser une semi-hydrogénation menant aux fenestradiènes (DIBAL-H, CoCl₆ ou RuCl₃ ou PtO₂ avec NaBH₄, Lindlar, Zn/CuBr/LiBr etc.), mais le Ni P-2 est le seul réactif conduisant à des résultats reproductibles.

Lorsque les fenestradiènes isolés **115b** ou **115c** sont chauffés au four micro-onde dans le benzène, ils sont transformés en leurs cyclooctatriènes correspondants **116b** et **116c** (Schéma 125). Le rendement obtenu pour **116c** (94 %) est nettement meilleur que celui obtenu pour le cyclooctatriène sans azote dans la thèse de C. Hulot (63 %).

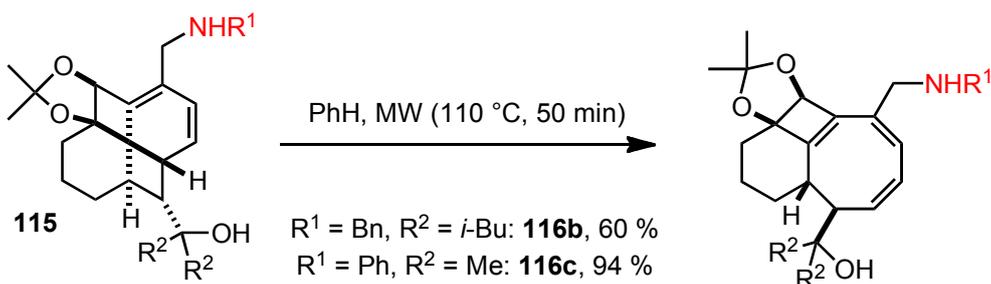
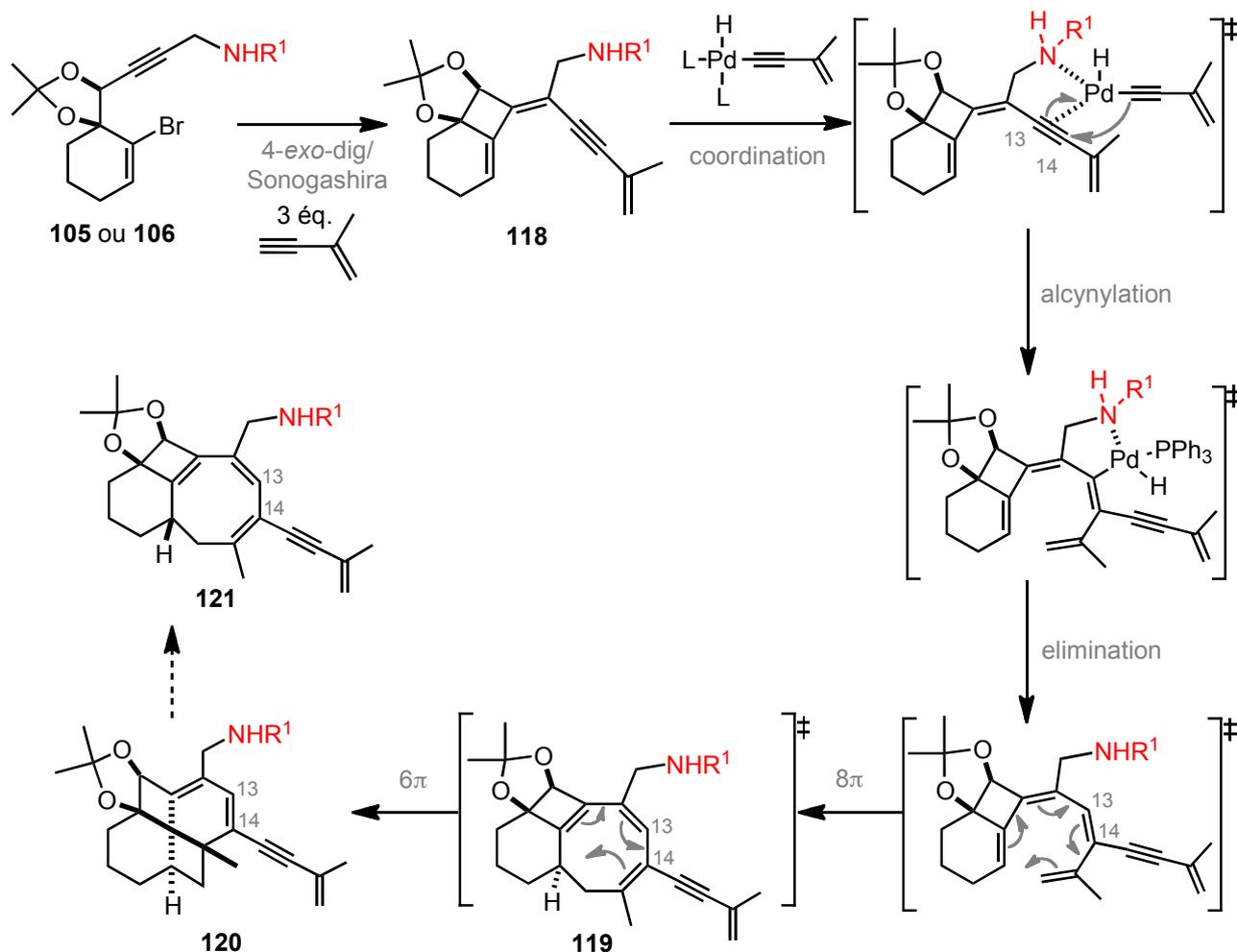


Schéma 125 : Irradiation au micro-onde pour transformer en cyclooctatriènes **116**.

4.2.3 Accès one-pot

4.2.3.1 Mécanisme de la cascade réactionnelle

Le mécanisme proposé pour la cascade de la voie *one-pot* est présenté dans le Schéma 126. En principe, trois types de produits sont possibles : les triényne **118**, les fenestradiènes **120** et les cyclooctatriènes **121**. D'abord a lieu une cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'une réaction de Sonogashira et le triényne **118** est formé. Le tétraène est obtenu par une addition d'un deuxième ényne sur la triple liaison. Finalement, deux électrocyclisations – 8 π puis 6 π – terminent la cascade et le fenestradiène **120** est obtenu. Avec les conditions appropriées, le produit thermodynamique, le cyclooctatriène **121**, peut également être isolé.

Schéma 126 : Mécanisme de la cascade *one-pot*.

L'étape d'addition d'un alcyne sur l'alcyne interne du triène s'appelle alcynylation. Il s'agit d'un couplage croisé palladocatalysé entre deux alcynes, réaction étudiée par les équipes de Trost,¹⁷⁵ Gevorgyan,¹⁷⁶ Wu,¹⁷⁷ et Nolan¹⁷⁸ (Schéma 127). La régiosélectivité de l'addition est influencée par l'encombrement stérique et l'environnement électronique, en conséquence elle dépend fortement des substituants R¹, R² et R³. Dans le cas de notre voie *one-pot*, un seul régioisomère de l'alcynylation est observé : la nouvelle liaison se trouve sur le C-14 dans le fenestane **120**.

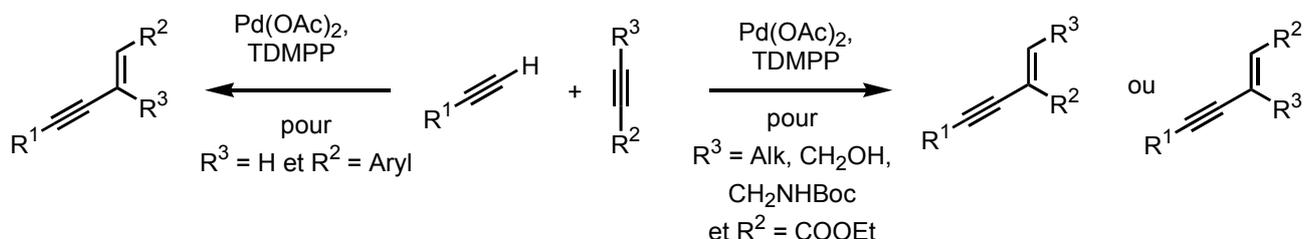


Schéma 127 : Couplages croisés entre deux alcynes.

Afin de bien comprendre la conformation relative des produits formés lors de cette réaction, il est nécessaire de regarder en détail les étapes d'électrocyclisation (Schéma 128). Le tétraène peut subir l'électrocyclisation 8π selon deux torquosélectivités, menant au cyclooctatriène **119** ou **121**. Ensuite, l'électrocyclisation 6π donne le fenestradiène **120** ou **122**. La stéréochimie du composé isolé dépend de la cinétique de l'équilibre entre ces derniers. En règle générale, le triényne est rarement isolé, et aucun tétraène intermédiaire, cyclooctatriène **119** ou fenestradiène **122** ont été isolés jusqu'à présent.

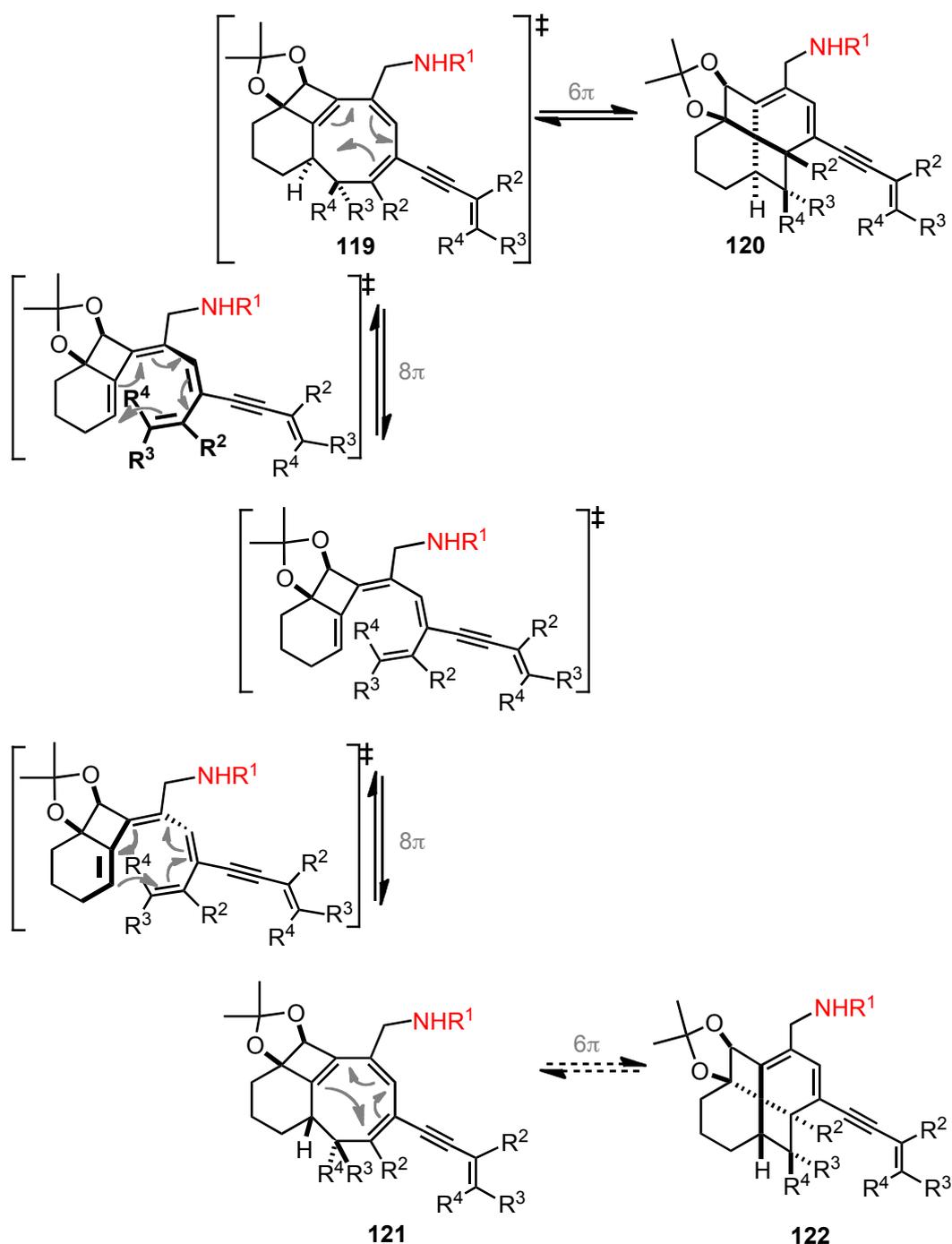


Schéma 128 : Equilibre entre les fenestradiènes et cyclooctatriènes.

4.2.3.2 Synthèse des fenestranes¹⁷⁹

Les choix des énynes employés lors de la synthèse des fenestranes azotés sont effectués d'après les résultats de Mélanie Charpenay.¹³⁵ Le 2-méthyl-1-buten-3-yne (**12**) est commercial (Schéma 129), ainsi que le (3*E*)-3-méthyl-3-pentèn-1-yne-5-ol (**E-124**) et le (3*Z*)-3-méthyl-3-pentèn-1-yne-5-ol (**Z-124**). Avec les alcools libres, la cascade réactionnelle mène bien aux produits souhaités, mais leur purification est difficile puisqu'il s'agit de triols. Les produits isolés comportent des impuretés, visibles dans les spectres de RMN. **E-124** et **Z-124** ont en conséquence été protégés, et les cascades réactionnelles réalisées avec **E-125** et **Z-125** sont beaucoup plus convenables. Ultérieurement une série d'énynes a été synthétisée à partir des iodures conçus pour la synthèse des triénynes de la voie de semi-hydrogénation. Néanmoins, les résultats sont moins avantageux. De plus, les énynes **129** et **130** n'ont pas été utilisées dans cette thèse car ils apportent des résidus hydrophobes et sans hétéroéléments. Pour **126**, **127** et **128**, les mêmes difficultés de purification des polycycles que pour **E-124** et **Z-124** ont été observées.

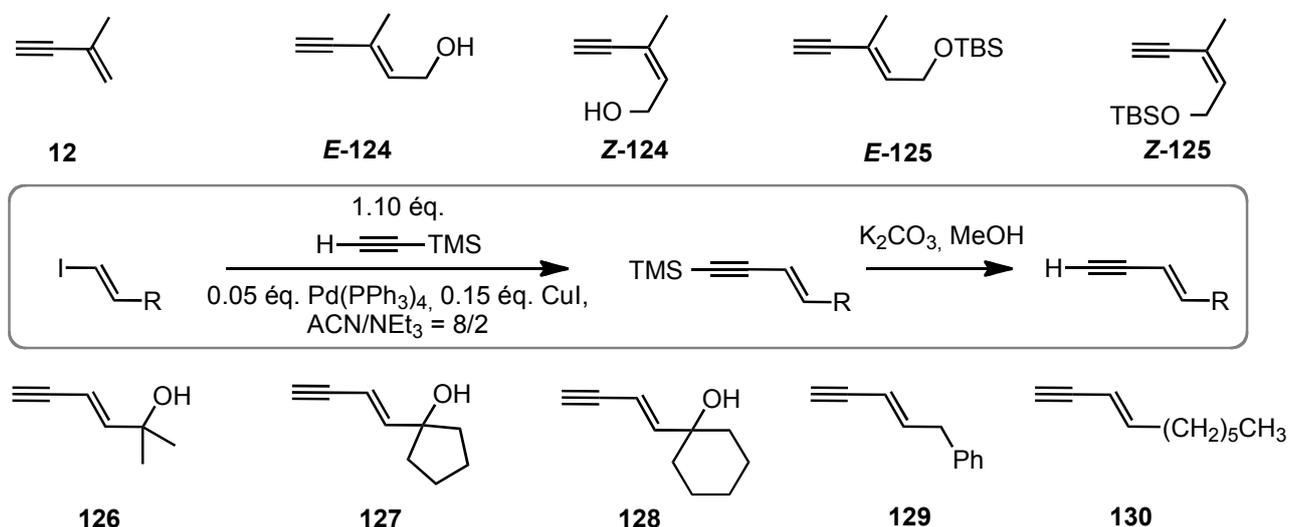


Schéma 129 : Énynes employés pour la voie *one-pot*.

Les amines **105** et **106** sont chauffées au four micro-onde dans les conditions optimisées de la voie de synthèse *one-pot* des fenestradiènes à partir de l'alcool propargylique **1**. Cette étude est réalisée en faisant varier l'ényne ; les conditions et les produits possibles sont rappelés dans le Schéma 130.

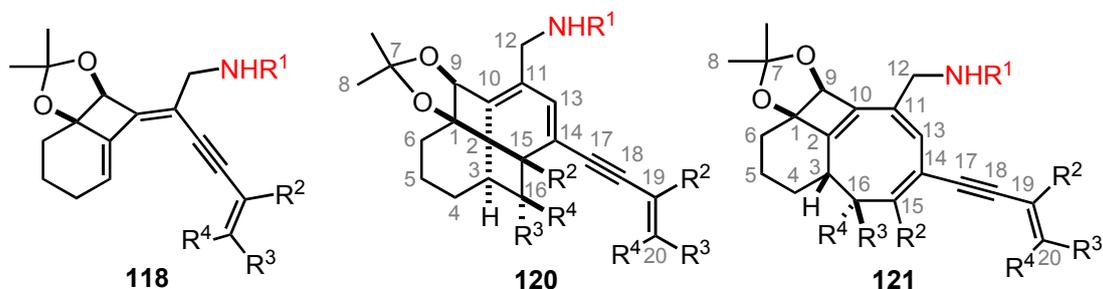
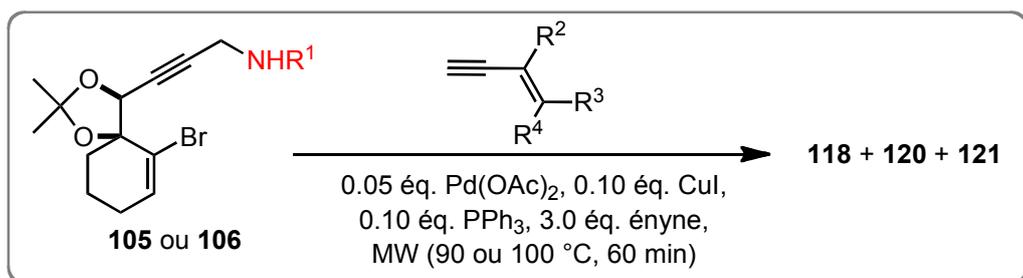


Schéma 130 : Conditions menant aux fenestradiènes **120**, aux triénynes **118** et cyclooctatriènes **121**.

Lors de la réaction de l'amine **106** et l'ényne **12**, le fenestradiène **120a** (72 %) et le cyclooctatriène **121a** (15 %) sont obtenus après 60 min à 90 °C avec un rendement global de 87 % (Schéma 131).

Avec l'ényne **E-125**, la réaction a mené à 29 % du triényne **118b**, 40 % du fenestradiène **120b** et 22 % du cyclooctatriène **121b** avec un rendement global de 91 %. Étant donné que les trois produits sont obtenus à cette température, les conditions de réaction ne peuvent pas être optimisées : une irradiation moins longue ferait déplacer l'équilibre vers le triényne, tandis qu'une irradiation plus longue ou à température plus élevée conduirait au cyclooctatriène.

Avec l'ényne **Z-125**, la réaction a mené à 48 % du triényne **118c** et 45 % du fenestradiène **120b** avec un rendement global de 93 %. La réaction a aussi été réalisée en alternant les conditions d'irradiation (2 h à 100 °C, 1 h à 110 °C, 1 h à 120 °C, 1 h à 130 °C), mais le rapport des produits **118c** et **120b** n'a pas changé significativement.

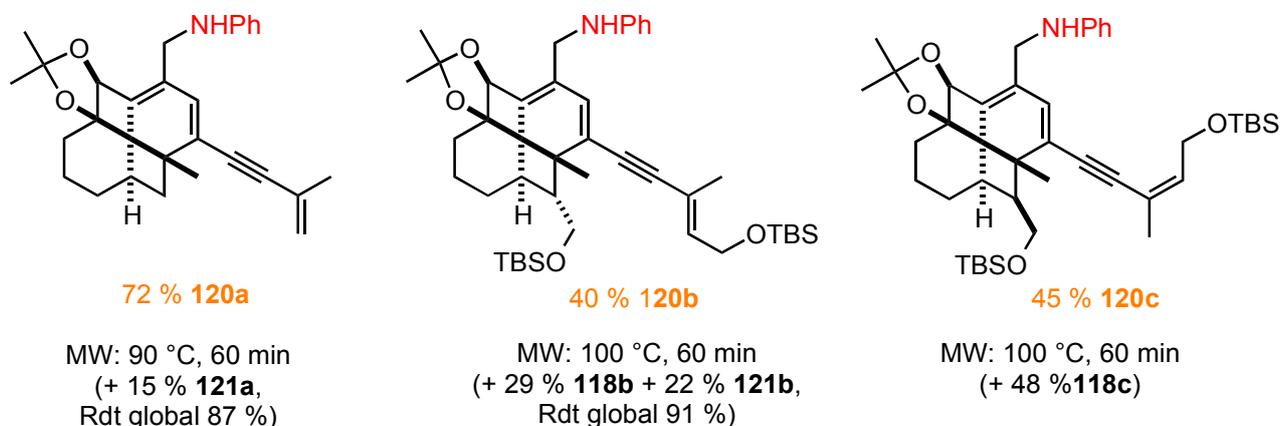


Schéma 131 : Résultats obtenus pour la réaction *one-pot* de l'amine **106**.

En ce qui concerne l'amine **105**, des résultats assez différents sont observés (Schéma 132). Les triénynes correspondants n'ont jamais été isolés. En 60 min à 90 °C, **105** a réagi avec l'ényne **12** pour mener directement au fenestradiène **120d** avec un très bon rendement de 80 %.

Avec l'ényne **E-125**, la réaction est réalisée pendant 60 min à 100 °C. Le fenestradiène **120e** et cyclooctatriène **121e** sont isolés en un mélange non séparable, avec un rendement global de 77 %. Un temps de réaction de seulement 30 min a mené au même mélange, et 23 % du réactif **105** ne sont pas consommés.

Un dernier essai est réalisé avec l'ényne **Z-125**. Le fenestradiène **120f** est isolé avec un rendement de 59 % après 1 h à 100 °C.

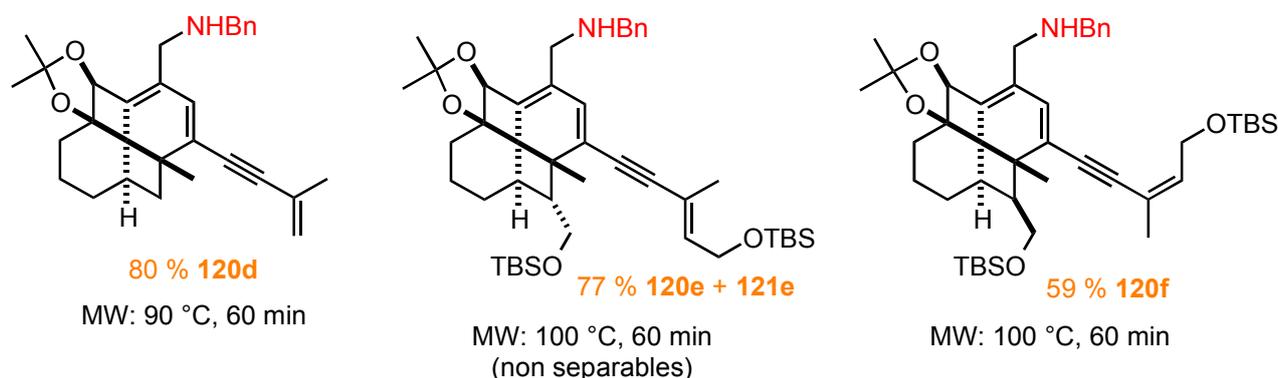


Schéma 132 : Résultats obtenus pour la réaction *one-pot* de l'amine **105**.

Certains composés ont montré des réactivités différentes (Schéma 133). La cascade réactionnelle réalisée avec le phtalimide **131** a permis d'isoler le fenestradiène **120g** en mélange avec son régioisomère **120g'** et ces deux isomères sont très difficiles à séparer. À l'aide des analyses RMN, les isomères sont identifiés et les rendements sont déterminés : 47 % de **120g** avec l'ényne additionné en position C-14, 12 % de **120g'** avec l'ényne additionné en position C-13. De plus, 11 % du produit de départ et 7 % du cyclooctatriène **121g** sont isolés.

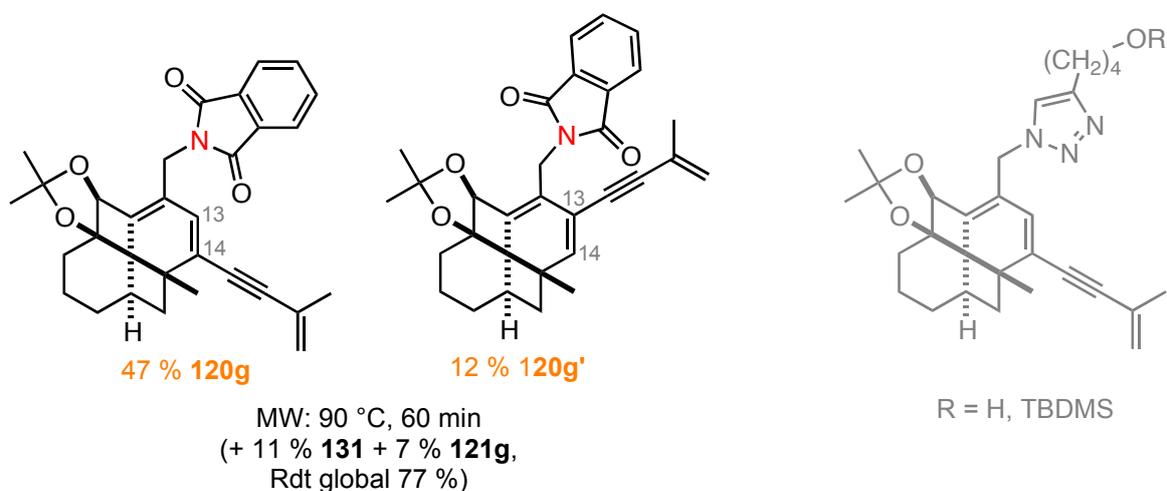


Schéma 133 : Exemples de la cascade réactionnelle avec phtalimide et triazoles.

Il est également intéressant de noter que les essais réalisés avec les triazoles **108** et **109** ne mène aux pas produits souhaités. Dans les deux cas, le produit de départ est isolé avec des impuretés.

Afin de vérifier s'il est possible d'introduire des substituants avec un hétéroatome dans d'autres positions, l'ényne **133** est synthétisé. Ceci est réalisé à partir du 2-bromoprop-2-en-1-ol (Schéma 134), cependant les deux étapes se sont avérées problématiques et les rendements ne sont pas satisfaisants. Une cascade réactionnelle est tentée avec cet ényne, mais le produit souhaité **120h** n'est pas obtenu (Schéma 135).

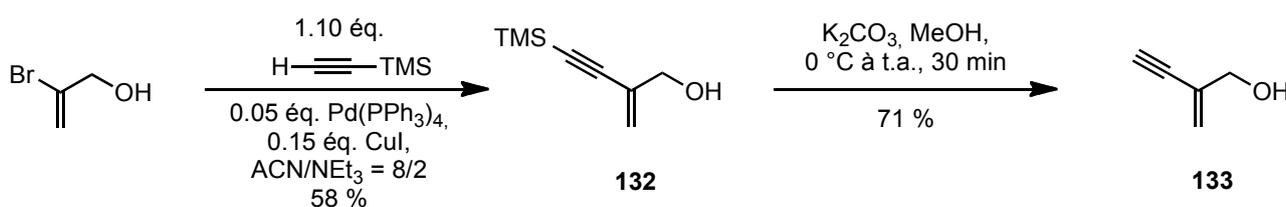


Schéma 134 : Synthèse de l'ényne **133**.

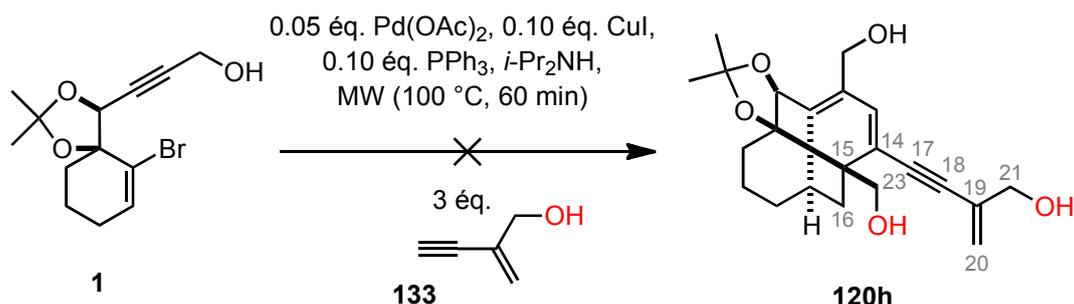


Schéma 135 : Cascade réactionnelle avec l'ényne **133**.

L'expérience avec les énynes portant un alcool libre (**E-124** et **Z-124**) a montré auparavant que ce ne sont pas des réactifs pertinents pour cette cascade. La synthèse de l'ényne protégé **135** est alors réalisée (Schéma 136) : le 2-bromoprop-2-en-1-ol est protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyl, puis transformé en ényne **135** par un couplage de Sonogashira et déprotection de l'alcyne.

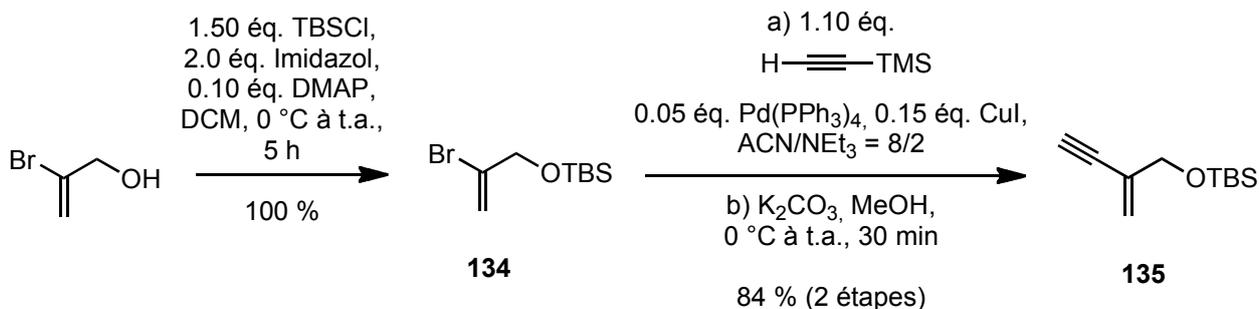
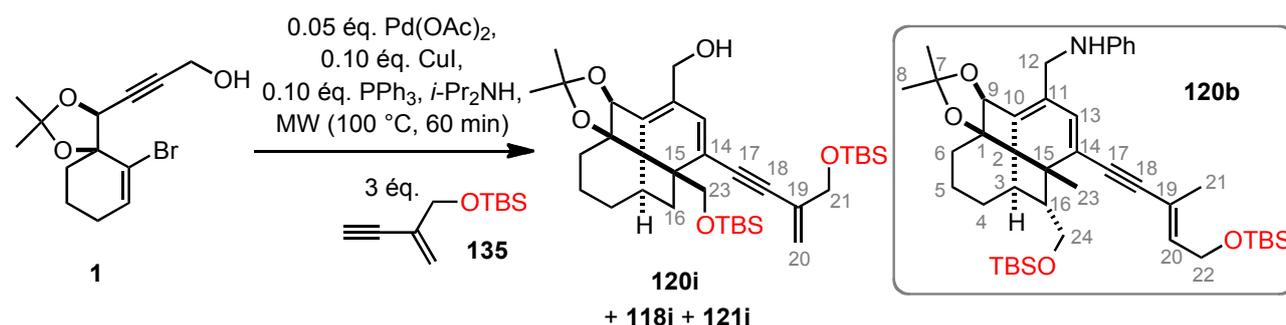


Schéma 136 : Synthèse de l'ényne **135**.

Lors des essais de cascade réactionnelle avec cet ényne protégé (Tableau 28), les rendements globaux sont très peu élevés. Ils tournent toujours autour de 50 %, et des dégradations sont observées. De plus, pour tous les essais effectués, les produits ont montré des puretés et rendements non satisfaisants. Après une irradiation à 100 °C pendant 60 min, 23 % du produit de départ **1** sont isolés, 18 % du fenestradiène **120i** et 14 % du cyclooctatriène **121i** (entrée 1). Les essais réalisés à 130 °C sont aussi peu concluants (entrées 2 et 3). Il semble qu'un substituant CH₂OR en position C-19 n'est pas idéal pour cette cascade réactionnelle, contrairement à un substituant CH₂OR en position C-20 comme pour le fenestradiène **120b**.

Tableau 28 : Résultats de la cascade réactionnelle avec l'ényne **135**.



MW	1	118i	120i	121i	Rdt global
100 °C, 60 min	23 %	traces	18 %	14 %	55 %
130 °C, 60 min	/	?	/	> 22 %	~50 %
130 °C, 60 min	/	28 % impur	/	18 %	~46 %

Il a déjà été montré avec succès qu'une amine peut être introduite en position C-12. Dans la suite, nous avons envisagé des composés comportant une amine dans une autre position. Ainsi, les énynes **139a** et **139b** sont synthétisés par la séquence habituelle (Schéma 137).

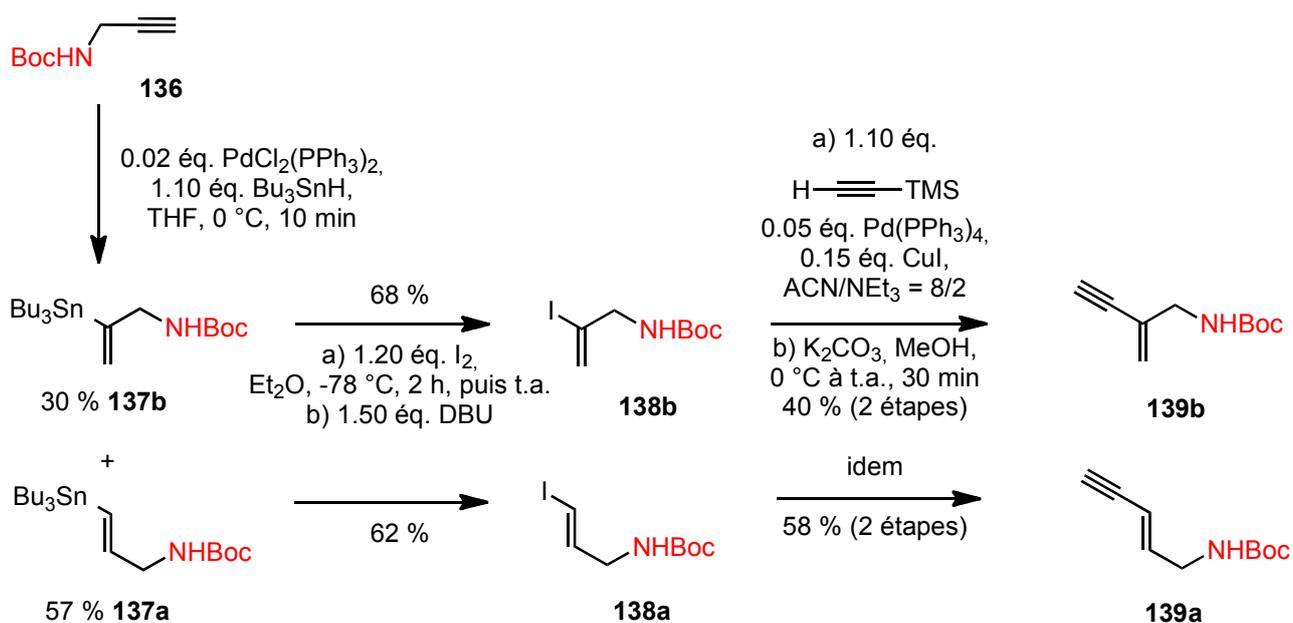


Schéma 137 : Synthèse des énynes **139a** et **139b**.

Dans le Schéma 138 sont présentés les résultats de la cascade réactionnelle avec ces énynes. Avec l'ényne **139a**, les résultats sont satisfaisants : le fenestradiène **120i** est isolé avec un rendement de 43 %, le cyclooctatriène **121i** avec 25 % et 29 % de **1** n'ont pas réagi. Comme déjà observé lors des essais avec l'ényne **135**, un substituant comportant un hétéroatome en position C-19 semble par contre être défavorable pour cette réaction. Ainsi, l'emploi de **139b** a mené aux produits souhaités qu'en traces, accompagné de 67 % du produit de départ **1**.

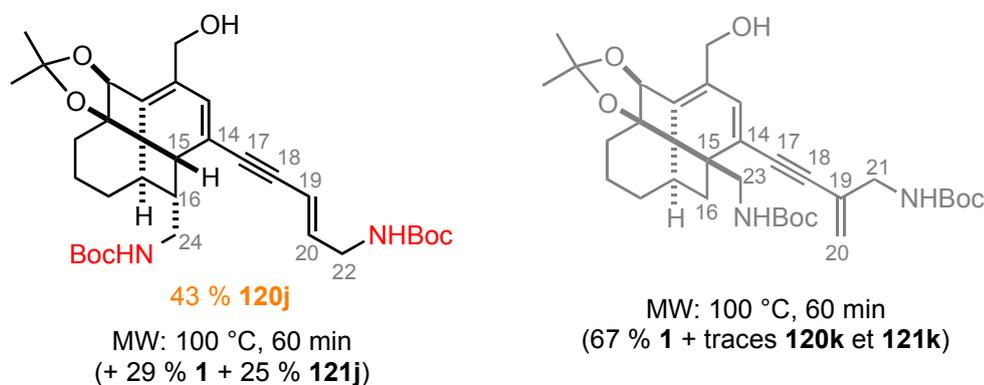
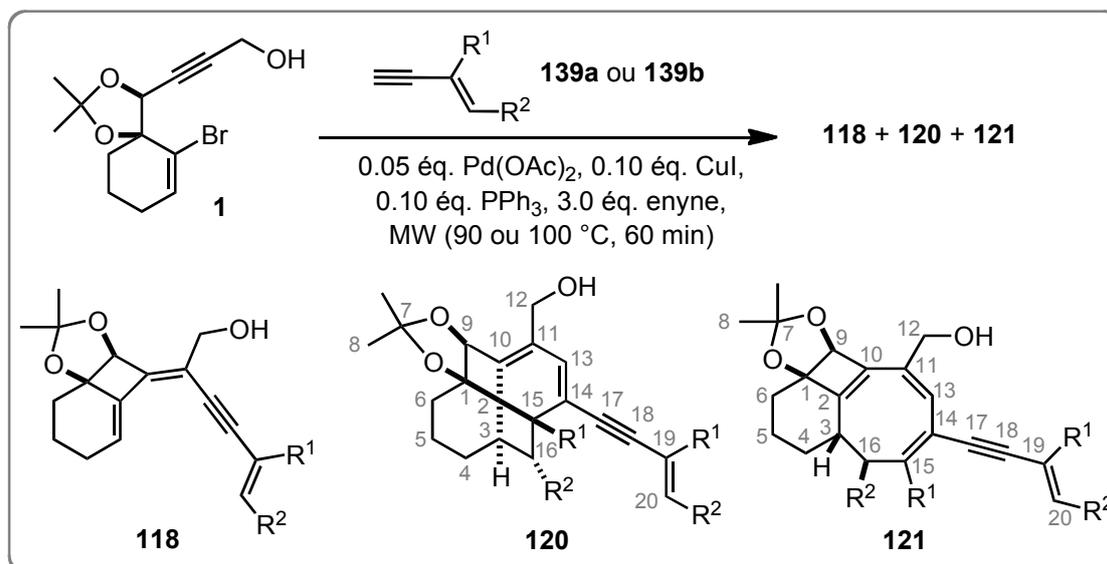
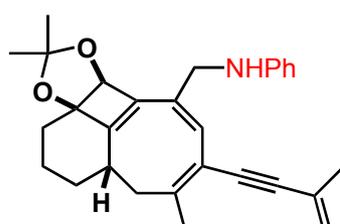
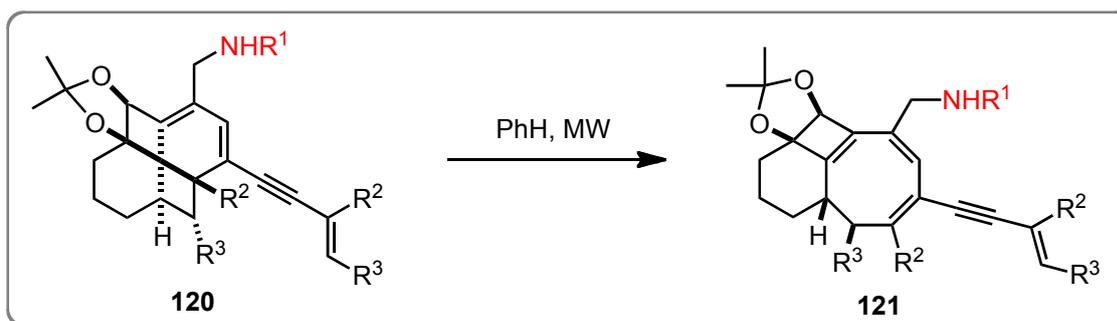


Schéma 138 : Résultats de la cascade réactionnelle avec les énynes **139a** et **139b**.

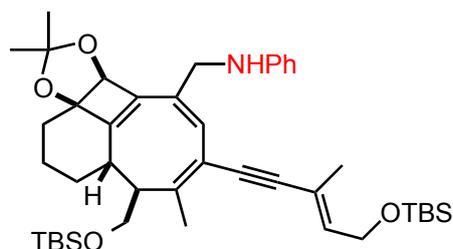
Avec ces résultats, il a été montré qu'il est possible d'introduire un groupement CH_2NHR ou CH_2OR sur les positions C-16 et C-20 dans les polycycles, alors que les positions C-19 et C-15 sont moins accessibles.

4.2.3.3 Synthèse des cyclooctatriènes

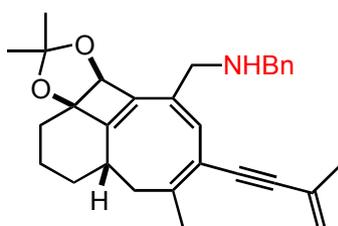
Par la suite, l'accès aux cyclooctatriènes est envisagé. D'abord, une partie des fenestranes **120** isolés sont soumis à des températures supérieures au four micro-onde, afin d'établir une première idée de leur stabilité et cinétique par rapport aux cyclooctatriènes **121** (Schéma 139).



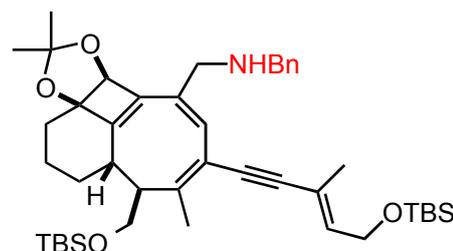
MW jusqu'à 130 °C
53 % **121a**



MW jusqu'à 180 °C
25 % **121b** + 13 % **120b**



MW jusqu'à 200 °C
28 % **121d**



MW jusqu'à 180 °C
34 % **121e**

Schéma 139 : Transformations en cyclooctatriènes correspondants.

Le fenestradien **120a** est irradié d'abord à 110 °C, puis la température est augmentée graduellement. Une irradiation à 130 °C pendant 1 h est nécessaire afin d'isoler le cyclooctatriène **121c** avec un rendement de 53 %.

Pour le fenestradien **120b**, la transformation est encore moins favorisée cinétiquement. Après des séquences d'irradiation allant de 110 °C à 180 °C, le cyclooctatriène **121b** est isolé avec un rendement de 25 %. Même à cette température très élevée, le fenestradien **120b** n'a pas réagi complètement et celui-ci est récupéré avec 13 % de rendement.

Le fenestradien **120d** a également été irradié à 110 °C puis la température est augmentée au fur et à mesure. Le cyclooctatriène **121d** s'est formé seulement après une irradiation à 200 °C pendant 1 h, avec un rendement de 28 %. La réaction est difficile à suivre, les deux composés ont le même Rf.

Le mélange inséparable des deux composés **120e** et **121e** a également été irradié afin de vérifier si une transformation complète est possible. Après 1 h à 180 °C, le cyclooctatriène **121e** est le seul produit observé. Il est isolé avec un rendement de 34 %.

Ainsi, il est montré que les fenestranes **120** obtenus par la voie *one-pot* sont thermiquement plus stables, comparés aux fenestranes **79** de la voie de semi-hydrogénation. Des irradiations à des températures plus élevées sont nécessaires pour les transformer en cyclooctatriène : 180-200 °C au lieu de 110 °C.

Ensuite nous avons vérifié si un accès *one-pot* aux cyclooctatriènes **121** à partir des composés propargyliques est possible, comme pour les cyclooctatriènes **5**. Lors des travaux antérieurs, ceux-ci ont été obtenus directement lors de la réalisation de la semi-hydrogénation à 70 °C (voir sous-chapitre 1.3.2, Schéma 56, page 58).¹³³ Ainsi, une irradiation à une température plus élevée a également été envisagée pour la cascade réactionnelle *one-pot*. Avec l'alcool propargylique **1** et l'ényne **12**, le cyclooctatriène **15a** a été isolé avec un rendement de 80 % (Schéma 62 : Essai à 130 °C., page 63). Les mêmes conditions sont appliquées pour les composés azotés (Schéma 140).

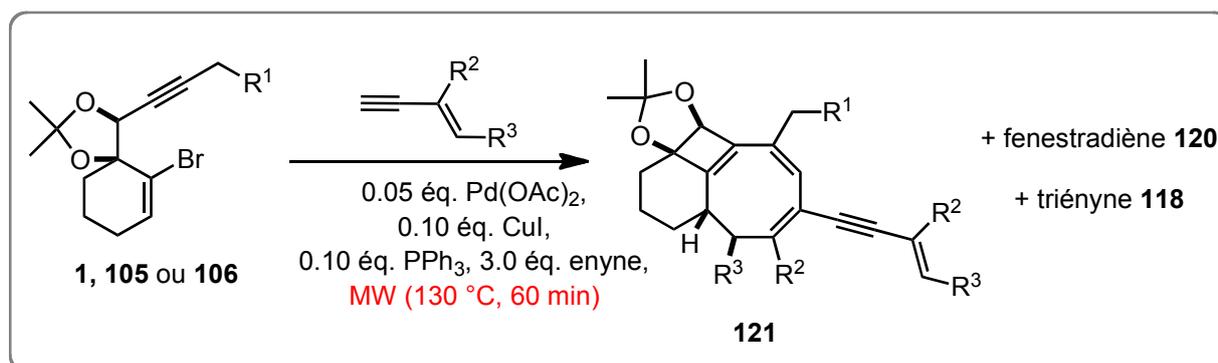


Schéma 140 : Conditions de la cascade réactionnelle à 130 °C pour les composés azotés.

En effet, la synthèse *one-pot* des cyclooctatriènes est tout à fait réalisable pour ces nouveaux dérivés. Les cyclooctatriènes **121a** et **121d** sont isolés avec des bons rendements de 65 % et 66 %, respectivement (Schéma 141).

Un essai a également été réalisé en combinant l'amine benzylé **105** et l'ényne **E-125**. Dans ce cas, un mélange inséparable du fenestradiène **120e** et cyclooctatriène **121e** est isolé pour les essais à 100 °C, avec une irradiation de 60 min ou 30 min. Il est constaté que même à 130 °C, un mélange des **120e** et **121e** est formé, mais avec un rendement moindre de 26 %.

Finalement, l'emploi de l'ényne **139a** est tenté à 130 °C et le cyclooctatriène **121j** est obtenu avec un rendement de 41 %.

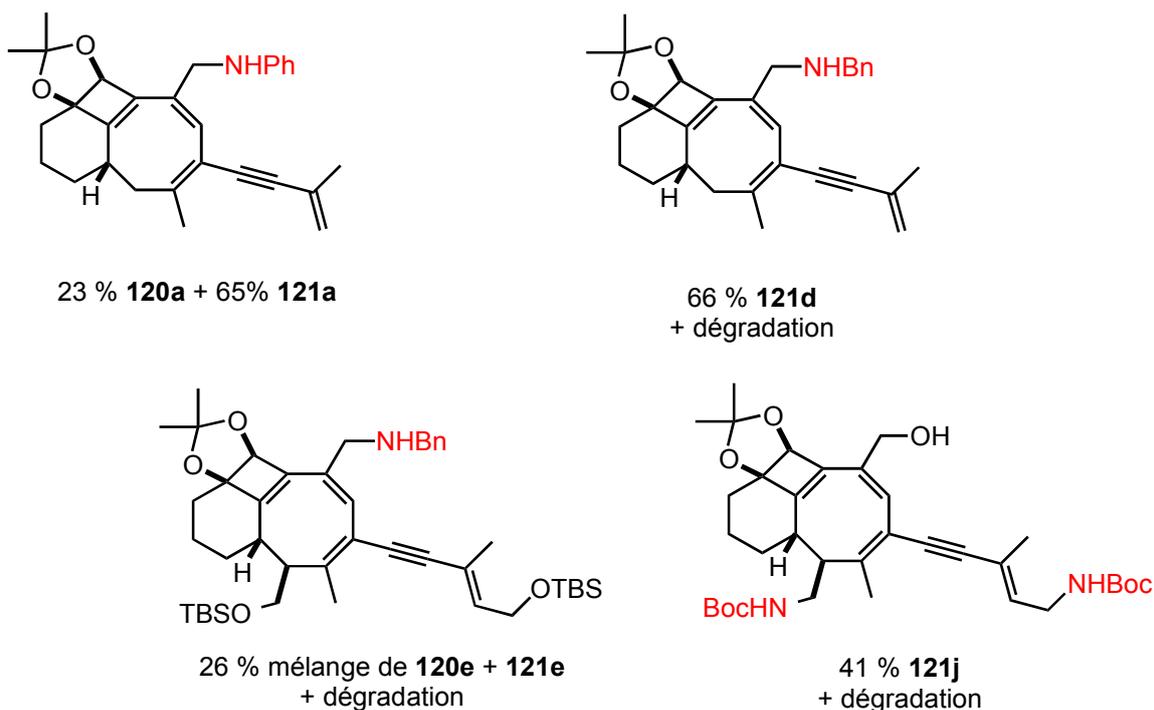


Schéma 141 : Résultats pour la cascade réactionnelle à 130 °C des composés azotés

Il est ainsi possible d'accéder aux cyclooctatriènes **121** sélectivement : soit par irradiation des fenestradiènes **120**, soit par une cascade réactionnelle *one-pot* à une température plus élevée. Les rendements sont moins bons que pour les fenestradiènes, probablement suite à des dégradations à ces hautes températures. Néanmoins, les résultats restent satisfaisants au vue de la complexité des composés obtenus.

4.3 Amine primaire comme substituant

4.3.1 Synthèse de l'amine libre

Les résultats des amines secondaires ayant conduit aux composés souhaités, la synthèse de nouveaux polycycles portant une amine libre est envisagée. Plusieurs essais sont réalisés pour transformer un groupement alcool en une amine primaire sur les produits de départ. L'activation de l'alcool **2** sous forme de tosylate, puis enchaînement d'une réaction de substitution et une réduction de Staudinger est un échec. Lors de la formation du tosylate **140** une dégradation est observée (Schéma 142).¹⁸⁰

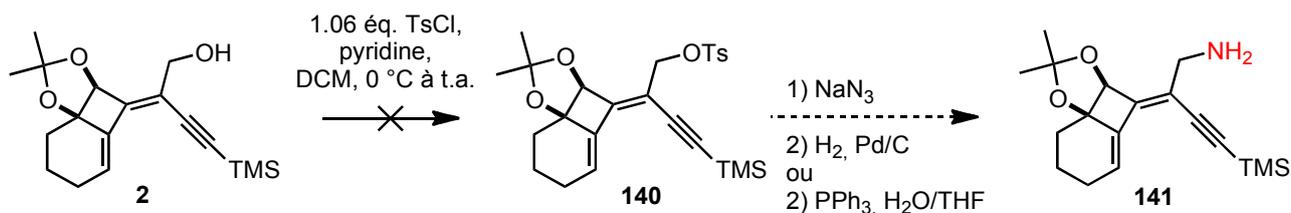
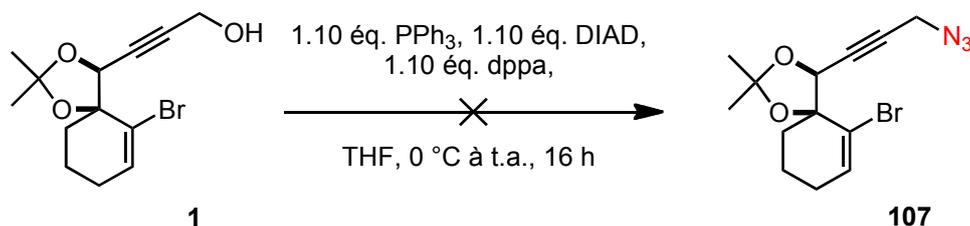
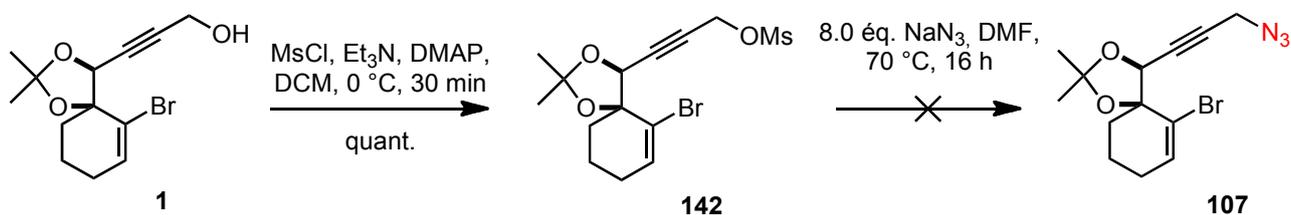


Schéma 142 : Echec de l'activation sous forme de tosylate.

Une réaction de Mitsunobu directe a ensuite été tentée à partir de l'alcool **1**, avec l'azoture de diphenylphosphoryle afin de libérer l'ion N₃ *in situ*.¹⁸¹ L'azoture **107** n'est pas formé par cette méthode, mais un mélange complexe de sous-produits est obtenu (Schéma 143).

Schéma 143 : Bose-Mitsunobu avec l'alcool **1**.

L'activation de l'alcool **1** sous forme de mesylate a mené quantitativement au composé **142**. La substitution de ce groupement pour obtenir l'azoture **107** n'a pas abouti, une dégradation ayant lieu (Schéma 144).¹⁸²

Schéma 144 : Activation comme mesylate **142** et substitution.

Une autre possibilité permettant d'accéder à l'amine libre est la synthèse de Gabriel.¹⁸³ La première étape consiste en une transformation d'un bromure ou mesylate en dérivé phtalimide. À partir du mésylate **142**, le phtalimide **131** est isolé avec un rendement de 30 %, avec 14 % du produit de départ n'ayant pas réagi et 20 % du dimère de mésylate **143** (Schéma 145).

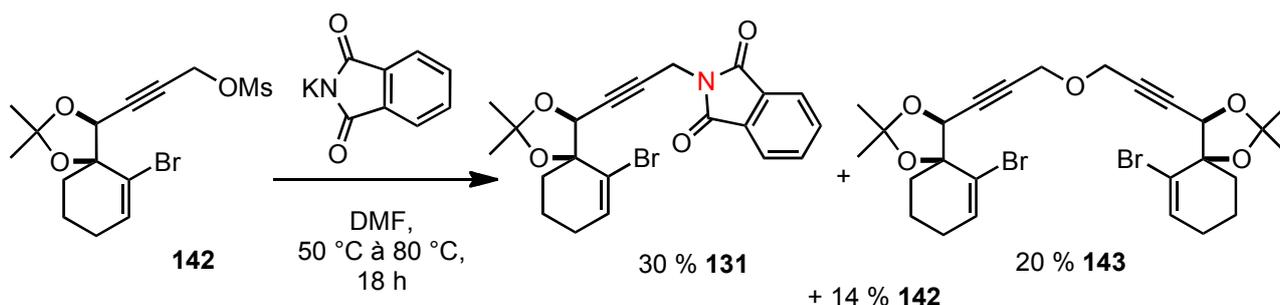
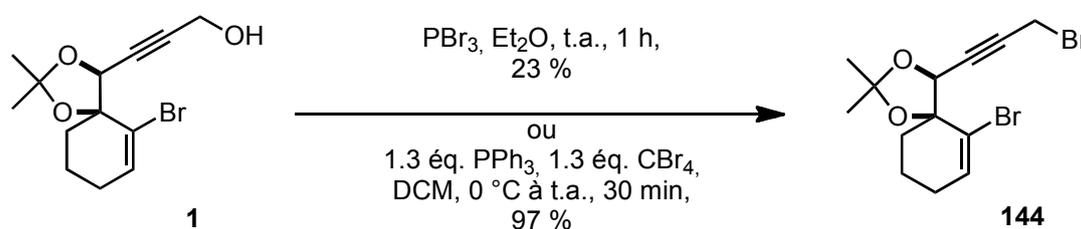
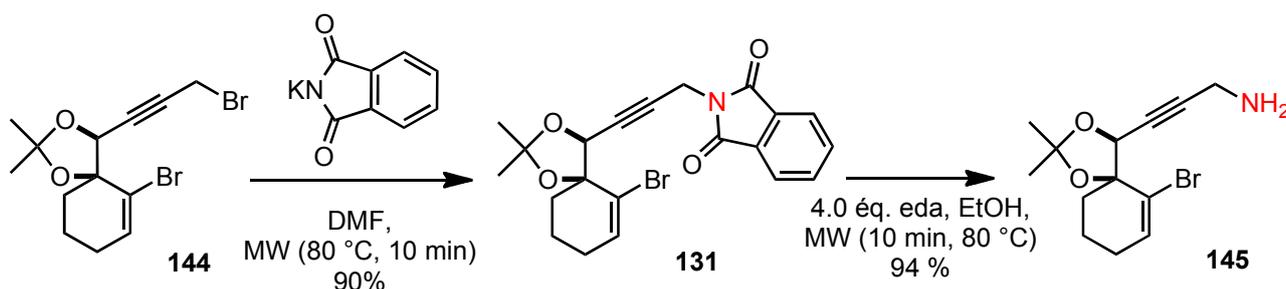


Schéma 145 : Première étape de la synthèse de Gabriel.

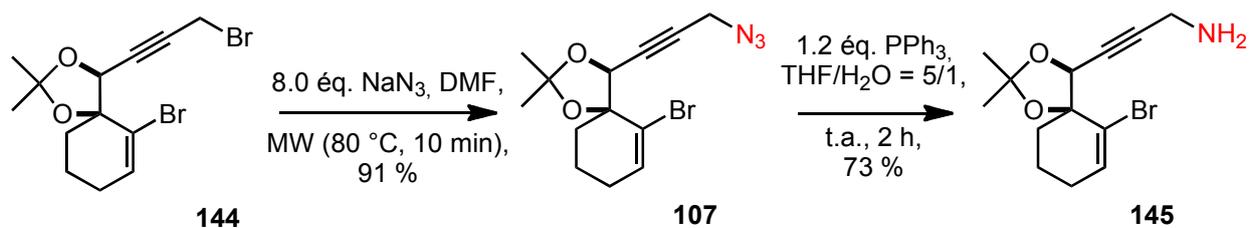
L'emploi d'un composé bromé **144** au lieu du mésylate **131** pourrait éviter la formation de produits secondaires. Un essai de transformation en bromure avec du PBr_3 a bien mené au bon produit **144**, mais le rendement était faible (Schéma 146). C'est finalement l'emploi de CBr_4 qui a permis d'isoler le produit souhaité avec un excellent rendement de 97 %.

Schéma 146 : Transformation en bromure **144**.

Effectivement, la réaction du bromure **144** en phtalimide **131** est réalisée sans la formation des sous-produits observés auparavant. De plus, en réalisant cette réaction au four micro-onde, le temps de réaction est réduit à 10 min (Schéma 147). Par la suite, le phtalimide est hydrolysé à l'aide d'une amine. Avec de l'éthylènediamine et une irradiation au four micro-onde, l'amine libre **145** est isolé avec un rendement de 94 %.¹⁸⁴

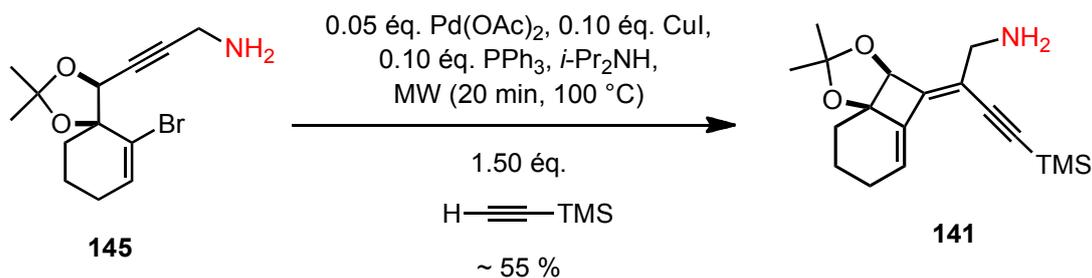
Schéma 147 : Réaction du bromure **144** pour donner le phtalimide **131** et son aminolyse.

La méthode alternative s'est également révélée réalisable en passant par le bromure : l'azoture **107** est obtenu avec un très bon rendement de 91 % à partir du bromure **144**. L'irradiation au four micro-onde permet de réaliser la réaction en 10 min. La réduction de Staudinger a finalement mené à l'amine primaire **145** (Schéma 148).¹⁸⁵

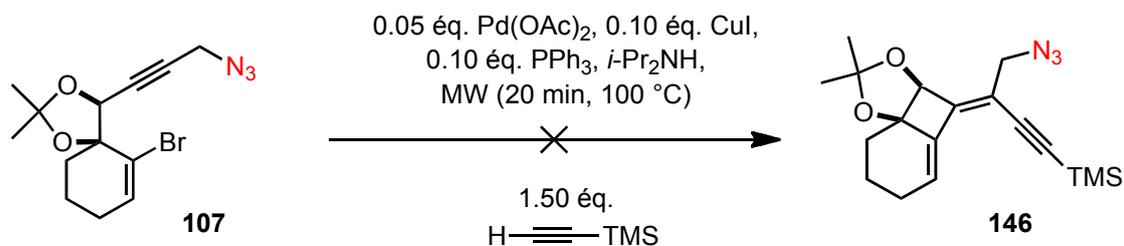
Sch\u00e9ma 148 : Formation de l'amine primaire **145** via l'azoture.

4.3.2 Les essais de cascades avec l'amine libre

Des essais de cascade r\u00e9actionnelle 4-*exo*-dig/Sonogashira \u00e0 partir de l'amine libre **145** ont men\u00e9 au compos\u00e9 souhait\u00e9 mais avec un rendement non satisfaisant. Seulement 55 % du di\u00e9nyne **141** sont form\u00e9s, et ni le produit de d\u00e9part ni d'autres produits ne sont isol\u00e9s (Sch\u00e9ma 149). De plus, le produit **141** isol\u00e9 est contamin\u00e9 par des impuret\u00e9s non identifi\u00e9es, le rendement se situe par cons\u00e9quent m\u00eame l\u00e9g\u00e8rement en dessous de 55 %. Une explication possible peut \u00eatre la purification : vue qu'il s'agit d'une amine libre, l'interaction avec le gel de silice est forte et un \u00e9luant tr\u00e8s polaire (dichlorom\u00e9thane/MeOH) est n\u00e9cessaire pour faire migrer ce compos\u00e9, de ce fait les impuret\u00e9s migrent en m\u00eame temps.

Sch\u00e9ma 149 : 4-*exo*-dig/Sonogashira de l'amine libre **145**.

La cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira \u00e0 partir de l'azoture **107** a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 tent\u00e9e, dans l'id\u00e9e de pouvoir r\u00e9aliser la r\u00e9duction de Staudinger avec le di\u00e9nyne **146** par la suite. Malheureusement, cette cascade n'a pas men\u00e9 au produit souhait\u00e9, mais \u00e0 une d\u00e9gradation et seul des sous-produits non identifi\u00e9s sont isol\u00e9s.

Sch\u00e9ma 150 : 4-*exo*-dig/Sonogashira de l'azoture **107**.

Un essai de la cascade réactionnelle *one-pot* pouvant mener au fenestradiène a aussi été réalisé avec l'amine libre, mais les produits ciblés n'ont pas été formés. Une dégradation du milieu réactionnel a eu lieu (Schéma 151).

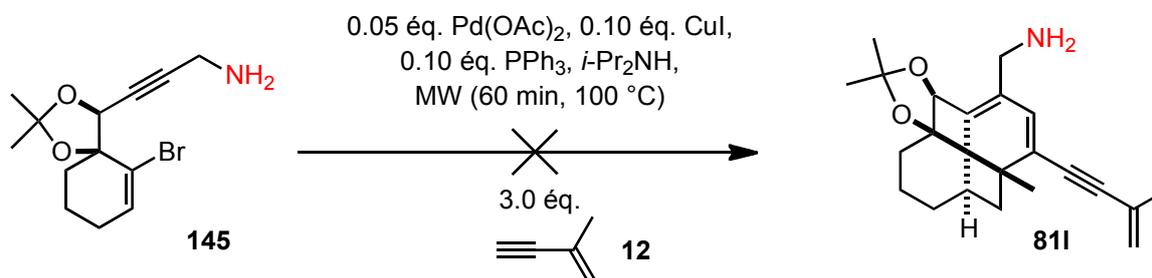


Schéma 151 : Cascade menant au fenestradiène avec l'amine libre **145**.

Ces observations ont mené à l'hypothèse que l'amine libre n'est pas un substrat adéquat pour les cascades réactionnelles. Ceci semble surprenant, étant donné que dans le cas de l'alcool libre, les cascades sont tout à fait réalisables. Une protection de cette amine a alors été envisagée.

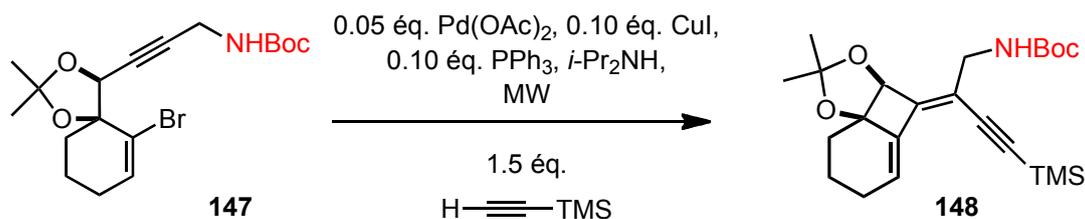
4.3.3 Protection de l'amine et essais de synthèse de polycycles

Comme première approche, une protection par un groupement Boc est choisie. L'amine **145** est transformée en amine protégée **147** avec un très bon rendement de 97 % (Schéma 152).



Schéma 152 : Protection avec un groupement Boc.

Cette amine protégée est mise dans les conditions classiques de la cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira (Tableau 29). Dans les conditions standards, l'irradiation de 20 min à 100 °C, le produit ciblé **148** est isolé avec 41 % de rendement, mais 36 % du produit de départ **147** sont récupérés (entrée 1). Les conditions sont optimisées et avec une irradiation de 30 min à 110 °C, la conversion est totale : 94 % de **148** sont isolés (entrée 2).

Tableau 29 : Cascade 4-*exo*-dig/Sonogashira de **147**.

	conditions MW	résultats
1	100 °C, 20 min	41 % 148 + 36 % 147
2	110 °C, 30 min	94 % 148

La voie de semi-hydrogénation est tentée à partir du diényne **148**. Il est transformé en triényne **114g** avec la séquence déprotection et couplage de Sonogashira avec un rendement de 72 % pour les deux étapes (Schéma 153). Ensuite la semi-hydrogénation est testée (Tableau 30). Lors d'un premier essai, le produit est observé qu'en petite quantité. Le brut a alors été remis dans les conditions de la réaction et 39 % du fenestradiène **115g** sont isolés, 30 % du produit de départ n'ayant pas réagi (entrée 1). Afin de vérifier si les résultats inférieurs à la série oxygénée pour cette méthode peuvent véritablement être expliqués par la sensibilité du catalyseur par rapport au amines, un deuxième essai est réalisé. Cette fois ci, 3 équivalents du Ni P-2 sont engagés : effectivement, un meilleur rendement de 53 % du fenestradiène **115g** est atteint et seulement 11 % du produit de départ sont récupérés (entrée 2).

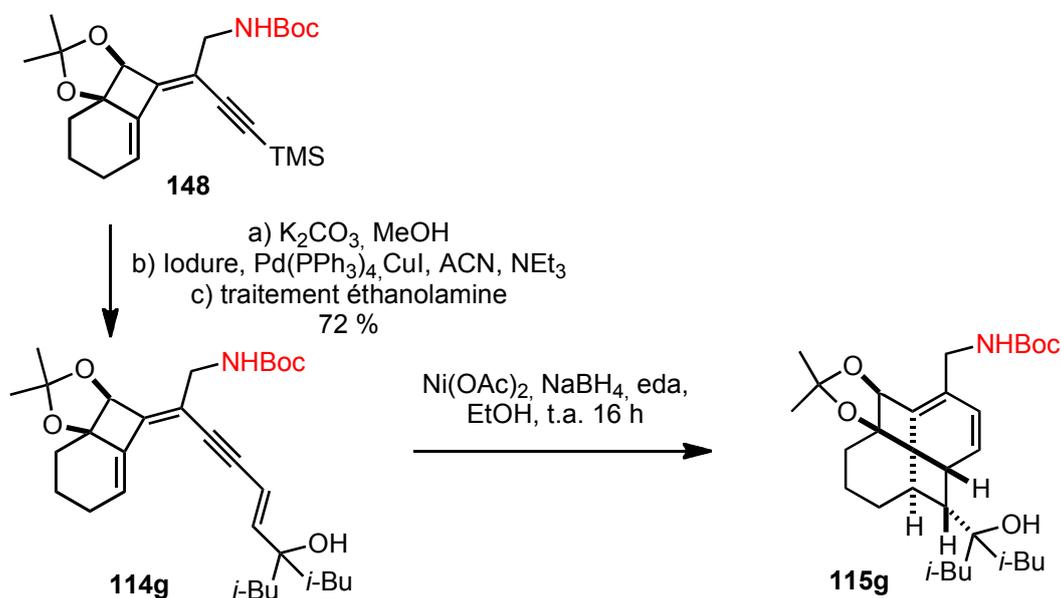
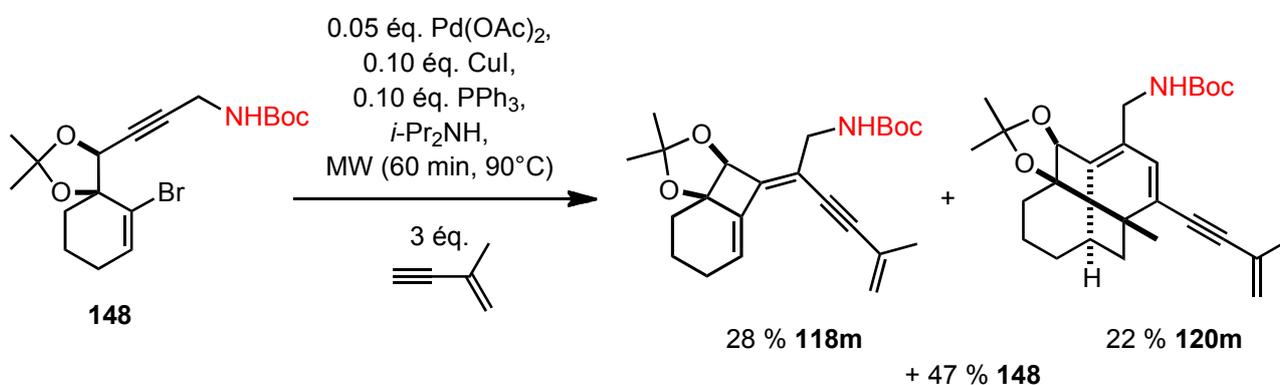
Schéma 153 : Synthèse du fenestradiène **115g**.

Tableau 30 : Condition de la semi-hydrogénation pour donner le fenestradiène **115g**.

	Ni(OAc) ₂	NaBH ₄	eda	114g	115g	Rdt global
1	2 x 1 éq.	2 x 1 éq.	2 x 3.50 éq.	30 %	39 %	69 %
2	3 éq.	3 éq.	10.5 éq.	11 %	53 %	64 %

Le dernier résultat est réconfortant car il confirme qu'en cas de nécessité, les fenestradiènes **79** portant une amine peuvent être synthétisés avec des rendements très acceptables. L'inconvénient est bien évidemment l'emploi d'un excès du « catalyseur » Ni P-2. C'est pour cette raison que nous nous sommes arrêtés à cet exemple.

Un premier essai de synthèse de fenestradiène à partir de ce précurseur **147** protégé a également été réalisé. Les produits obtenus sont : 47 % du produit de départ **147** récupéré, 28 % du triène **118m** et 22 % du fenestradiène **120m** (Schéma 154).

**Schéma 154** : Premiers résultats pour le fenestradiène **120m**.

Il a ainsi été montré que la synthèse des fenestradiènes est principalement possible avec une amine protégée. Avant d'optimiser les conditions de cette cascade réactionnelle, l'étape rationnelle suivante était de vérifier si le groupement NHBoc peut être déprotégé pour redonner l'amine libre.

4.3.4 Recherche d'un groupement protecteur adéquat

Généralement, la méthode utilisée pour le groupement NHBoc est une déprotection en milieu acide, par exemple avec l'HCl (2 M dans l'éther diéthylique).¹⁸⁶ Pour le fenestradiène **120i**, la déprotection avec cette méthode a mené à une dégradation (Schéma 155a), alors que dans le cas du cyclooctatriène **121i** un sous-produit est isolé avec 82 %. Il s'agit du diol libre **149** après ouverture de l'acétonide. En revanche, l'amine n'a pas été libérée et le groupement Boc est encore présent (Schéma 155b).

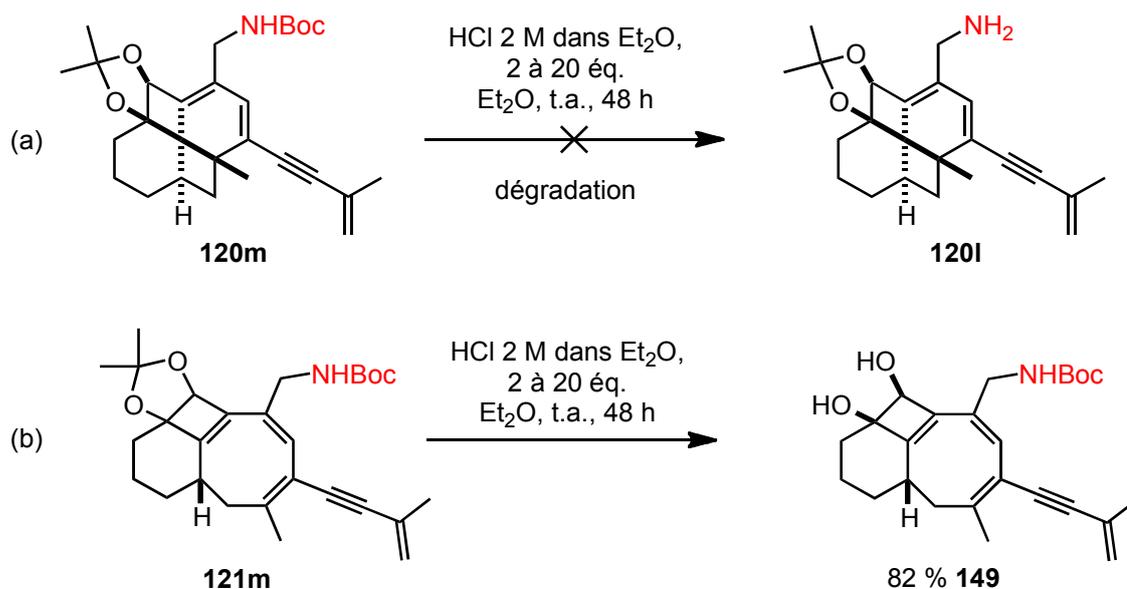


Schéma 155 : Essais de déprotection des polycycles.

L'utilisation de TFA comme acide est une méthode encore plus agressive et en conséquence probablement pas adéquate, néanmoins elle est testée. Dans les deux cas réalisés (Schéma 156a et Schéma 156b), elle a mené à une dégradation. Avec consternation, il est constaté qu'une déprotection avec les méthodes classiques de l'amine portant un groupement Boc n'était pas possible et qu'une alternative devait être trouvée.

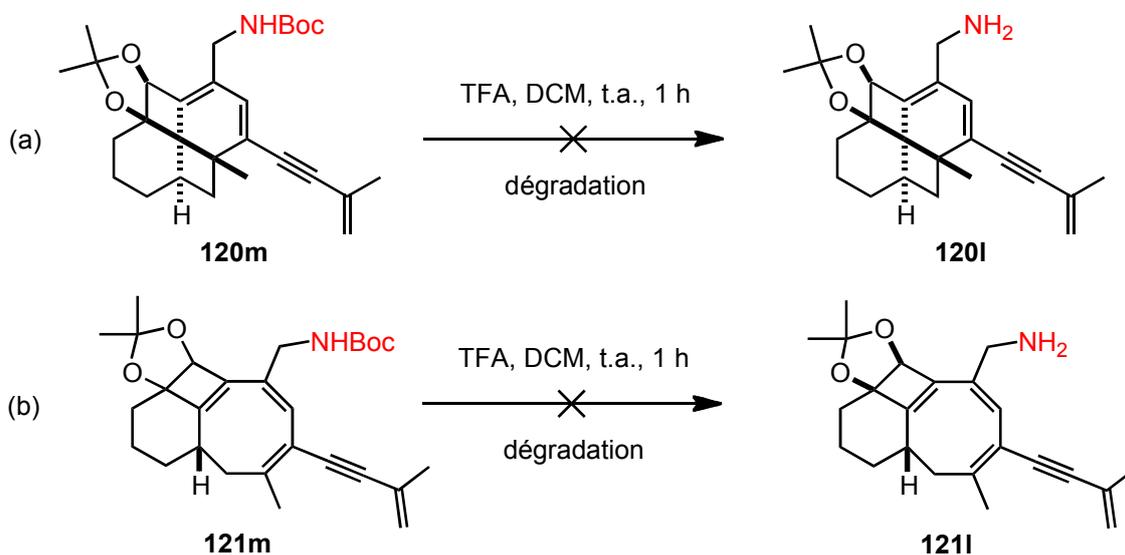


Schéma 156 : Essais de déprotection des polycycles.

Les efforts suivants se sont par conséquent concentrés sur la recherche d'un groupement protecteur approprié pour nos cascades. Il était important de trouver une protection de l'amine qui peut être éliminée dans des conditions relativement douces. Les essais réalisés dans cette direction sont présentés dans les pages suivantes.

Afin de ne pas omettre de solution à ce problème, un composé portant un benzyle sur l'amine **120d** est soumis à une hydrogénation. Le premier essai est réalisé avec du palladium sur charbon, mais seul le produit de départ est récupéré (Schéma 157a). Lors du deuxième essai, l'acide formique est rajouté et le produit de départ est consommé totalement au bout de 45 min. Malheureusement, un mélange non séparable de plusieurs produits est isolé et comportaient tous encore le groupement benzyle (Schéma 157b).

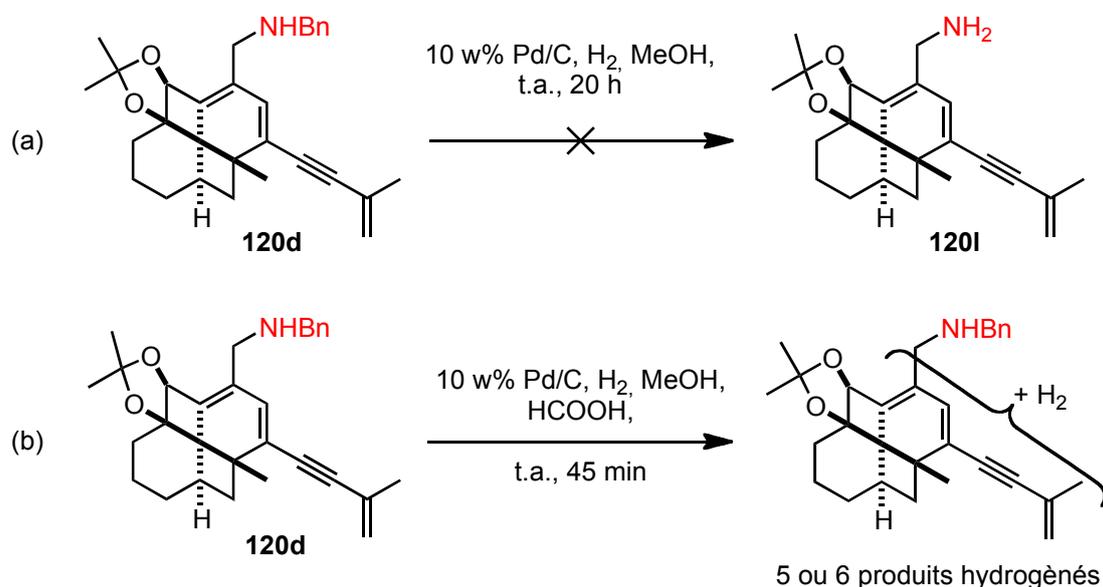


Schéma 157 : Déprotection de la benzylamine **120d**.

Afin de conserver les polycycles finaux, les autres méthodes de déprotection du groupement Boc sont testées avec un modèle, le produit intermédiaire clé **147**. Selon Evans *et al.*, l'éthérate du trifluorure de bore permet de libérer des amines primaires et secondaires.¹⁸⁷ Employé pour l'amine **147**, cette méthode n'a pas mené à l'amine libre, mais à une dégradation du produit de départ (Schéma 158a).

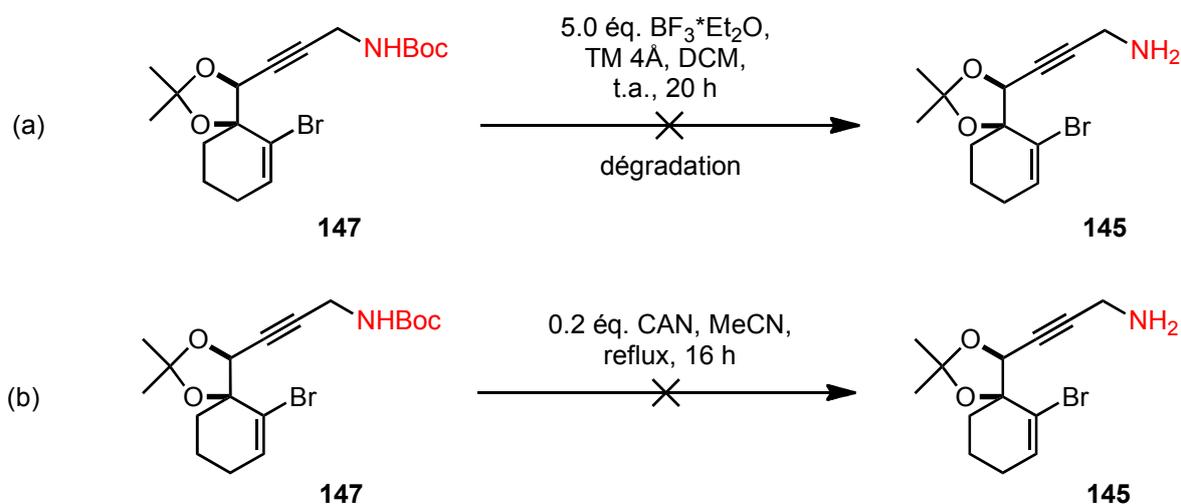


Schéma 158 : Autres méthodes de déprotection testées pour **147**.

Le cérium ammonium nitrate (CAN) peut aussi être utilisé pour libérer une amine du groupement Boc,¹⁸⁸ mais la méthode n'a pas été adéquate pour le substrat **147** : seul le produit de départ est isolé (Schéma 158b).

Une amine protégée avec un groupement Tosyl (Ts) est relativement difficile à libérer, des conditions très acides ou des forts agents de réductions doivent être utilisés. De la sorte, ceci n'est pas un groupe protecteur adéquat dans notre cas, mais le dérivé Nosyl (Ns) peut être une solution. Il se déprotège dans des conditions basiques en présence de thiols.¹⁸⁹ À partir de l'amine **145**, l'amine monoprotégée **151** et l'amine diprotégée **152** sont synthétisées (Schéma 159).

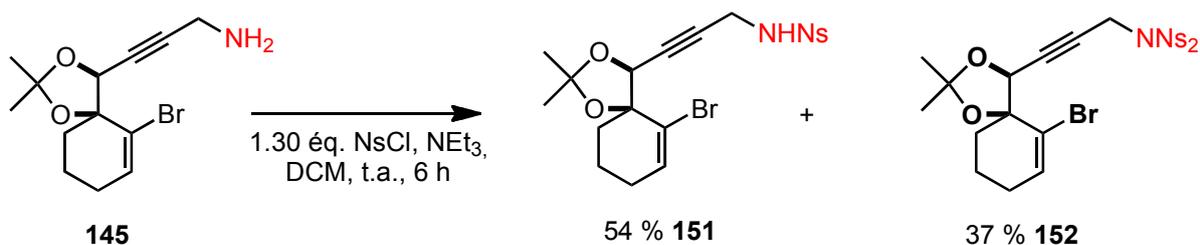


Schéma 159 : L'introduction du groupement Ns.

Les deux dérivés sont indépendamment mis dans les conditions de déprotection. Avec K_2CO_3 et thiophenol, l'amine diprotégée **152** n'a pas été transformée en amine libre, mais l'amine monoprotégée **151** est isolée (Schéma 160a). L'amine **151** a aussi résisté aux conditions alternatives – l'acide thioglycolique avec LiOH – et seul le produit de départ est isolé (Schéma 160b).

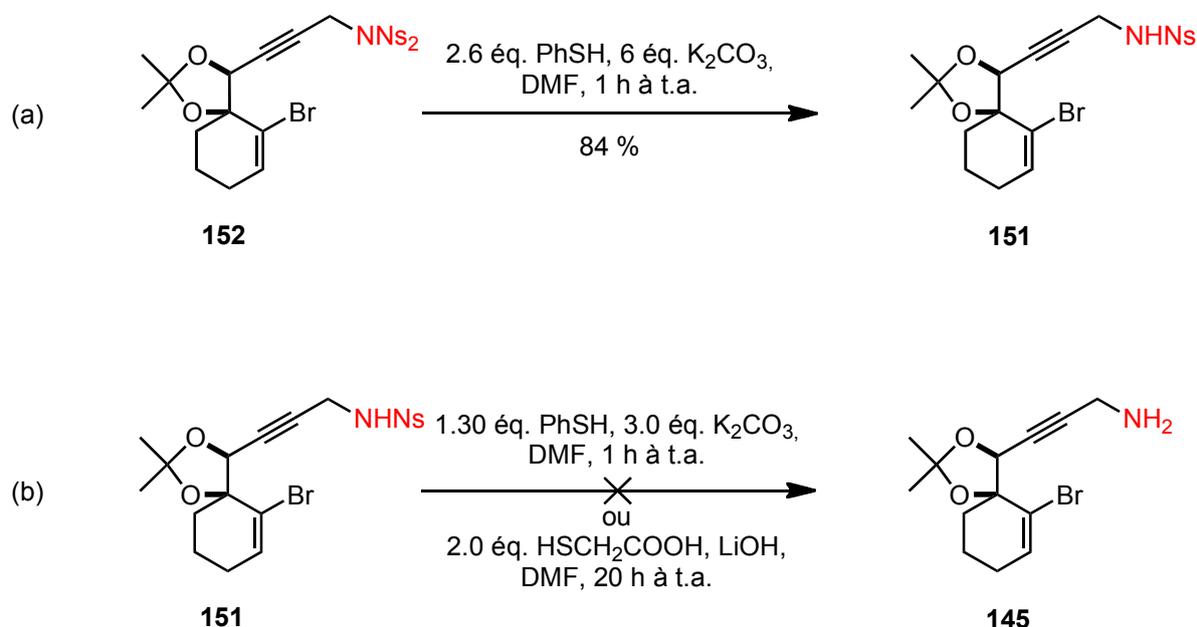


Schéma 160 : Essais de déprotection du groupement protecteur Ns.

Un autre groupe protecteur souvent utilisé pour les amines est le *para*-méthoxybenzoate (PMB), il peut également être déprotégé avec le cérium ammonium nitrate (CAN).^{186,190} Le

groupement NHPMB est introduit à partir de l'alcool propargylique **1** avec la séquence d'oxydation/condensation/réduction présentée auparavant (sous-chapitre 4.2.1, page 120). L'amine **153** a ensuite été déprotégée avec le CAN en présence d'eau. L'amine libre **145** a bien été formée, mais le rendement ne s'élève qu'à 15 % et le produit souhaité ne peut pas être séparé des produits secondaires formés (Schéma 161). Néanmoins, ce résultat reste positif, il indique qu'une déprotection de cette amine est en principe possible.

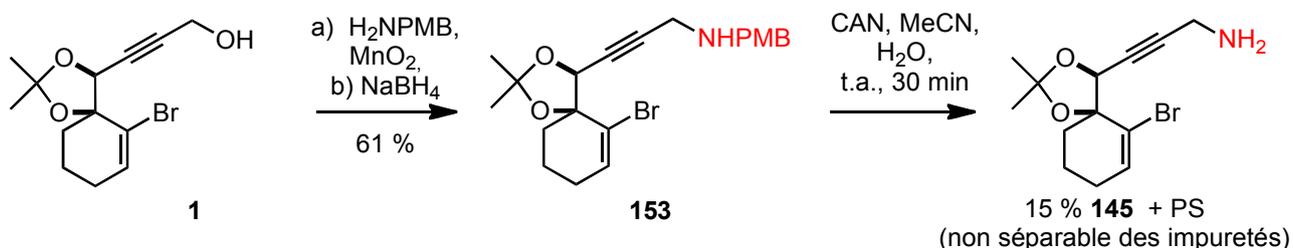


Schéma 161 : L'utilisation de PMB comme groupement protecteur.

Le groupe protecteur fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc) peut être facilement éliminé à l'aide d'une quantité catalytique de pipéridine.¹⁹¹ Il est introduit sur l'amine libre pour former le composé **154**, puis une déprotection est tentée (Schéma 162). Cette méthode est efficace, elle a permis de rétablir l'amine libre **145** avec un rendement de 73 %.

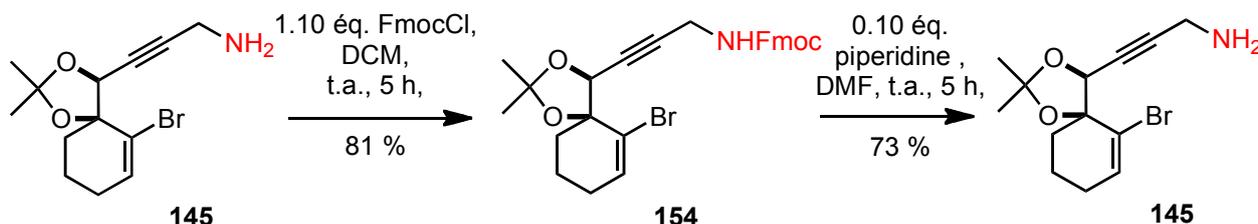
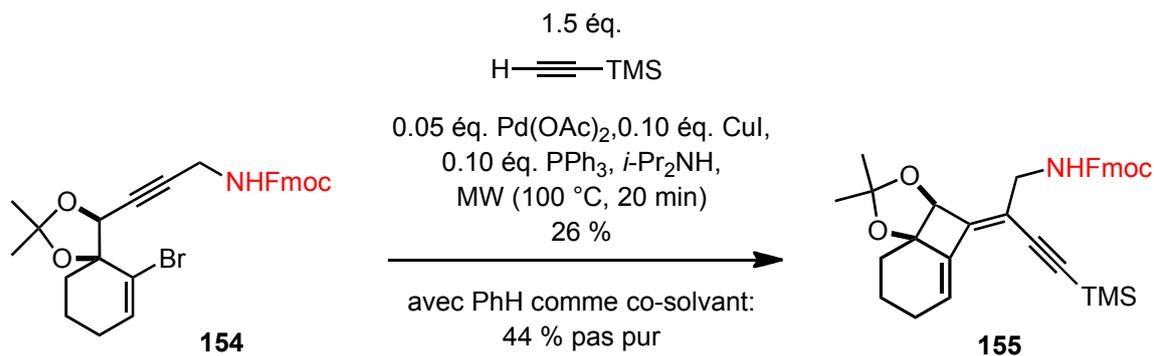


Schéma 162 : Le Fmoc comme groupement protecteur.

Pour le système modèle, une protection a ainsi été trouvée et il restait à vérifier si elle est aussi applicable aux polycycles. Dans ce but, l'amine **154** est soumise aux conditions des cascades réactionnelles.

Les essais de 4-*exo*-dig/Sonogashira sur l'amine **154** ne permettent pas d'isoler le composé souhaité avec un rendement satisfaisant. Seulement 26 % du diényne **155** sont formés dans les conditions classiques, et ni le produit de départ ni un autre produit sont isolés (Schéma 163). La cause de ce résultat est probablement l'insolubilité des composés portant un groupement Fmoc. Le produit de départ est un solide blanc qui ne se dissout pas dans la diisopropylamine. À la fin de la réaction, un dépôt d'un solide blanc sur le bord du tube micro-onde est remarqué. Ce dépôt est très difficile à enlever, il ne se dissout dans aucun des solvants habituels (ether diéthylique, dichlorométhane, MeOH). De plus, une dégradation du milieu réactionnel est observée. En effet, un deuxième essai est réalisé avec du benzène comme co-solvant. C'est un solvant typique pour les réactions de couplage et qui dissout bien le composé **154**. Ce changement de protocole permet d'isoler le produit souhaité **155** avec 44 % de rendement, néanmoins le produit isolé n'est pas pur.

Schéma 163 : 4-exo-dig/Sonogashira de l'amine **154**.

Un essai de cascade menant au fenestradiène est également réalisé avec l'amine **154**, mais le produit ciblé n'a pas été formé. Une dégradation du milieu réactionnel a lieu (Schéma 164).

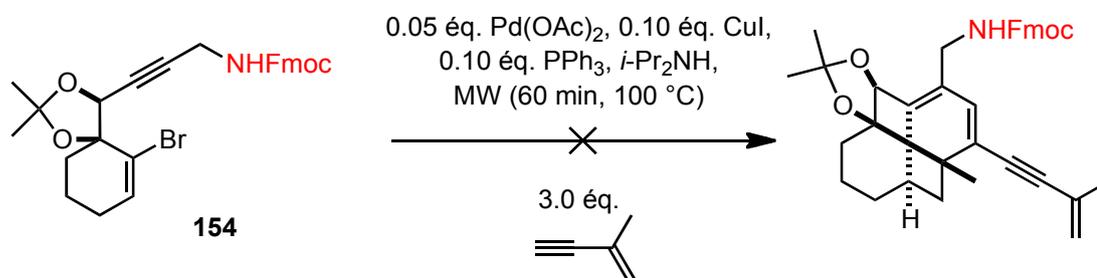


Schéma 164 : Cascade réactionnelle visant le fenestradiène avec un groupement NHFmoc.

Ainsi, il a été montré que le groupement Fmoc était une protection envisageable, mais les cascades réactionnelles n'étaient pas réalisables avec celui-ci. À cause des difficultés également rencontrés avec les composés hétérocycliques portant ce groupement protecteur (voir sous-chapitre 3.4.4, page 107), il est décidé de ne plus l'employer.

Les essais réalisés de protection/déprotection ont montré qu'une déprotection acide – de Lewis ou Brønsted – ne peut pas être utilisée pour ces amines, une dégradation était observée pour tous ces exemples. Les composés étaient stables que lors d'une déprotection basique. Une recherche bibliographique ciblant une déprotection dans des conditions basiques a permis de repérer une méthode intéressante de déprotection du groupement NHBoc : l'emploi de TMSOTf en présence d'un excès de 2,6-lutidine. En effet, cette méthode est utilisée pour les synthèses sur support solide, où une déprotection d'un Boc en milieu acide n'est pas possible car le substrat est détaché du support solide dans des conditions acides.¹⁹² Ces conditions sont appliquées à l'amine **147** et l'amine libre **145** a ainsi été isolée avec un rendement quantitatif (Schéma 165).

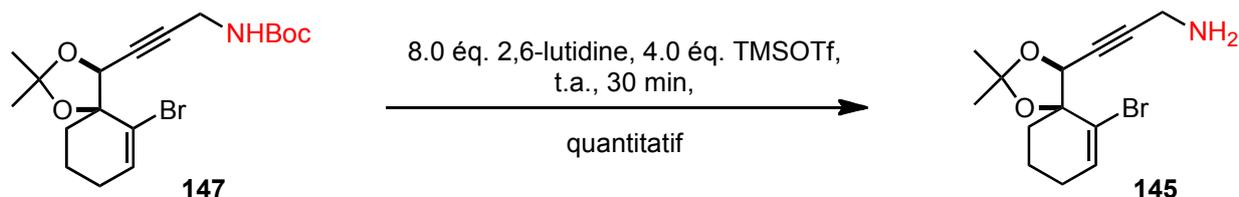


Schéma 165 : Déprotection du groupement NBoc.

4.3.5 Polycycles avec l'amine libre

Grace à cette méthode de déprotection, les fenestradiènes et cyclooctatriènes portant une amine libre sont visés à nouveau. Pour le cyclooctatriène **121o**, l'emploi de ces conditions permet d'isoler l'amine libre **121p** avec un bon rendement de 66 % (Schéma 166a). Dans le cas du fenestradiène **120i**, un premier essai dans les mêmes conditions mène à une dégradation. La cause est probablement le large excès des réactifs, nécessaire pour la synthèse sur support solide, mais qui n'est plus le cas lors d'une synthèse en solution. Effectivement, un excès moins important des réactifs et une température plus basse évitent une dégradation de ces composés sensibles. En restant à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 min, l'amine libre **120p** est formée avec un rendement de 74 % (Schéma 166b).

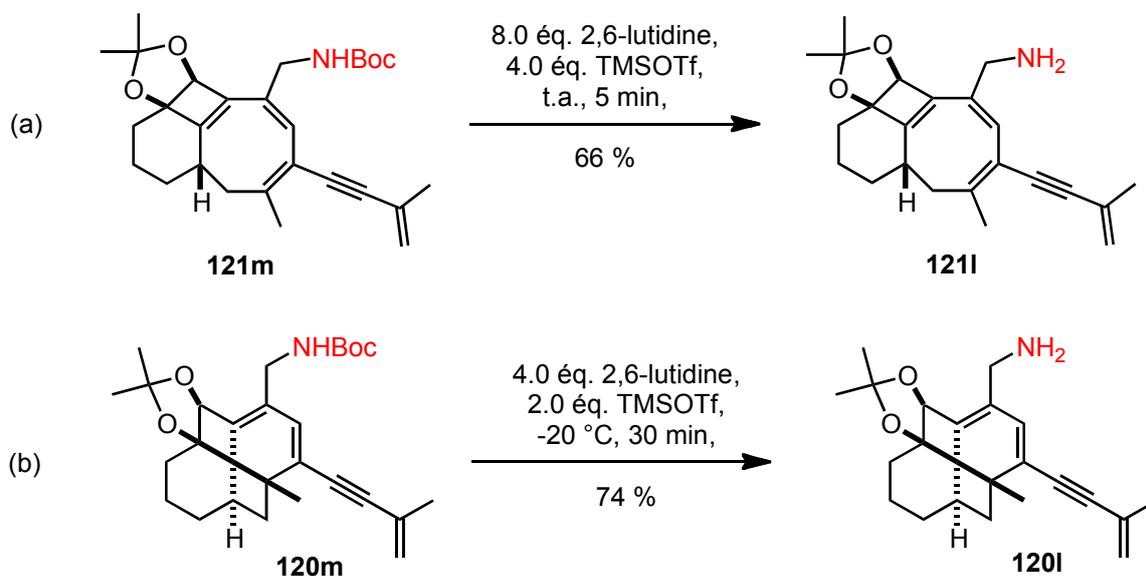


Schéma 166 : Déprotection des polycycles.

Une méthode adéquate pour la synthèse des polycycles portant une amine libre a ainsi été établie : protection l'amine par un groupement Boc lors de la réalisation des cascades réactionnelles et libération par TMSOTf/2,6-lutidine. Une déprotection d'amines dans d'autres positions est en principe envisageable (Schéma 167). La méthode pourrait être employée pour les fenestranses de type **115** synthétisés par semi-hydrogénation, ou pour le fenestradiène **120j** et le cyclooctatriène **121j** avec deux groupements CH_2NHBoc sur les positions C-16 et C-20.

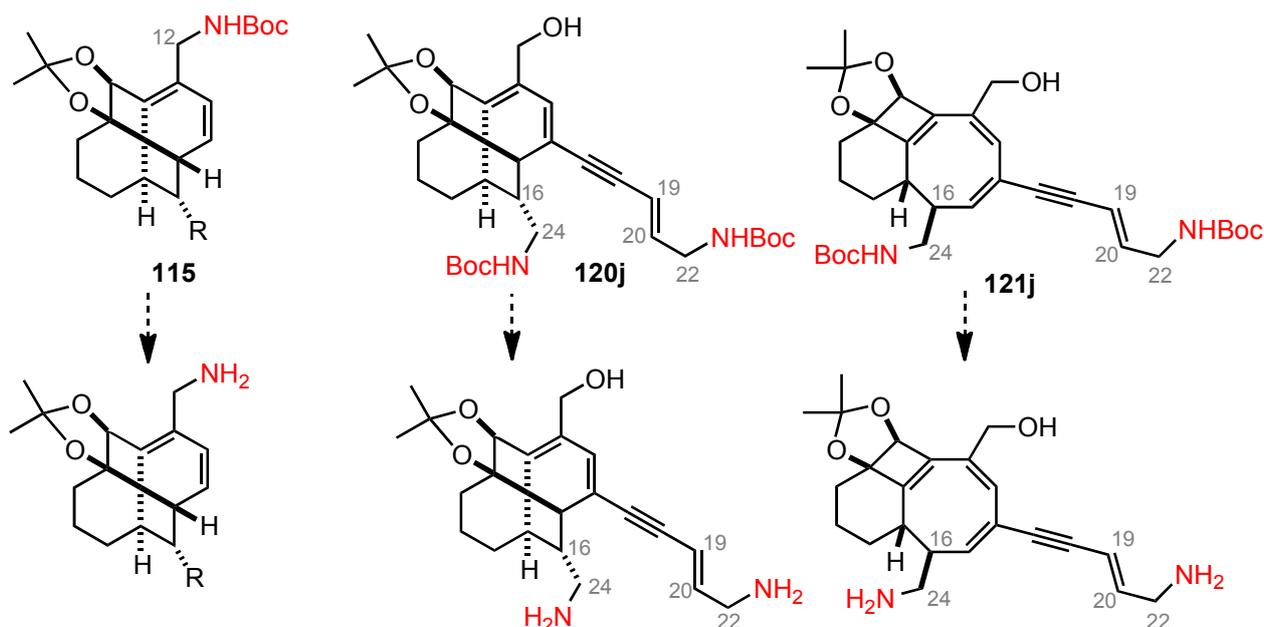
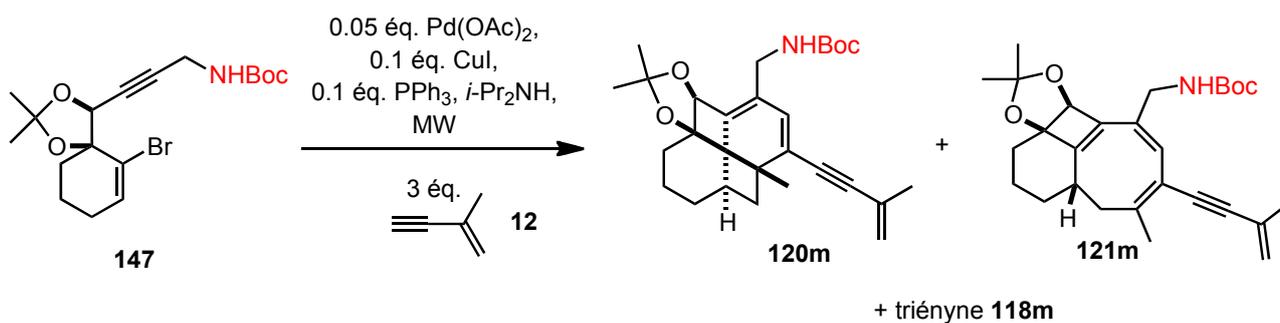


Schéma 167 : Possibles polycycles avec des amines libres.

4.3.6 Exemples de la voie one-pot avec le groupement NHBoc

Les amines libres étant dès lors accessibles, la synthèse d'autres polycycles avec un groupement NHBoc est envisagée. La cascade réactionnelle *one-pot* avec l'ényne **12** n'a pas donné des résultats satisfaisants dans les conditions habituelles (Tableau 31, entrée 2).

Tableau 31 : Essais de cascade avec l'amine protégé.

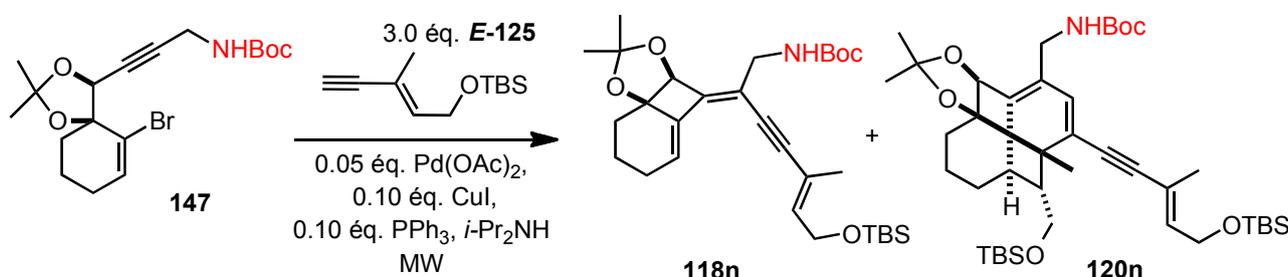


	MW	147	118m	120m	121m	Rdt. global
1	90 °C, 30 min	29 %	30 %	37 %	/	96 %
2	90 °C, 60 min	47 %	28 %	22 %	/	97 %
3	100 °C, 60 min	6 %	20 %	48 %	7 %	81 %
4	100 °C, 120 min	34 %	20 %	33 %	2 %	89 %
5	110 °C, 60 min	9 %	/	47 %	18 %	74 %
6	115 °C, 60 min	26 %	32 %	17 %	16 %	91 %
7	130 °C, 60 min	/	/	/	62 %	62 %

Le temps et la température d'irradiation sont optimisés par la suite. Le meilleur résultat a finalement été établi avec une irradiation à 100 °C pendant 60 min : 6 % du produit de départ **147** récupéré, 20 % du triényne **118m**, 48 % du fenestradiène **120m** et 7 % du cyclooctatriène **121m** (entrée 3). Un essai à 130 °C a également été effectué avec succès, dans le but d'accéder sélectivement au cyclooctatriène **121m** (entrée 7).

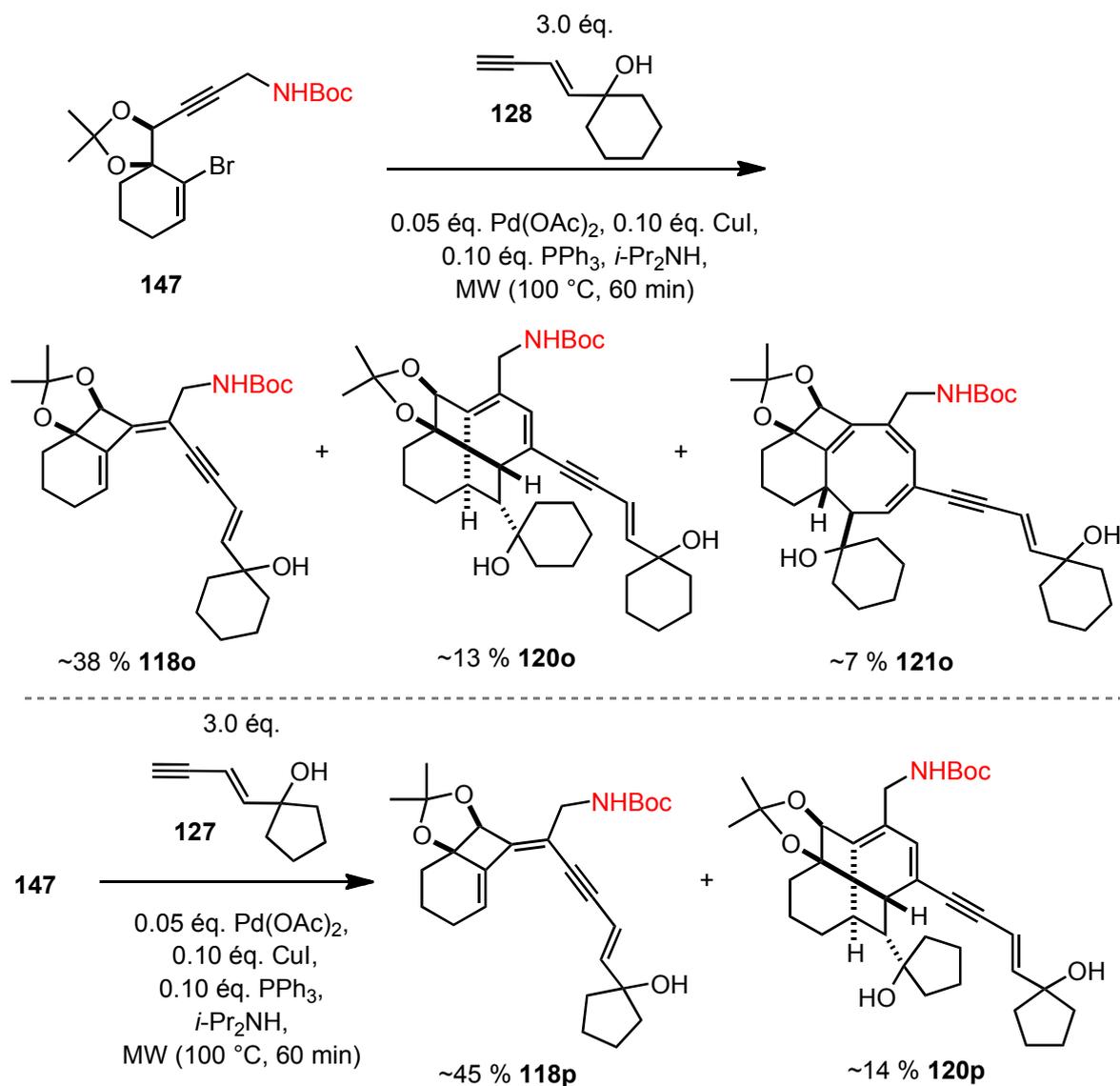
La cascade réactionnelle avec l'ényne **E-125** a également été tentée, malheureusement le fenestradiène **120n** est obtenu en faible quantité (Tableau 32). Avec une irradiation à 100 °C, 45 % du triényne **118n** et qu'une fraction impure du fenestradiène **120n** (~13 %) sont isolés (entrée 1). Une irradiation à 130 °C visant uniquement les polycycles **120n** et **121n** n'a mené qu'au triényne **118n** avec un rendement similaire et à une dégradation plus importante (entrée 3).

Tableau 32 : Cascade réactionnelle de **147** et l'ényne **E-125**.



m (mg)	conditions	résultats
1 52	100 °C, 60 min	45 % 118n , ~13 % 120n et 14 mg 147/118n/PS
2 66	100 °C, 30 min	33 % 147 et 43 % 118n
3 68	130 °C, 60 min	traces 147 , 43 % 118n et traces 120n

Finalement, les énynes **127** et **128** sont employés afin de vérifier leurs réactivités en combinaison avec une amine propargylique. Cependant la même tendance qu'avec l'alcool propargylique **1** est observée, les rendements en fenestradiènes avec les conditions standards sont moins bons : 13 % de **120o** et 14 % de **120p** (Schéma 168). La purification des polycycles obtenus est difficile, permettant seulement l'isolation de fractions impures.

Schéma 168 : Cascades réactionnelles de **147** et les ényne **127** et **128**.

4.4 Conclusion

Le sujet de ce chapitre était l'accès à des dérivés portant un hétéroatome – plus précisément une amine – en tant que substituant sur le châssis moléculaire des fenestranes et des cyclooctatriènes. Tout d'abord, diverses amines propargyliques ont été synthétisées à partir de l'alcool **1** avec des rendements bons à très bons (Schéma 169).

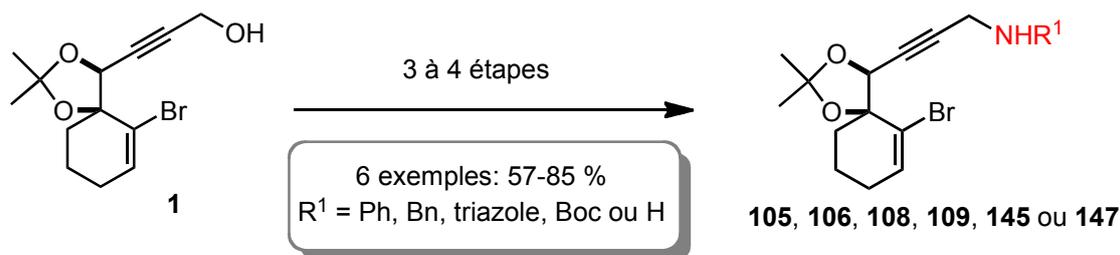


Schéma 169 : Amines propargyliques synthétisés à partir de l'alcool **1**.

Par la suite, la voie de semi-hydrogénation a été étudiée pour la synthèse des polycycles. Malgré des problèmes de sensibilité du catalyseur Ni P-2, cinq exemples des fenestradiènes **115** azotés ont été isolés (Schéma 170). Les cyclooctatriènes correspondants ont ensuite été obtenus par une transformation thermique (Schéma 171).

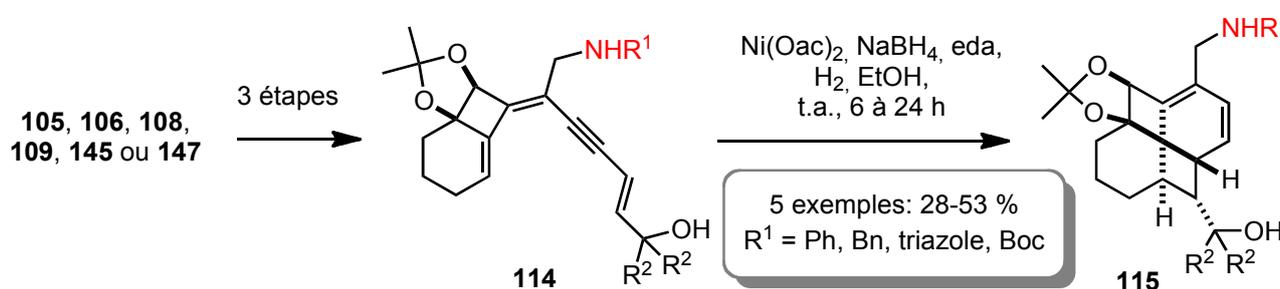


Schéma 170 : Voie de semi-hydrogénation pour la synthèse des fenestradiènes **115**.

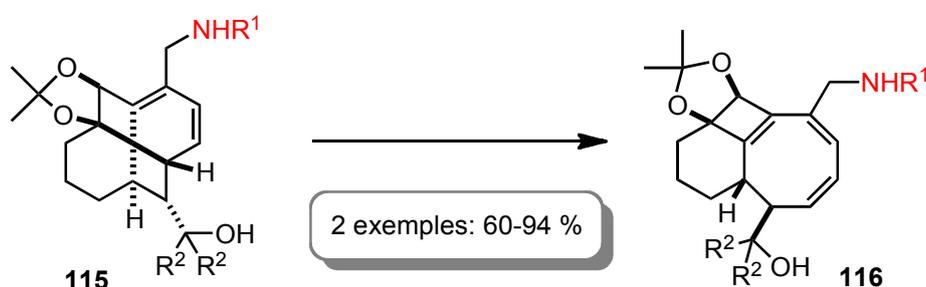
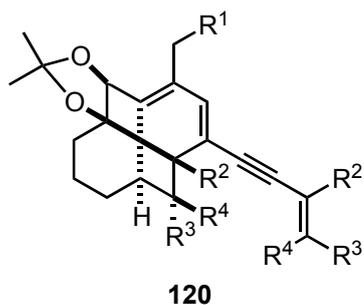


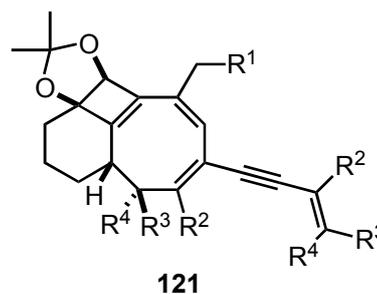
Schéma 171 : Transformation en cyclooctatriènes **116**.

L'utilisation de la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Sonogashira/alcynylation/ $8\pi/6\pi$ a mené à 26 produits polycycliques (Schéma 172). Les fenestranses **120** ont même été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 80 %, résultat très positif pour cette voie *one-pot*. Les rendements autour de 60 % des cyclooctatriènes **121** sont un peu moins importants, cependant ils restent très satisfaisants étant donné la structure complexe de la molécule obtenue en une étape.



14 exemples: 13-80 %

R¹ = OH, **NHBoc**, **NHPh**, **NHBn**
 R² = H, Me, CH₂OTBDMS
 R³ = H, CH₂**NHBoc**, CH₂OTBDMS,
 c-(CH₂)₆OH, c-(CH₂)₅OH
 R⁴ = H, CH₂OTBDMS



12 exemples: 7-66 %

R¹ = OH, **NHBoc**, **NHPh**, **NHBn**
 R² = H, Me, CH₂OTBDMS
 R³ = H, CH₂**NHBoc**, CH₂OTBDMS,
 c-(CH₂)₆OH
 R⁴ = H, CH₂OTBDMS

Schéma 172 : Résultats de la cascade réactionnelle 4-*exo*-dig/Sonogashira/alcynylation/8 π /6 π .

Finalement il a été démontré que même l'accès à des dérivés avec une amine libre est possible. Ainsi le fenestradiène **120I** et le cyclooctatriène **121I** ont été isolés (Schéma 173).

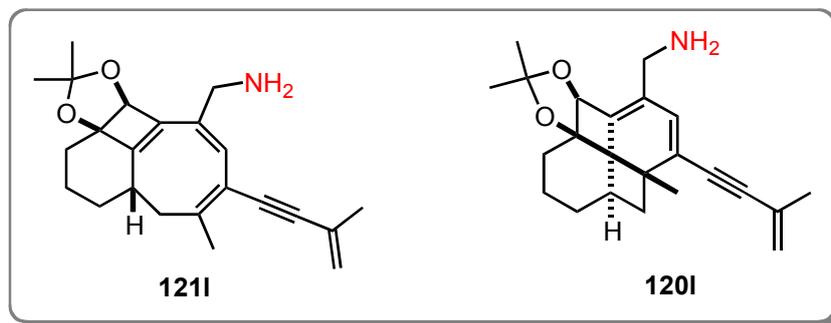


Schéma 173 : Dérivés avec une amine libre.

CHAPITRE 5:

PLATEFORME

5.1 L'approche plateforme

Dans le chapitre précédant la synthèse de nouveaux fenestradiènes et cyclooctatriènes par une voie linéaire est présentée, c'est à dire la modification du produit de départ **1** en une amine et puis son évolution – étape par étape – jusqu'au composés ciblés. Ainsi une grande variété de composés ont été préparés. Cependant, une telle approche présente un inconvénient : pour chaque exemple, une synthèse complète doit être planifiée, puis réalisée. Un grand effort synthétique ainsi qu'une consommation importante de réactifs sont nécessaires en employant cette approche linéaire.

Afin de pouvoir obtenir les dérivés plus rapidement et facilement, une approche par une « plateforme » modulable a aussi été envisagée. Il s'agit d'une synthèse d'un châssis moléculaire commun – appelé plateforme – et de la modification de ses substituants seulement en fin de la synthèse. Dans notre cas, cette plateforme serait un fenestradiène ou cyclooctatriène (Figure 36).

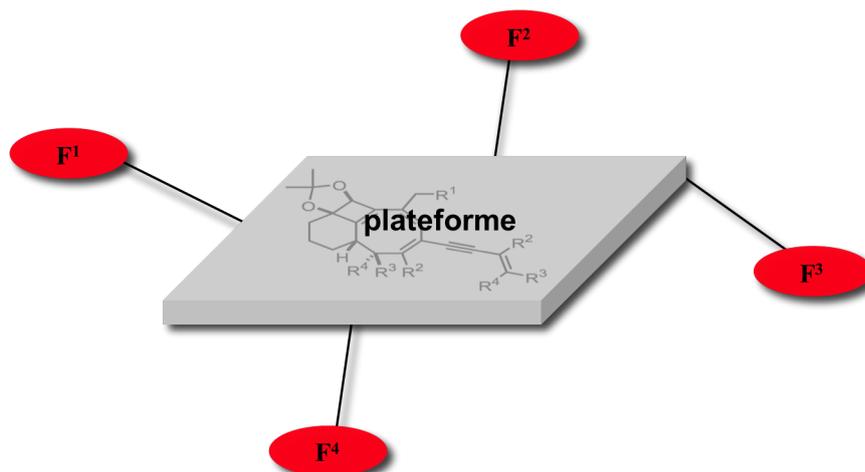


Figure 36 : Plateforme et substituants avec des fonctions F¹ à F⁴ modifiables.

5.2 Les composés ciblés

L'intention de ce chapitre n'est pas de réaliser toutes les modifications qui sont possibles pour les substituants, mais plutôt de tester quelques réactions types. Il s'agit de vérifier s'il est généralement possible de manipuler les substituant tout en gardant les châssis moléculaires des fenestradiènes et cyclooctatriènes intacts. Afin de réaliser une approche la plus complète possible, tous les substituants des polycycles sont considérés. Les mêmes modifications sont envisagées

pour les deux types de polycycles. Si possible, le dérivé le plus simple de **14** ou **15** devait être utilisé (a, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$) pour des raisons d'accessibilité des composés.

Les modifications envisagées sont les suivantes : (a) transformation du groupement OH sur la position C-12 en amine, (b) autres modifications de ce même alcool (c) variation du motif de la double liaison C-19/C-20 et (d) du motif ényne C-17/C-18 de la chaîne latérale, (e) déprotection de l'acétonide pour donner le diol C-1/C-9 libre (Schéma 174 et Schéma 175).

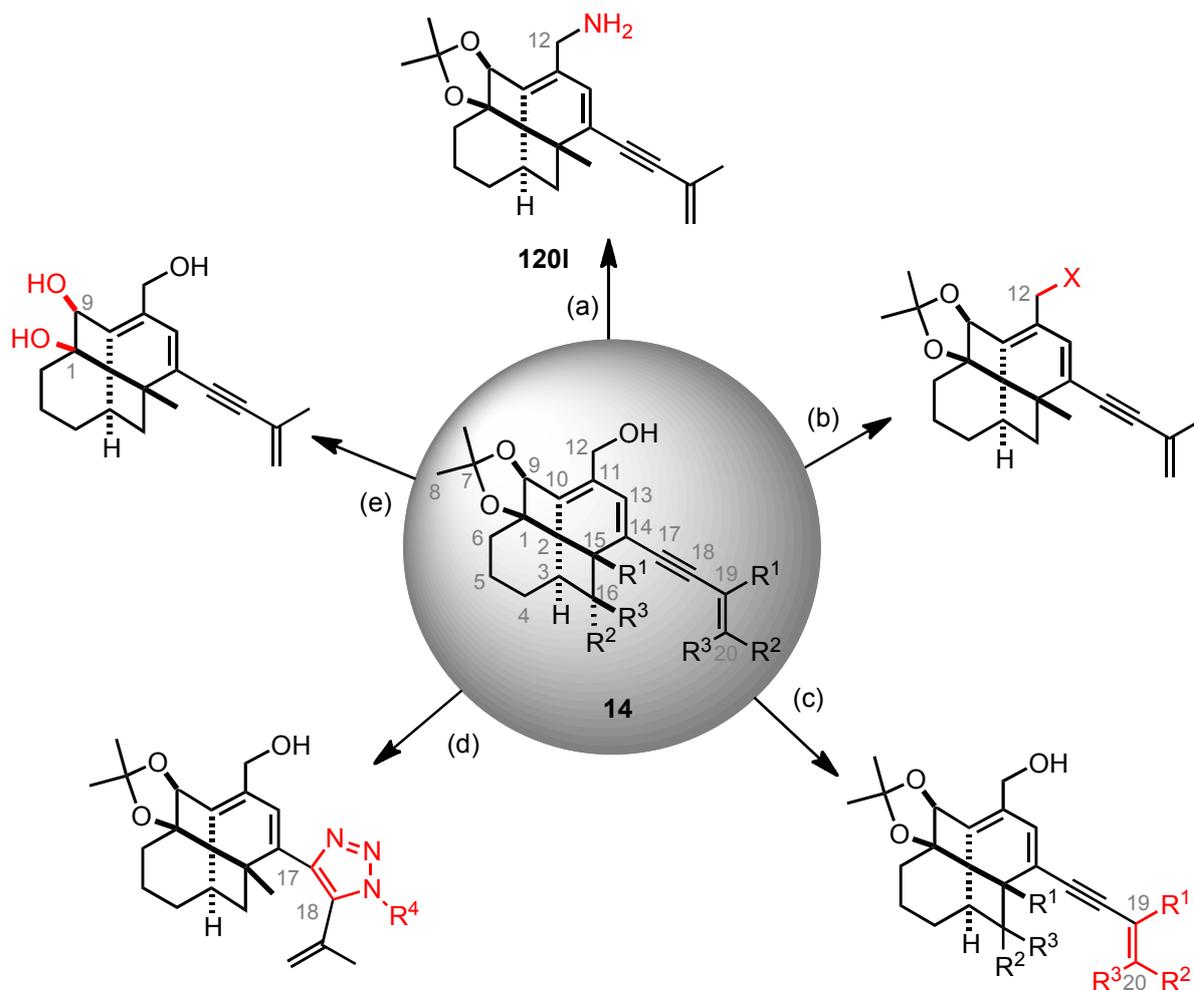


Schéma 174 : L'approche « plateforme » pour les fenestradiènes et les composés ciblés.

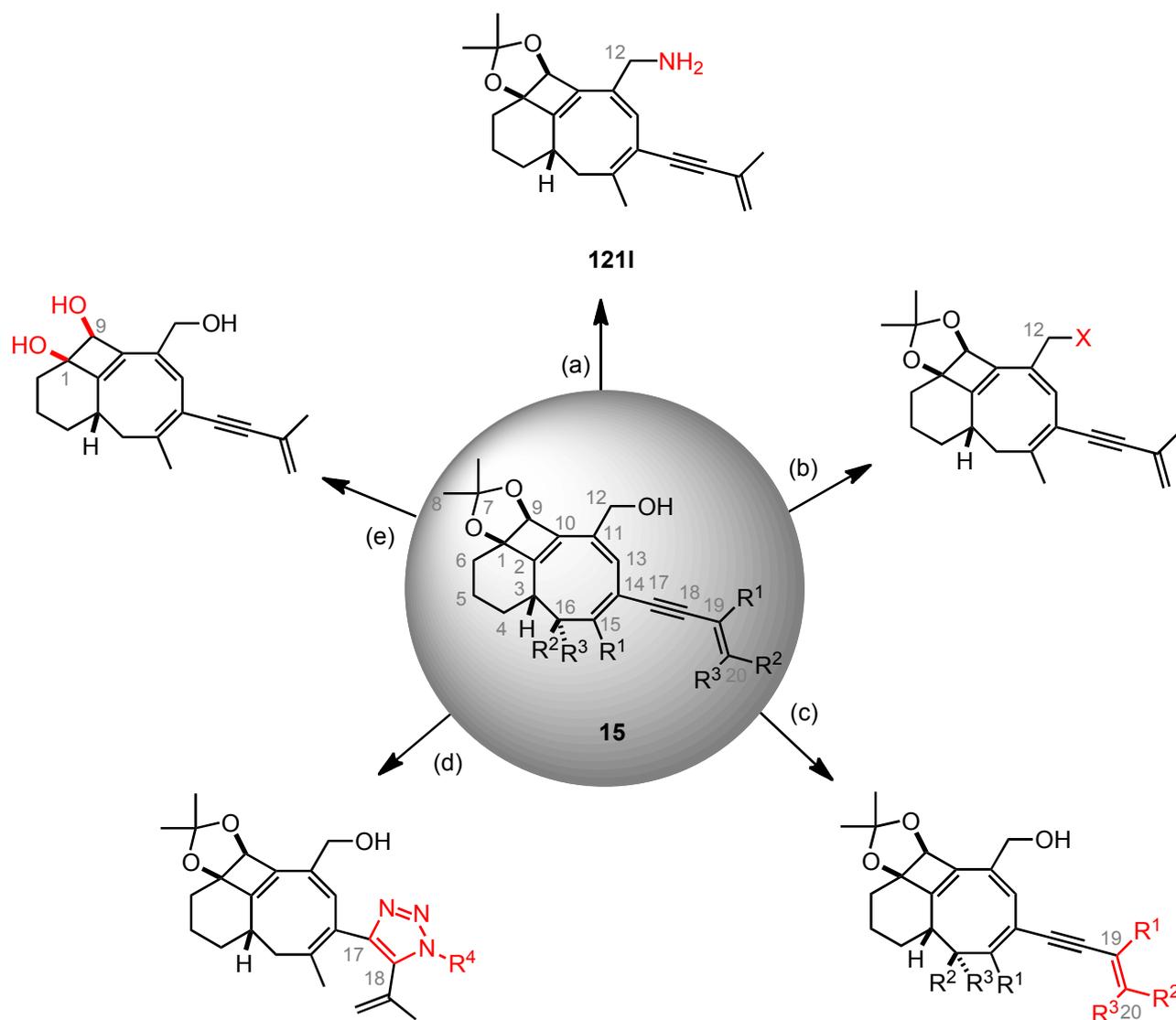


Schéma 175 : L'approche « plateforme » pour les cyclooctatriènes et les composés ciblés

Tout d'abord il était nécessaire de s'assurer que les synthèses peuvent être réalisées à une échelle supérieure en quantité. Habituellement, les cascades réactionnelles partant de l'alcool propargylique **1** ont été réalisées avec 50 mg de ce produit. Il est décidé de réaliser, dans un premier temps, un essai avec 250 mg de l'alcool **1**. L'engagement d'une quantité supérieure de produit de départ n'est pas possible sans changer la concentration de 0.05 M du milieu réactionnel (tubes micro-onde avec 20 mL de volume maximal). Avec une irradiation à 100 °C pendant 60 min, 206 mg (70 %) du fenestradiène **14a** sont obtenus (Schéma 176a), ce qui est en accord avec le rendement obtenu en partant d'une plus petite quantité de produit de départ (73 %). L'irradiation à 130 °C permet d'isoler 259 mg (83 %) du cyclooctatriène **15a**, reproduisant ainsi le rendement obtenu (82 %) avec 50 mg de produit de départ (Schéma 176b).

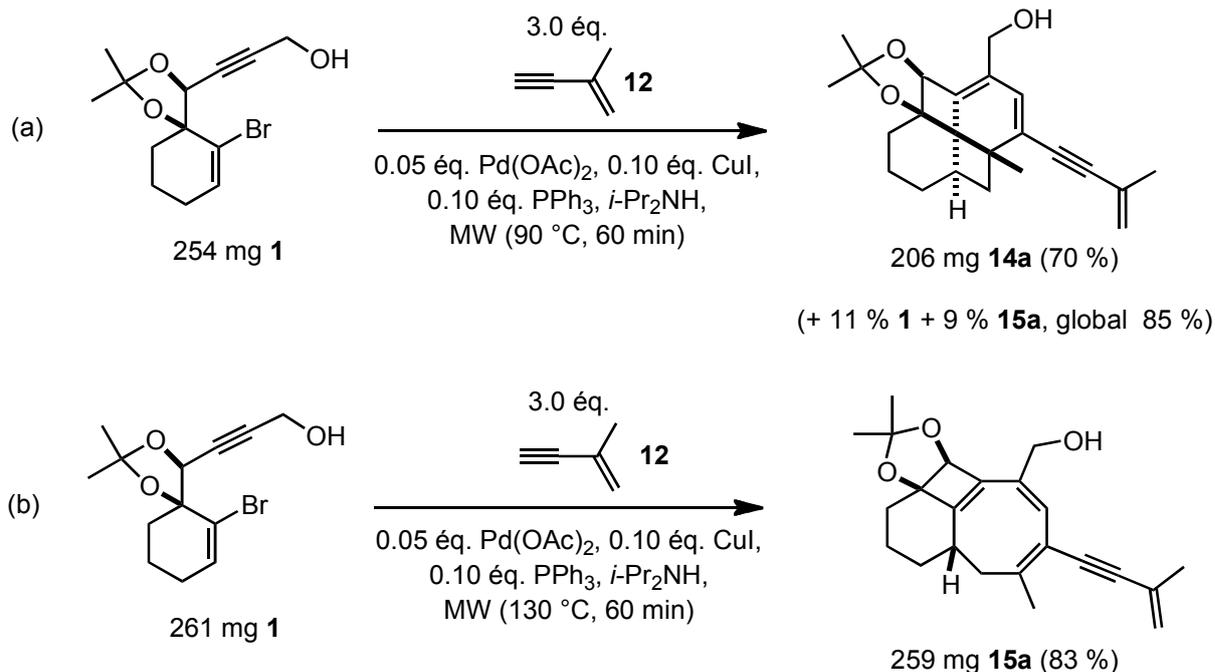


Schéma 176 : « Scale-up » des cascades réactionnelles.

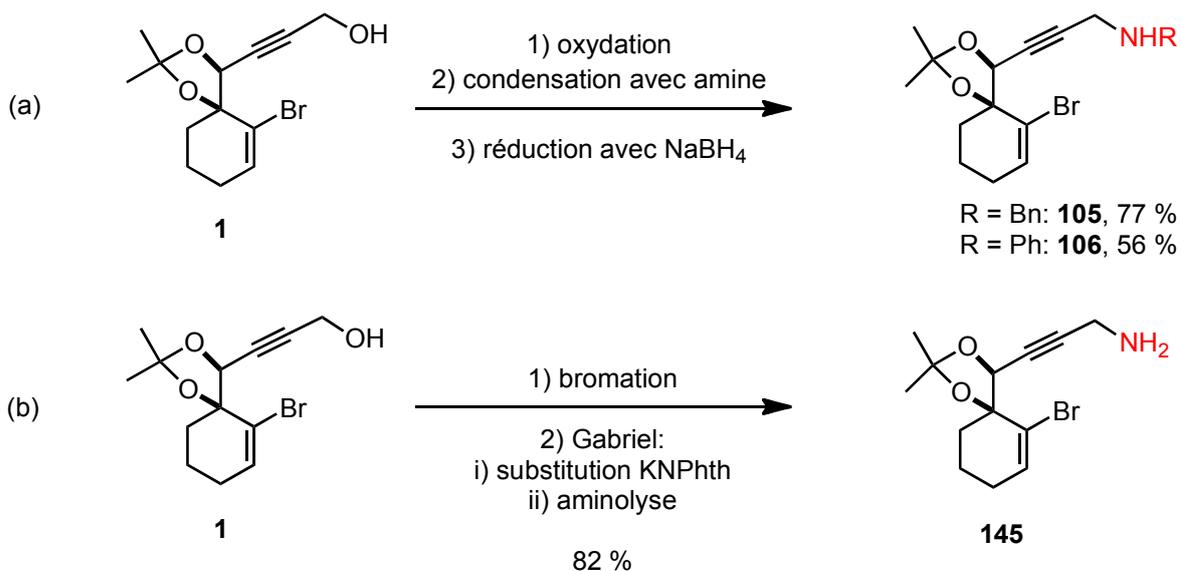
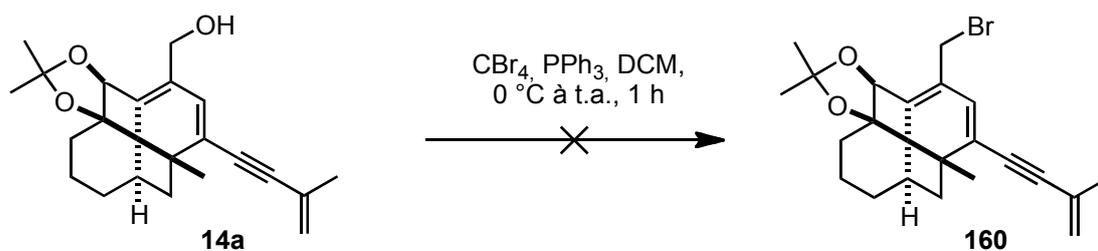
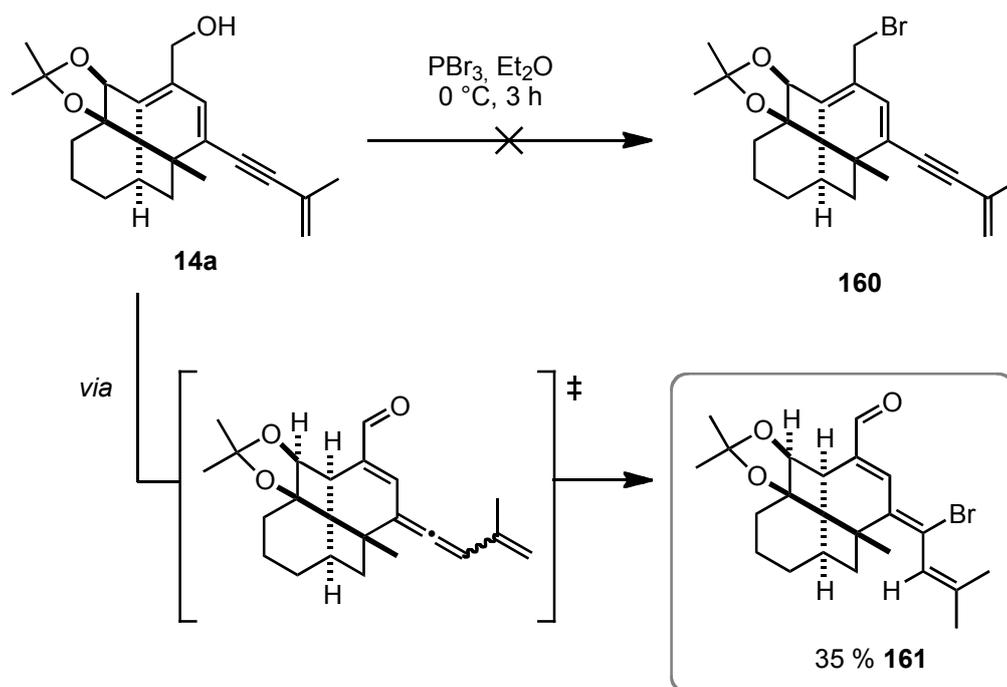
Après avoir confirmé que les résultats sont reproductibles sur une échelle cinq fois plus grande, il est envisagé de transformer l'alcool en position C-12 en amine.

5.3 Transformation de l'alcool C-12 en amine

Dans un premier temps, la même stratégie que celle qui est employée pour transformer l'alcool **1** en amine est choisie. La transformation de **1** en une benzyl- ou phenylamine ne semble pas adéquat en vue des conditions nécessaires (Schéma 177a) : chauffage du milieu réactionnel à reflux pendant 14 h pour la condensation, puis réduction au NaBH₄. De plus, l'amine ainsi obtenue n'est pas une amine libre, contrairement à ce que nous souhaitons pour les polycycles.

Suivant la stratégie *via* la bromation et la réaction de Gabriel (Schéma 177b), les mêmes conditions de bromation sont tentées (Schéma 178). L'emploi de CBr₄ et PPh₃ ne permet pas d'isoler le produit souhaité **160**, mais un mélange complexe de sous-produits est obtenu.

Alternativement, une bromation au PBr₃ est ensuite tentée. Au lieu du produit souhaité, un produit secondaire **161** est obtenu avec 35 % de rendement (Schéma 179). La formation d'un tel sous-produit paraît d'abord étonnant, mais cette réactivité peut être expliquée de la manière suivante : des traces de HBr sont présentes dans le PBr₃ – formées lors de l'hydrolyse avec de l'eau ou alors l'humidité de l'air – et ces traces d'acide conduisent à un allène intermédiaire. Une molécule de HBr peut s'ajouter et cette addition est suivie d'un réarrangement. En effet, l'apparition d'un allène a déjà été observée à partir du composé **14a** quand il était mis en contact avec du CDCl₃ légèrement acide.¹⁹³

Schéma 177 : Rappels des stratégies pour transformer l'alcool **1** en amine.Schéma 178 : Essai de bromation du composé **14a**.Schéma 179 : Formation du sous-produit **161** lors de la bromation avec PBr_3 .

Lors de la synthèse de l'amine **145**, une réaction de Mitsunobu de l'alcool **1** avec DPPA a été tentée sans succès pour obtenir l'azoture **107** (Schéma 143, page 138). Une autre option serait la combinaison des stratégies de Mitsunobu et de Gabriel : remplacement de l'alcool par un phtalimide avec une réaction de Mitsunobu, puis aminolyse pour obtenir l'amine libre.¹⁹⁴

Ceci est d'abord testé avec l'alcool **1** comme modèle, et l'amine **145** est isolée après deux étapes avec un rendement de 83 % (Schéma 180). Avec la stratégie passant par une bromation, l'amine libre **145** peut être obtenue avec un rendement de 82 % pour les trois étapes, la combinaison de Mitsunobu et Gabriel représente ainsi une vraie alternative, même pour la synthèse de **145**.

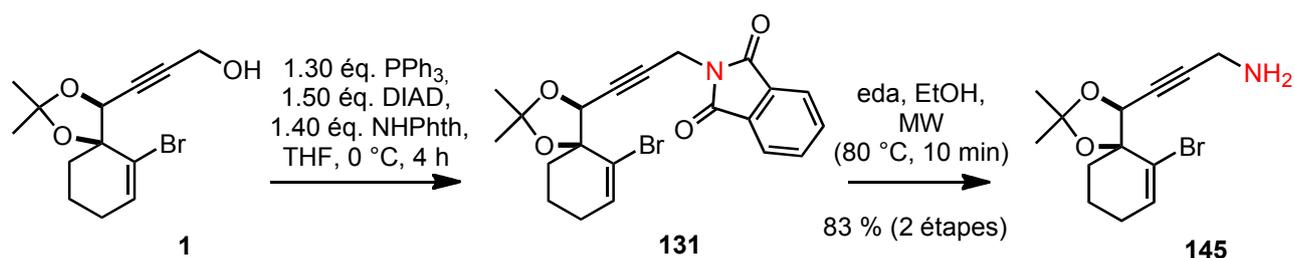


Schéma 180 : Mitsunobu puis aminolyse.

Cette stratégie a ensuite été appliquée au cyclooctatriène **15a**. Le phtalimide **121g** est isolé avec un rendement de 93 % et puis transformé en amine libre **121i** avec 66 % de rendement (Schéma 181). Il est ainsi confirmé que le cyclooctatriène est plus stable et plus résistant que le fenestradiène sous diverses conditions réactionnelles.

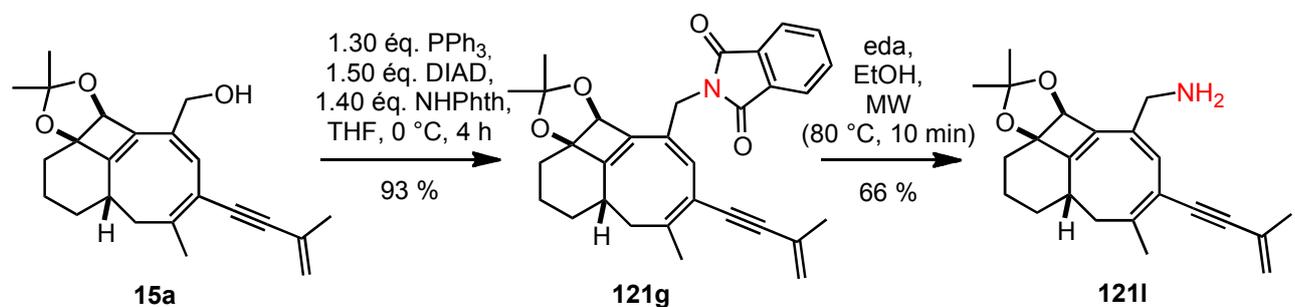
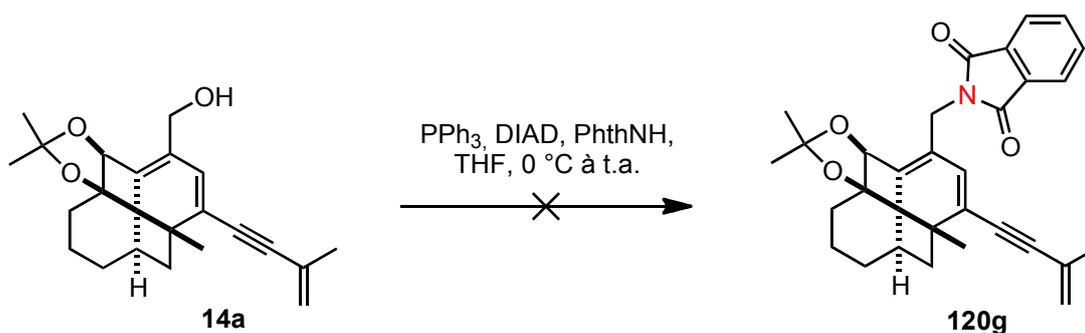
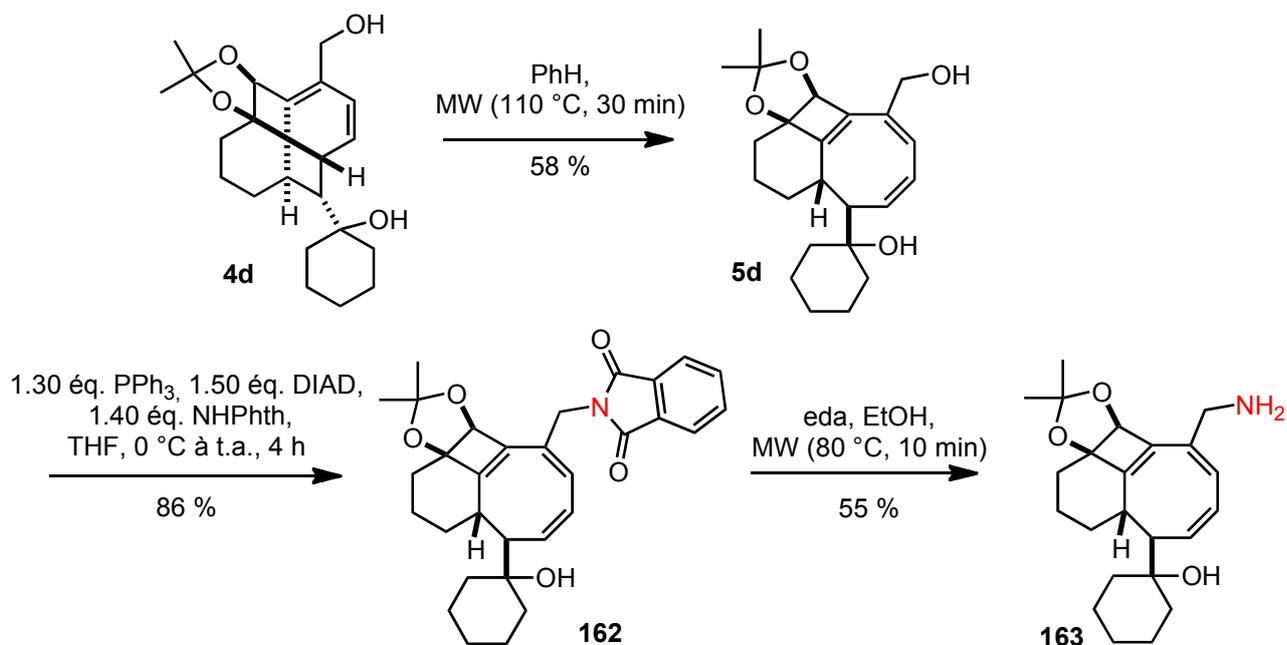


Schéma 181 : Transformation de l'alcool en amine libre **121p**.

Appliquée au fenestradiène **14a**, la réaction de Mitsunobu n'a pas conduit au fenestradiène souhaité, une dégradation ayant lieu (Schéma 182).

Schéma 182 : Mitsunobu avec le composé **14a**.

Suite à ces résultats positifs pour le cyclooctatriène obtenu par la voie *one-pot*, l'application aux dérivés obtenus par la voie de semi-hydrogénation est également tentée. D'abord le fenestradiène **4d** est synthétisé par la semi-hydrogénation mis au point auparavant.¹³³ Ensuite il est transformé en cyclooctatriène **5d** par irradiation au micro-onde, puis le phthalimide est introduit (Schéma 183). L'aminolyse de **162** mène au dérivé portant une amine libre **163**.

Schéma 183 : Transformation de l'alcool **4d** en amine libre **163**.

Finalement, le fenestradiène **4d** est transformé en fenestrane **6d** par la méthode mis au point lors de travaux antérieures. Ensuite, les deux mêmes étapes de Mitsunobu et aminolyse mènent au dérivé portant une amine libre **165**.

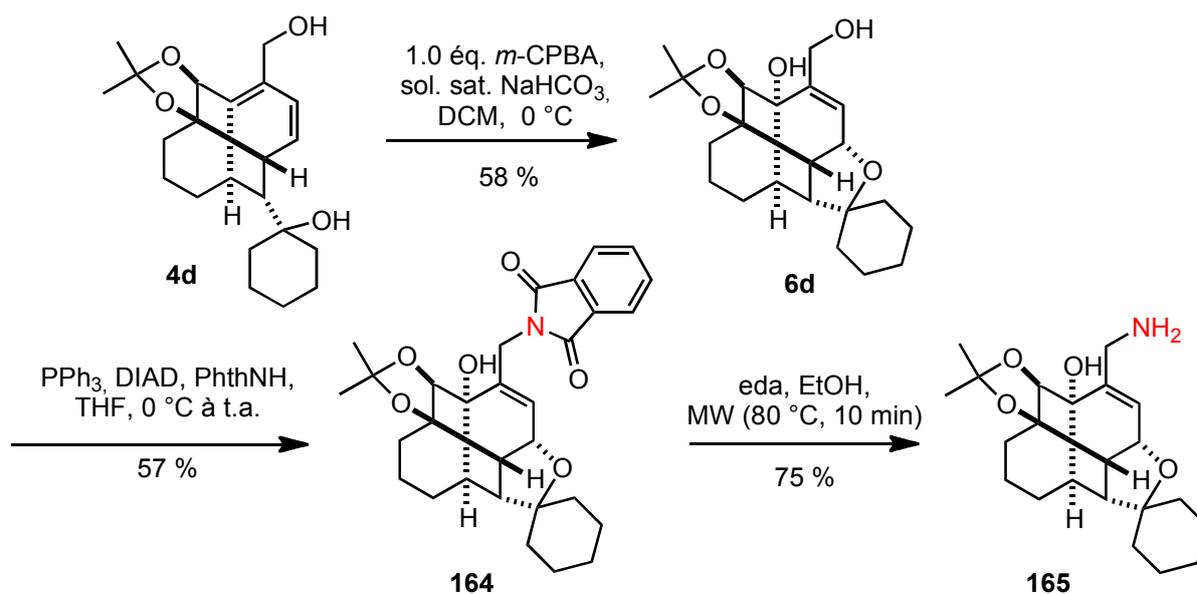
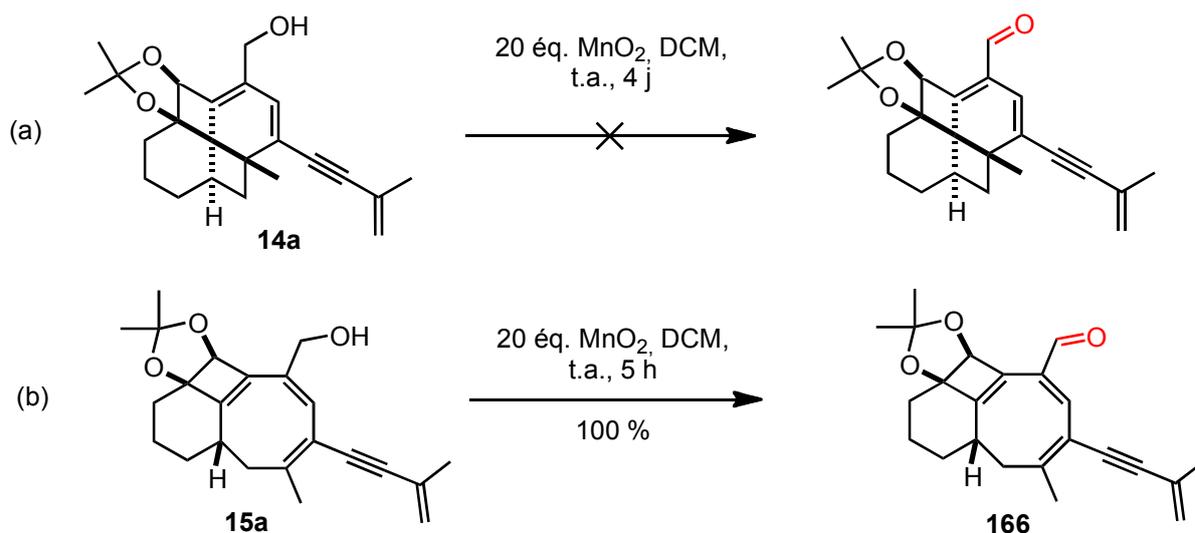


Schéma 184 : Transformation de l'alcool **6d** en amine libre **165**.

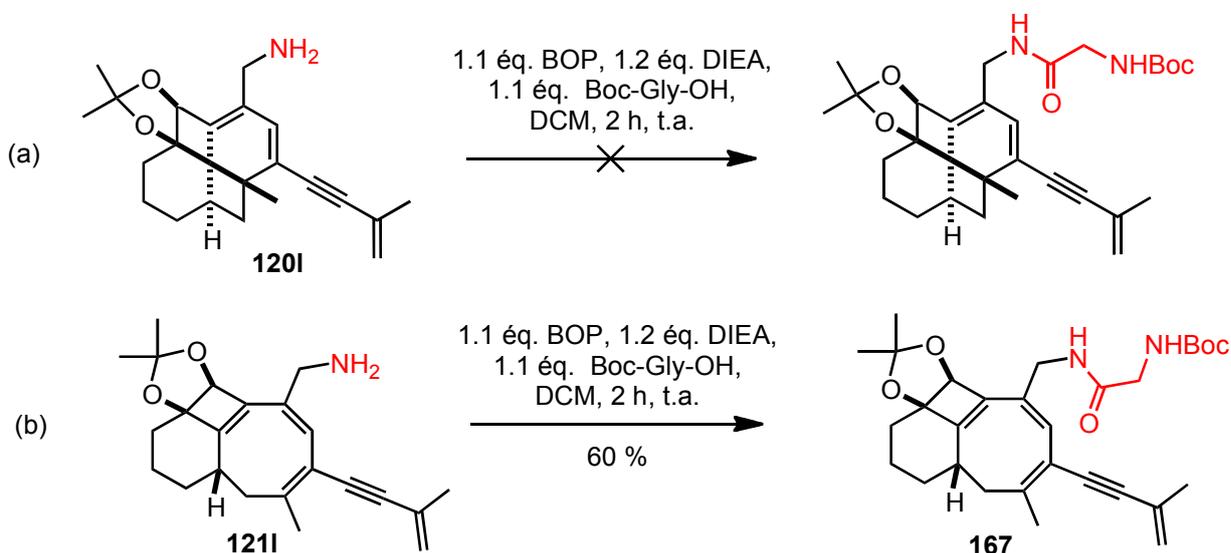
Ainsi il est montré que l'alcool en position C-12 des polycycles peut être transformé en amine libre par une séquence de Mitsunobu et aminolyse. Les cyclooctatriènes **5** et **15** supportent les conditions de réaction pour cette transformation. Les fenestradiènes **14** ne sont pas stables dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, contrairement aux fenestranes **6**. Il est important de noter que tous les rendements indiqués dans ce sous-chapitre sont des rendements non optimisés qui peuvent encore être améliorés. Ces premiers résultats prometteurs ouvrent la porte vers des substitutions par d'autres nucléophiles par la méthode de Mitsunobu.

5.4 Autres modifications de l'alcool C-12

Dans un premier temps, il devait être montré que la position C-12 des fenestradiènes et cyclooctatriènes est modifiable par une réaction simple et dans des conditions non agressives. Pour ceci, une oxydation au MnO_2 est sélectionnée. Le fenestradiène **14a** n'a pas permis d'accéder à l'aldéhyde souhaité. Aucun changement n'est observé dans le milieu réactionnel pendant les premières heures à température ambiante. La réaction est poursuivie pendant quatre jours, au bout desquels une dégradation du produit de départ a lieu (Schéma 185a). Le cyclooctatriène **15a** s'est montré beaucoup plus tolérant aux conditions réactionnelles : après 5 h de réaction, un seul produit est formé avec un rendement quantitatif. Il s'agit de l'aldéhyde **166** ciblé pour lequel aucune purification n'est nécessaire, le produit brut était d'une pureté excellente (Schéma 185b).

Schéma 185 : Oxidation des polycycles avec MnO_2 .

Ensuite nous nous sommes intéressés à une fonctionnalisation du substituant en position C-12. À partir de l'alcool une estérification est envisageable, et à partir de l'amine un couplage peptidique. En optant pour la deuxième possibilité, un couplage peptidique avec la glycine protégée sur le *N*-terminal est choisi. L'acide libre de la Boc-glycine est activé avec le benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluoro-phosphate (BOP) et mis en réaction avec le fenestradiène **120I**, mais une dégradation du milieu réactionnel est observée (Schéma 186a).

Schéma 186 : Couplage peptidique avec les amines **120I** et **121I**.

Par ce même couplage peptidique, le cyclootatriène **121I** est transformé en **167** avec un rendement de 60 %. Il est ainsi montré que des couplages peptidiques sont réalisables pour les cyclooctatriènes, et en utilisant d'autres acides aminés ou même des oligopeptides, une variété de dérivés seraient accessibles. Il est même envisageable que les dérivés avec un alcool **15** peuvent

être transformés en esters par un couplage avec un acide activé à température ambiante (Schéma 187).

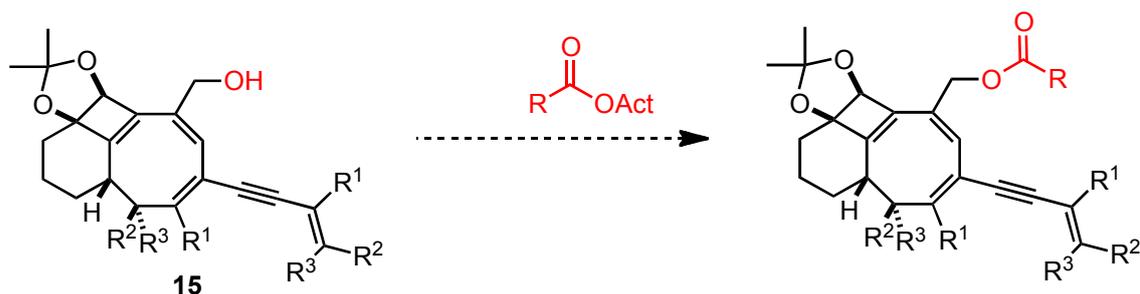


Schéma 187 : Estérification potentielle des dérivés **15**.

5.5 Modifications de la chaîne latérale

Les cycloadditions 1,3-dipolaires des composés possédant un groupement NO_2 sur des doubles ou triples liaisons C-C sont bien connues. Pour que cette réaction puisse avoir lieu un chauffage à haute température est généralement nécessaire ainsi que des agents d'alkylation, des conditions acides ou alors des conditions basiques.¹⁹⁵ La dernière possibilité nous a paru adaptable au cyclooctatriène **15a**. De plus, selon les auteurs, la triple liaison devrait réagir moins facilement que la double liaison terminale. Un premier essai est réalisé, et deux regioisomères de la cycloaddition sont obtenus. Leur rendement combiné est de 35 %, mais les produits ne sont pas purs et il n'a pas été possible de déterminer la nature de l'isomère obtenue (Schéma 188).

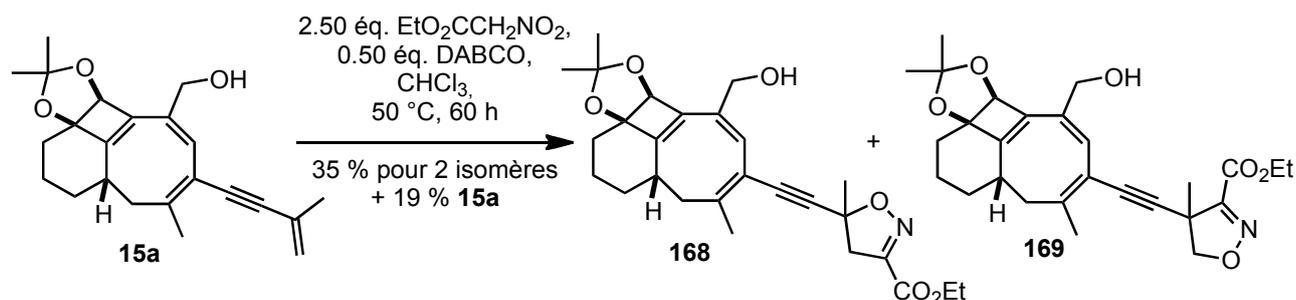


Schéma 188 : Cycloaddition sur la double liaison terminale du composé **15a**.

La cause de ce faible rendement est probablement le long chauffage conduisant à une dégradation. Néanmoins, il est montré que de telles cycloadditions sont en principe possibles pour les polycycles étudiés. Une optimisation des conditions de cette réaction devrait permettre d'obtenir de meilleurs rendements.

Les cycloadditions de Huisgen catalysées au cuivre représentent une manière facile et rapide de fonctionnaliser des triples liaisons terminales et de les transformer en 1,2,3-triazoles, cependant elles ne sont pas applicables aux alcynes internes. Récemment, il a été démontré par

l'équipe de Lin et Jia, qu'avec une catalyse au ruthénium, une cycloaddition entre un azoture et un alcyne interne est possible.¹⁹⁶ Suivant cette stratégie, une réaction entre l'azoture de benzyle et le fenestradiène **14a** est tentée (Schéma 189). Dans le contrôle par CCM, seul le produit de départ est observé en début de réaction. La réaction est laissée à température ambiante pendant une nuit, et une dégradation totale du produit de départ a eu lieu. Pour le cyclooctatriène **15a**, le produit de départ reste intact et même après trois jours à température ambiante, aucun nouveau produit ne s'est formé (Schéma 190).

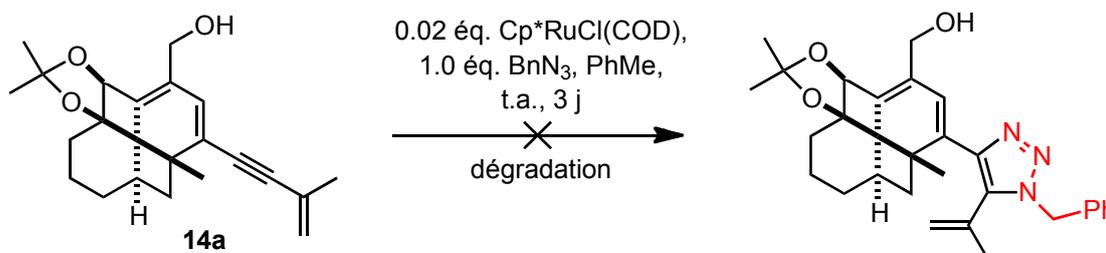


Schéma 189 : Cycloaddition tentée entre BnN₃ et **14a**.

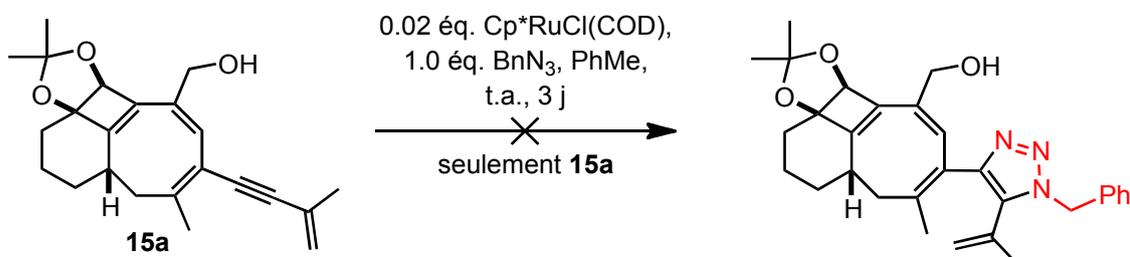


Schéma 190 : Cycloaddition tentée entre BnN₃ et **15a**.

Pour s'assurer de la faisabilité de cette réaction, l'azoture de benzyle est fraîchement synthétisé¹⁹⁷ et deux modèles sont ensuite testés, comme montré dans le Schéma 191. Pour vérifier la réaction d'un alcyne interne et l'azoture de benzyle, l'éthylphénylpropiolate est utilisé (Schéma 191a). Le triazole **170** est isolé avec un excellent rendement de 98 %. Afin de confirmer qu'une telle cycloaddition est possible avec un ényne, le 2-méthyl-1-butèn-3-yne est combiné avec l'azoture de benzyle, et le triazole souhaité est obtenu avec un rendement de 48 % (Schéma 191b). Il a ainsi été montré que cette stratégie serait aussi applicable aux énynes. Néanmoins, une nouvelle tentative de cycloaddition des ploycycles **14a** et **15a**, avec l'azoture de benzyle fraîchement synthétisé et dans les mêmes conditions, n'abouti pas.

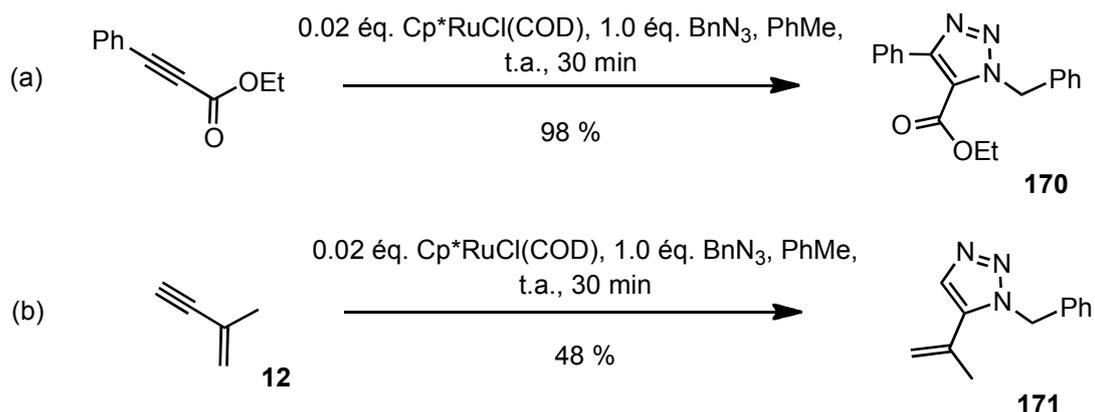


Schéma 191 : Modèles pour tester la cycloaddition catalysée au ruthénium.

5.6 Déprotection de l'acétonide pour donner le diol libre

Toutes les réactions pour former ou modifier les fenestradiènes ou cyclooctatriènes ont été réalisés avec des composés où le diol est protégé sous forme d'acétonide. Par conséquent, nous avons souhaité vérifier si ce groupe pourrait être éliminé sans conduire à une dégradation des polycycles. Les premiers essais sont réalisés avec un réactif de faible acidité, le PPTS. Le fenestradiène **14a** n'a pas réagi dans ces conditions, il est resté intact pendant plusieurs heures à température ambiante. Un acide légèrement plus fort – l'APTS – a ensuite été testé, mais le composé **14a** s'est avéré non compatible avec ces conditions acidites. Une dégradation du milieu réactionnel est observée (Schéma 192a). Pour le cyclooctatriène **15a**, un résultat très positif est obtenu : avec le PPTS, le diol libre **172** est isolé avec un excellent rendement de 98 % (Schéma 192b).

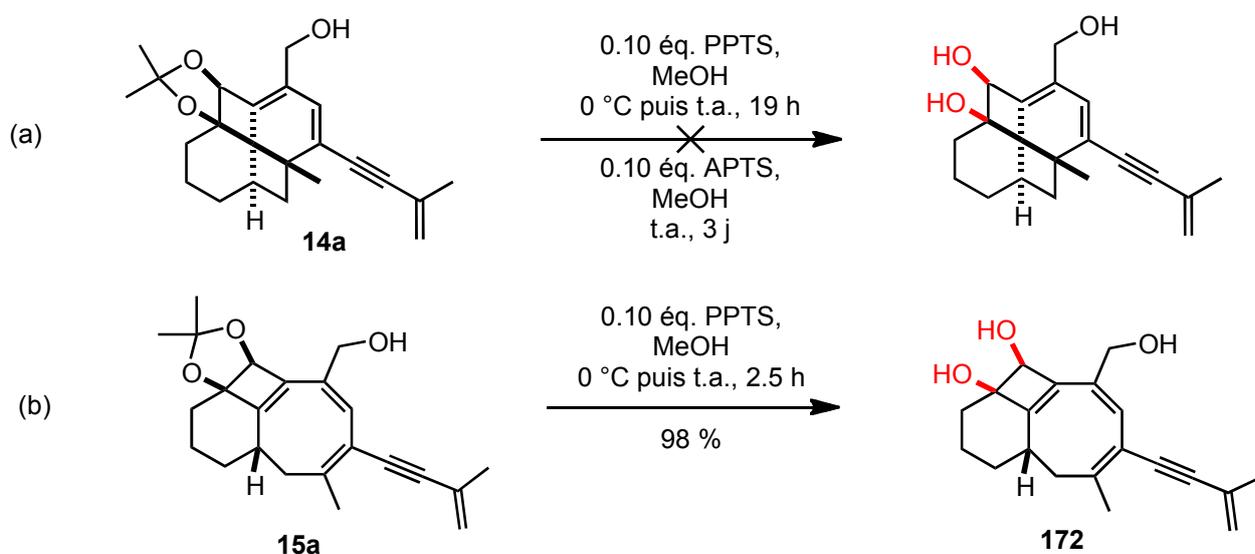


Schéma 192 : Déprotection de l'acétonide.

Puisque la déprotection de l'acétonide du fenestradiène **14a** n'est pas possible, nous avons voulu vérifier si les cascades réactionnelles sont réalisables à partir de dérivés possédant une fonction diol non protégée. Si oui, les fenestradiènes pourvus d'une fonction diol libre seraient accessibles par l'approche linéaire. Lors d'un premier essai, le composé **1** est déprotégé : le PPTS est employé dans un premier temps, mais le produit de départ n'a montré aucune réaction. Ce n'est qu'après l'ajout d'APTS que le diol **173** est isolé (Schéma 193).

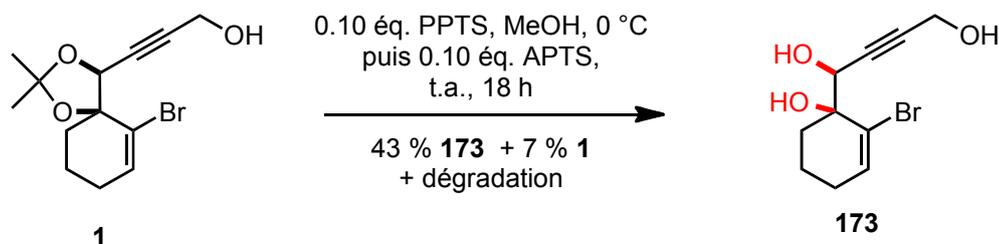


Schéma 193 : Déprotection de l'acétonide de **1**.

La cascade réactionnelle de la voie *one-pot* est tentée, mais le produit de départ seul et une fraction très impure du triényne sont obtenus (Schéma 194a). La réaction tandem 4-*exo-dig*/Sonogashira est plus efficace : 11 % du produit de départ et 70 % du produit souhaité **174** sont isolés (Schéma 194b).

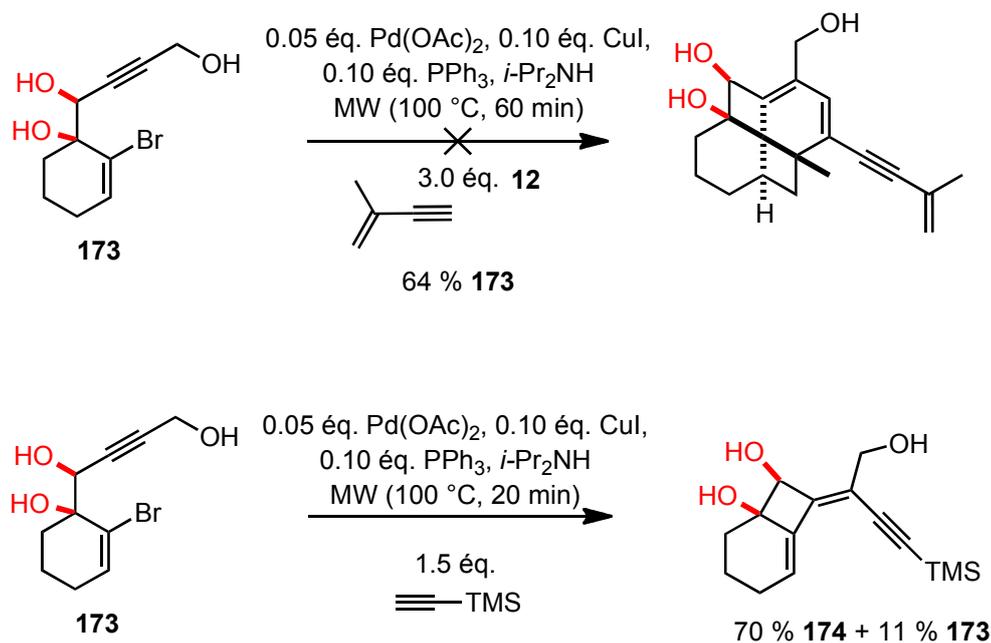


Schéma 194 : Cascades réactionnelles avec le diol libre **173**.

Ce dernier résultat est très prometteur, car avec une optimisation des conditions de la déprotection et de la cascade réactionnelle 4-*exo-dig*/Sonogashira, un accès aux fenestradiènes de type **4** possédants un diol libre est envisageable (Schéma 195).

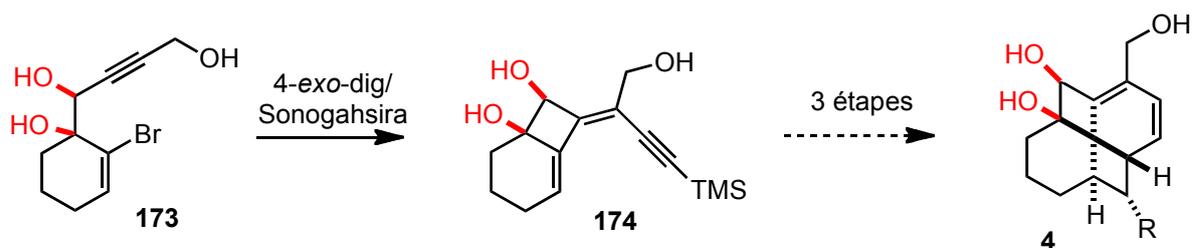


Schéma 195 : Possible accès aux fenstrandènes de type 4 possédants un diol libre.

5.7 Conclusions

Dans ce chapitre, il a été montré qu'une modification des substituants des cyclooctatriènes de type 15 et 5 est possible (Schéma 196).

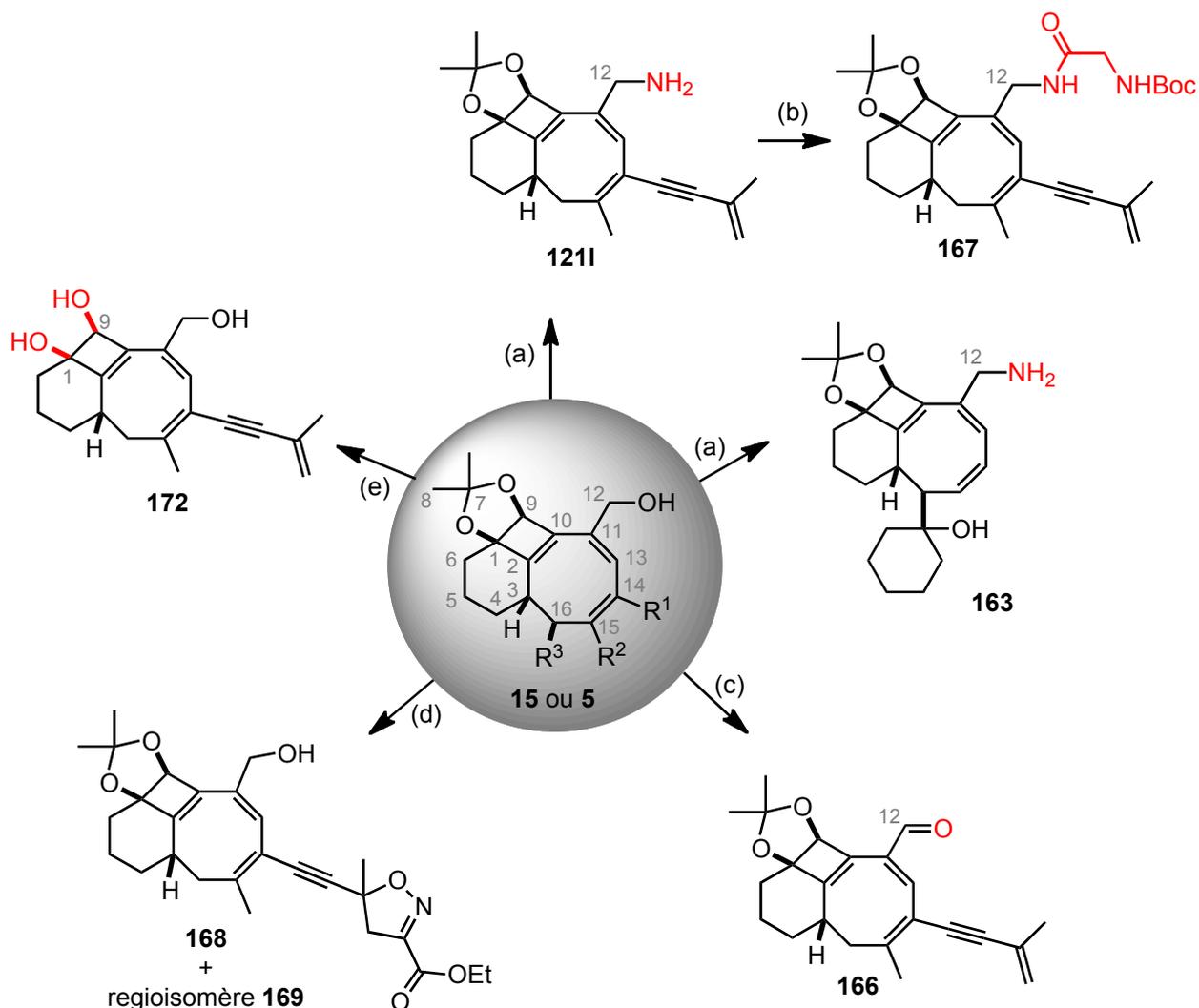


Schéma 196 : Résumé des composés synthétisés par l'approche « plateforme ».

Les réactions avec des conditions douces sont bien tolérées par ces polycycles et les transformations peuvent être réalisées à température ambiante, avec un catalyseur organométallique et même avec une légère catalyse acide. Ainsi la synthèse des différents dérivés devient plus facile. En suivant cette approche « plateforme » ils sont tous accessibles à partir du même précurseur commun. Les fenestranes de type **14** par contre sont trop sensibles pour ces transformations et des dégradations ont généralement lieu.

Néanmoins, un premier résultat intéressant est obtenu avec un fenestrane de type **6**. En deux étapes, le dérivé **6c** a été transformé avec succès en fenestrane **165** possédant une amine libre (Schéma 197).

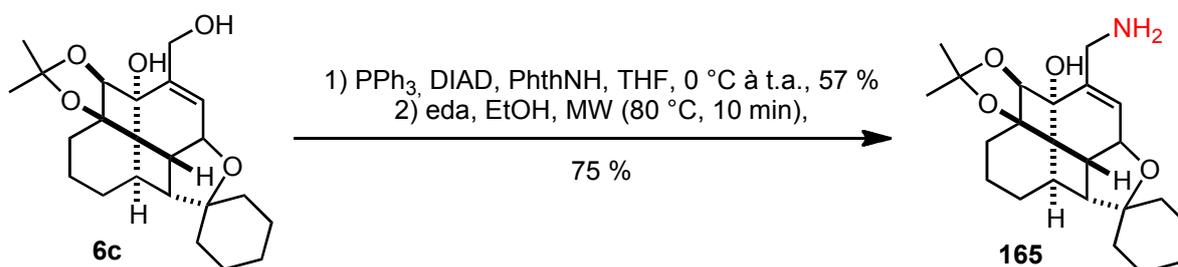


Schéma 197 : Transformation de **6d** en fenestrane azoté **165**.

Ainsi, une vraie alternative à l'approche linéaire des fenestranes et cyclooctatriènes azotés est découverte (Schéma 198). Lors de la synthèse linéaire des dérivés azotés, l'alcool **1** doit être transformé en amine propargylique, puis les étapes de 4-*exo*-dig/Sonogashira, déprotection de l'alcyne et couplage de Sonogashira permettent d'atteindre le triényne **114**. Ensuite la semi-hydrogénation/ $8\pi/6\pi$ doit mener au fenestradiène de type **115**, or cette étape clé ne donne pas de bon résultats avec les dérivés aminés (voir sous-chapitre 4.2.2, page 121). L'approche « plateforme » permet d'abord d'isoler un fenestrane **6** ou cyclooctatriène **5** avec le même type de réactions déjà optimisées et avec de bons rendements, puis la transformation de l'alcool en amine est réalisable. Par conséquent, les dérivés azotés **163** et **165** pourraient être synthétisés plus facilement, avec plus de flexibilité pour les substituants et avec de meilleurs rendements.

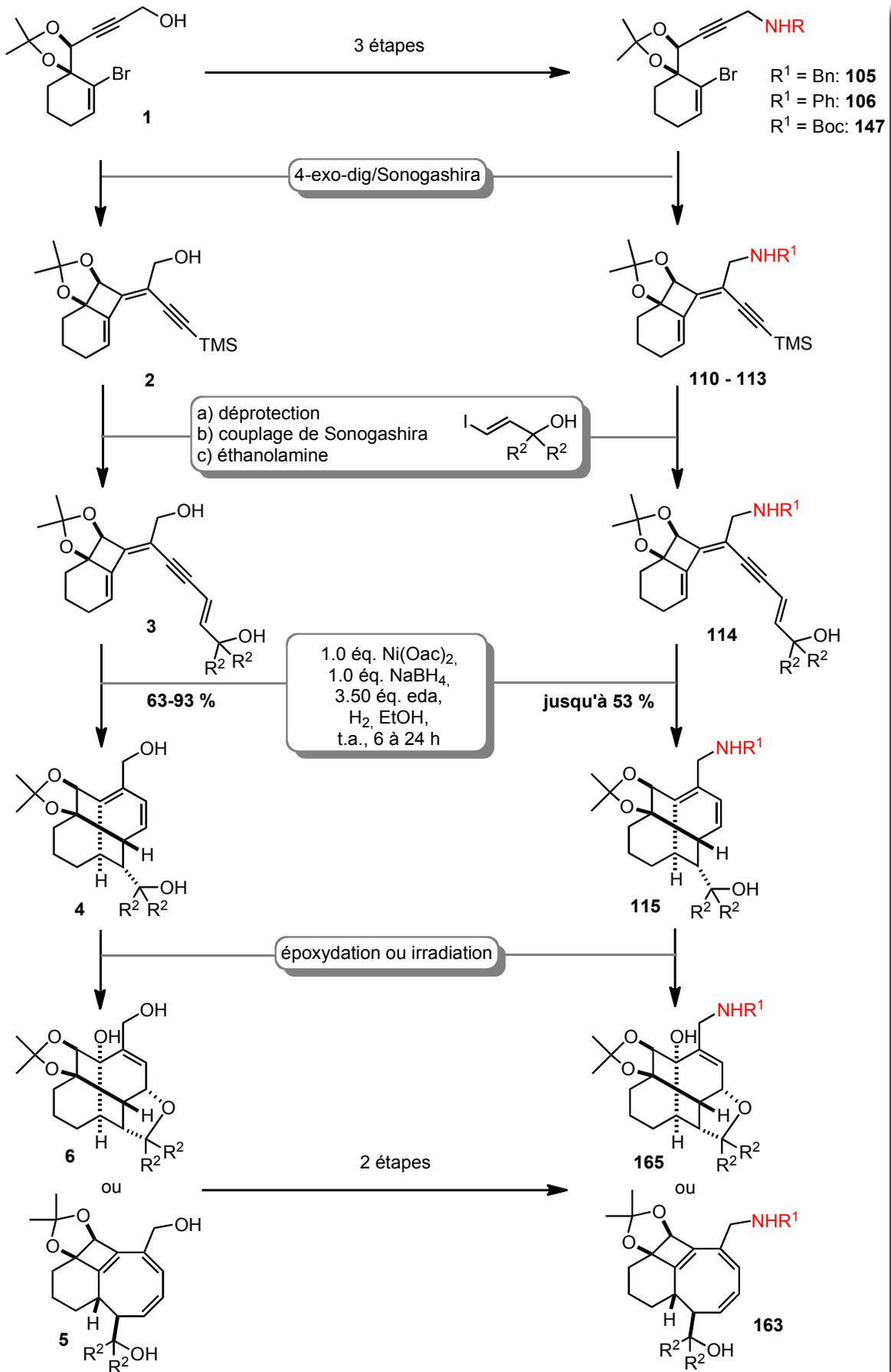


Schéma 198 : Approche linéaire vs. approche plateforme.

CHAPITRE 6:
VALORISATION DES COMPOSES
SYNTHETISES

6.1 Étude d'activité biologique

À la suite des synthèses des fenestradiènes et cyclooctatriènes, Catherine Hulot s'est intéressée aux activités biologiques potentielles de ces composés polycycliques. En collaboration avec l'équipe de Christian D. Muller, qui fait également partie de notre UMR, l'activité pro-apoptique sur des cellules de deux lignés cancéreuses a été testée.¹⁹⁸ Les composés utilisés ont été les fenestranes **6** et les cyclooctatriènes **5**, **8** et **10**, cependant il n'a pas été possible d'utiliser les fenestradiènes **4** à cause de leur instabilité (Figure 37).

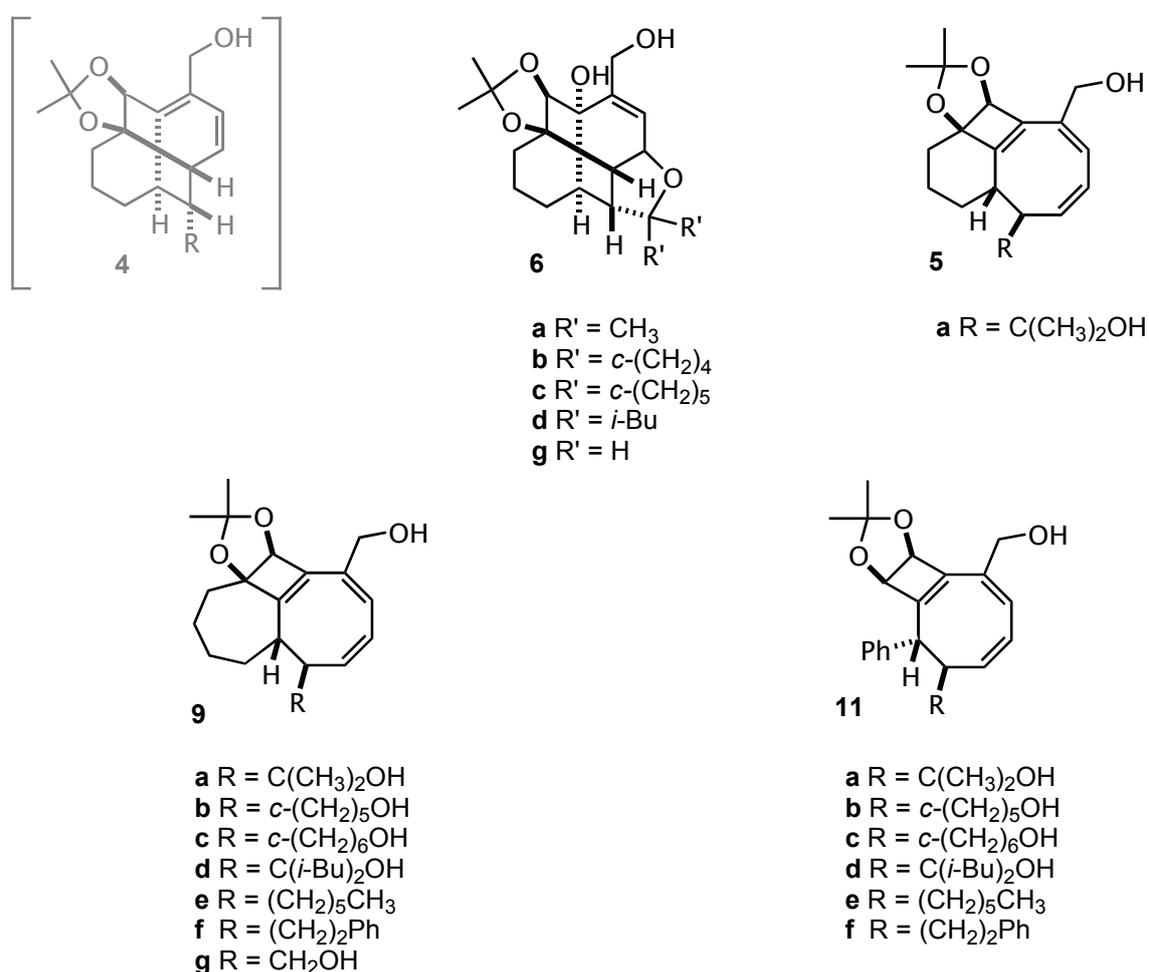


Figure 37 : Composés employés pour les tests d'activité pro-apoptique.

Le cancer est un processus impliquant une transformation des cellules saines en cellules cancéreuses, se traduisant par une prolifération cellulaire incontrôlée. Ceci est accompagné d'un dérèglement de la mort spontanée des cellules par autodestruction, appelée apoptose. Dans un état avancé de la maladie suivent le développement d'un effet invasif, l'angiogenèse, et la

production de métastases. L'induction de l'apoptose chez les cellules cancéreuses s'impose alors comme un moyen thérapeutique contre cette maladie.

Deux lignées cellulaires humaines cancéreuses ont été choisies pour l'étude de l'activité apoptotique des fenestranes et cyclooctatriènes : THP-1 (leucémie monocyttaire) et SW620 (cancer du côlon). Les résultats des tests sont montrés dans la Figure 38. Tous les tests ont été réalisés avec une concentration de 50 μM . Le contrôle positif a été effectué avec la célastrole, un composé connu pour conduire à l'apoptose chez des cellules cancéreuses.

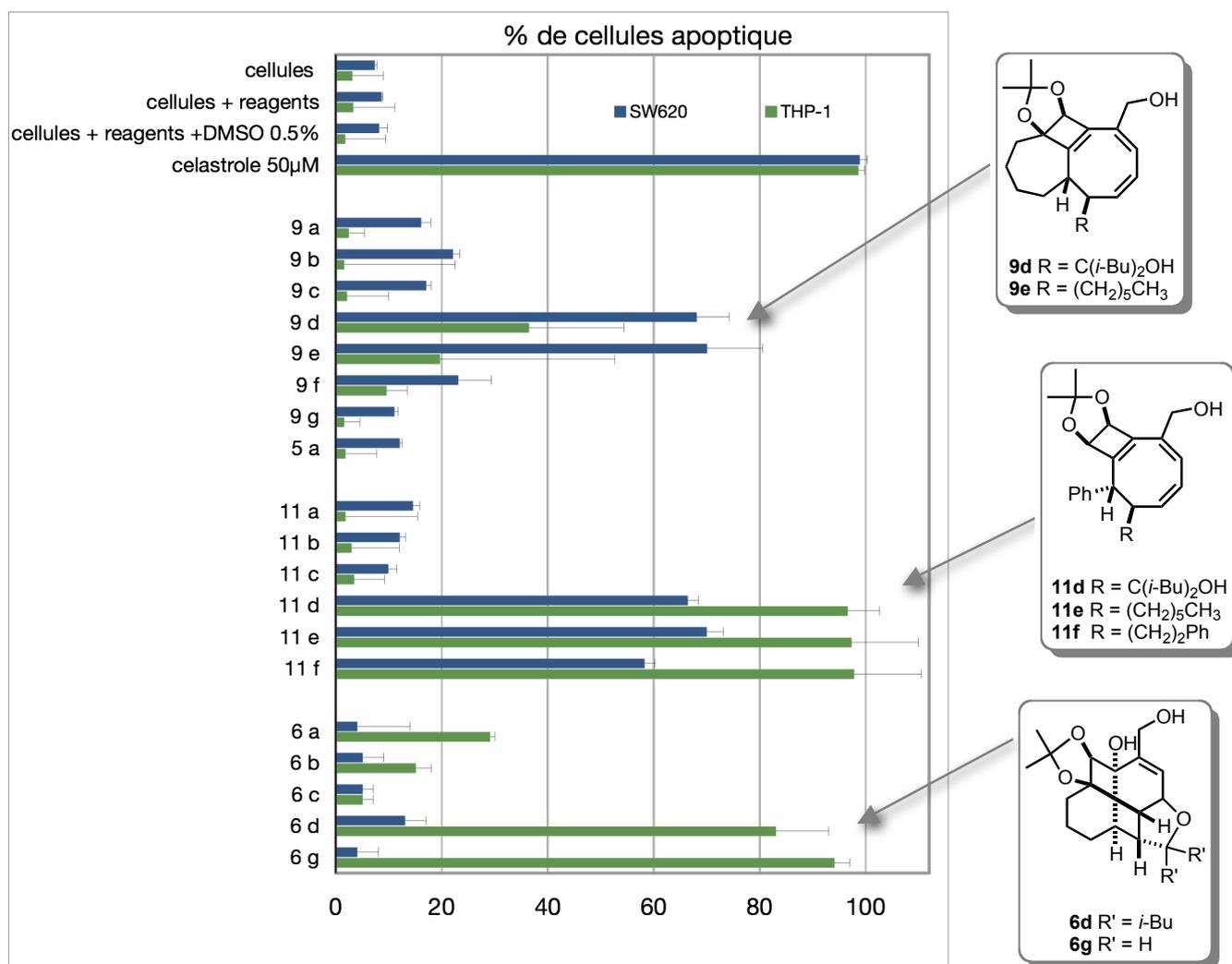


Figure 38 : Résultats pour les deux lignés cancéreuses (n = 4).

Sept des composés testés – **6d**, **6g**, **9d**, **9e**, **11d**, **11e** et **11f** – ont montré des résultats intéressants, ils ont induit l'apoptose chez 68-98 % des cellules. Pour **11d**, **11e** et **11f**, les concentrations nécessaires pour induire la mort de 50 % des cellules ont également été mesurées : EC₅₀(**11d**) = 32.4 μM , EC₅₀(**11e**) = 52.9 μM et EC₅₀(**11f**) = 49.3 μM . Comparé à la valeur de la célastrole (EC₅₀ = 15 μM), tous les trois possèdent un pouvoir anticancéreux potentiel.

Afin de poursuivre dans une direction de chimie thérapeutique à la suite de ces premiers résultats prometteurs, les points suivants doivent être vérifiés : confirmer qu'il est possible de

synthétiser des dérivés des fenestranes et cyclooctatriènes en conservant les châssis moléculaires, réaliser des analyses de cytotoxicité sur des cellules saines et, finalement, effectuer une étude de « Relation Structure Activité ». Cette thèse ayant répondu positivement à la première question, la suite du projet pourra être réalisée.

6.2 Étude *in silico*

De nos jours, les chimistes et biologistes se servent de plus en plus d'outils informatiques dans le but de faciliter la compréhension des processus ayant lieu dans le vivant. Des études menées avec des outils informatiques, dites *in silico*, sont utilisées dans le domaine de la chimie médicinale comme moyen de prédiction, notamment le « Structure based drug design » (SBDD) et le « Ligand based drug design » (LBDD).

Afin de vérifier si les châssis moléculaires des fenestranes et cyclooctatriènes peuvent être employés dans des projets de chimie thérapeutique, un profil pharmacologique *in silico* est réalisé. Un tel profil pharmacologique permet de prévoir des interactions avec des cibles thérapeutiques potentielles, mais également d'éventuelles complications provenant d'interactions non souhaitées avec des « anti-cibles ». Ces dernières sont des cibles avec lesquelles une interaction n'est pas favorable d'un point de vue métabolisme et toxicité. Cette étude *in silico* a été réalisée en collaboration avec la société Prestwick Chemical S.A.S.

Dans un premier temps, il doit être décidé quelle librairie de cibles sera criblée. Un exemple librement accessible est la base de données des protéines, la « *protein data base* » ou pdb.¹⁹⁹ La pdb est une base de données de structures de protéines cristallines, sans ou avec leurs ligands. Les données sont enregistrées dans le format pdb, avec un code à quatre caractères unique à une protéine. Le code 3tcf par exemple correspond à la protéine OppA issue de *escherichia coli* avec son ligand unk (Figure 39).

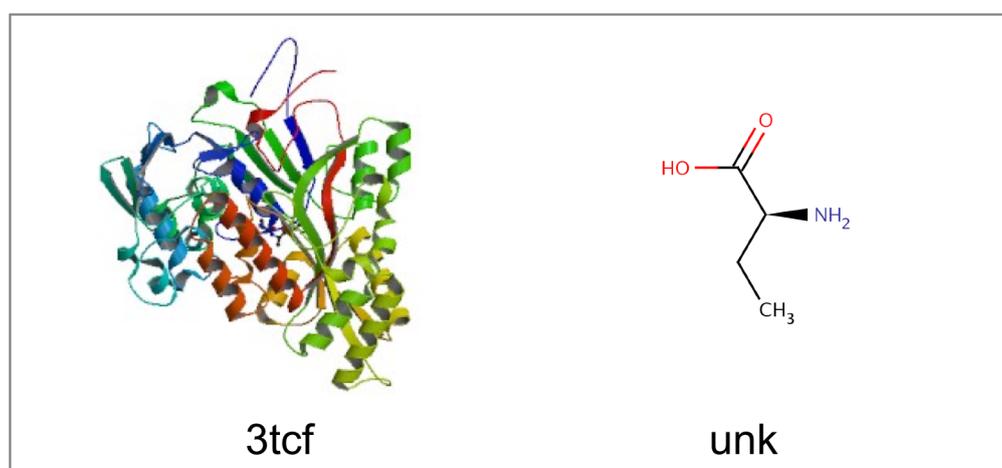


Figure 39 : 3tcf, la protéine OppA issue de *escherichia coli*, avec son ligand unk.

À partir des fichiers en format pdb et avec des outils informatiques, par exemple le programme « LigandScout », un pharmacophore est ensuite créé pour chaque protéine. Un pharmacophore est un modèle tridimensionnel de la poche active de la protéine. C'est une image virtuelle basée sur les interactions potentielles entre un ligand et une cible. Selon le glossaire des termes de la chimie médicinale de C. Wermuth, sa définition est : « A **pharmacophore** is the ensemble of steric and electronic features that is necessary to ensure the optimal supramolecular interactions with a specific biological target structure and to trigger (or to block) its biological response. »²⁰⁰ Ainsi, il ne s'agit pas d'une molécule réelle mais d'un concept. Les interactions prises en compte pour la création d'un pharmacophore sont les liaisons hydrogènes (donneurs et accepteurs), les interactions hydrophobes et les interactions électroniques comme les aromatiques ou cation/anion.

Un pharmacophore peut être créée à partir d'une série de composés ou ligands, dit « *ligand based* », ou alors à partir d'un complexe protéine/ligand, dit « *structure based* ». Un exemple est illustré pour la cyclin-dépendant kinase 2 (code pdb : 1fvv) avec son ligand 4-[[[(7-oxo-7H-[1,3]thiazolo[5,4-e]indol-8-yl)méthyl]amino}-N-pyridin-2-yl]benzène-sulfonamide (code pdb : 107, Figure 40).

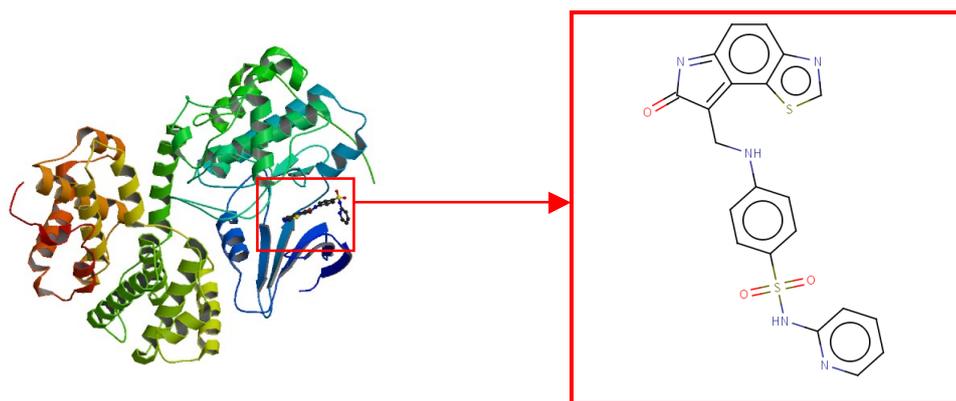


Figure 40 : Cyclin-dépendant kinase 2 (code pdb : 1fvv) avec son ligand (code pdb : 107).

Quelques exemples d'interactions dans la poche active sont illustrés sur la Figure 41 : lignes noires pointillées = liaisons hydrogènes avec les acides aminés Asp86A, Lys89A et Leu83A, ligne verte = interaction hydrophobe avec l'acide aminé Ile10A.

Le logiciel « LigandScout » reconnaît la structure de la protéine et du ligand (Figure 42, gauche). Basé sur ces informations, un pharmacophore est créé (Figure 42, droite).

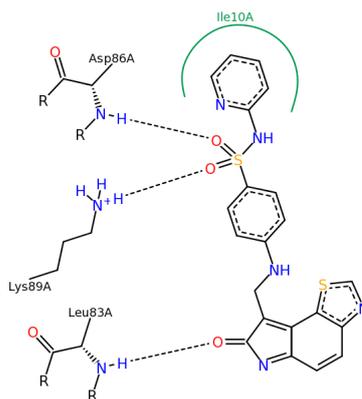


Figure 41 : Interactions dans la poche active du complexe 1fv.

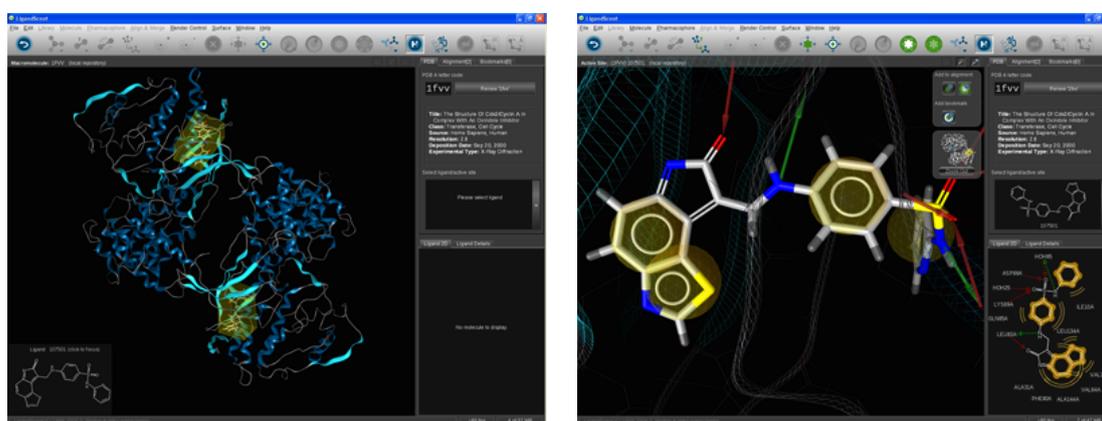


Figure 42 : 1fv et 107 vue dans « LigandScout » et création du pharmacophore.

Lors d'un criblage, des composés sont virtuellement superposés avec les pharmacophores. Dans notre cas, nous avons utilisé la base de données « HypoDB », une sélection de 2500 pharmacophores créés à partir de 300 cibles. Cette base de données est mise à disposition par **Inte:Ligand**, une société qui développe des outils de criblage *in silico* comme « LigandScout ». Le criblage présenté est réalisé par le logiciel « PipelinePilot », développé par Accelrys.

Quatre séries de composés sont préparées pour l'étude *in silico* : une série « OH », une série « NH₂ », une série « NHBn » et une série « NHPH ». Pour chaque série sont pris en compte les dérivés de la voie de semi-hydrogénation et de la voie *one-pot* (Figure 43). En somme, 216 composés sont pris en compte, la liste de tous les composés est détaillée dans la partie Annexes, page A-1. Cette étude a été réalisée au cours des travaux de thèse, par conséquent la numérotation des composés n'est pas conforme à la numérotation des chapitres précédents.

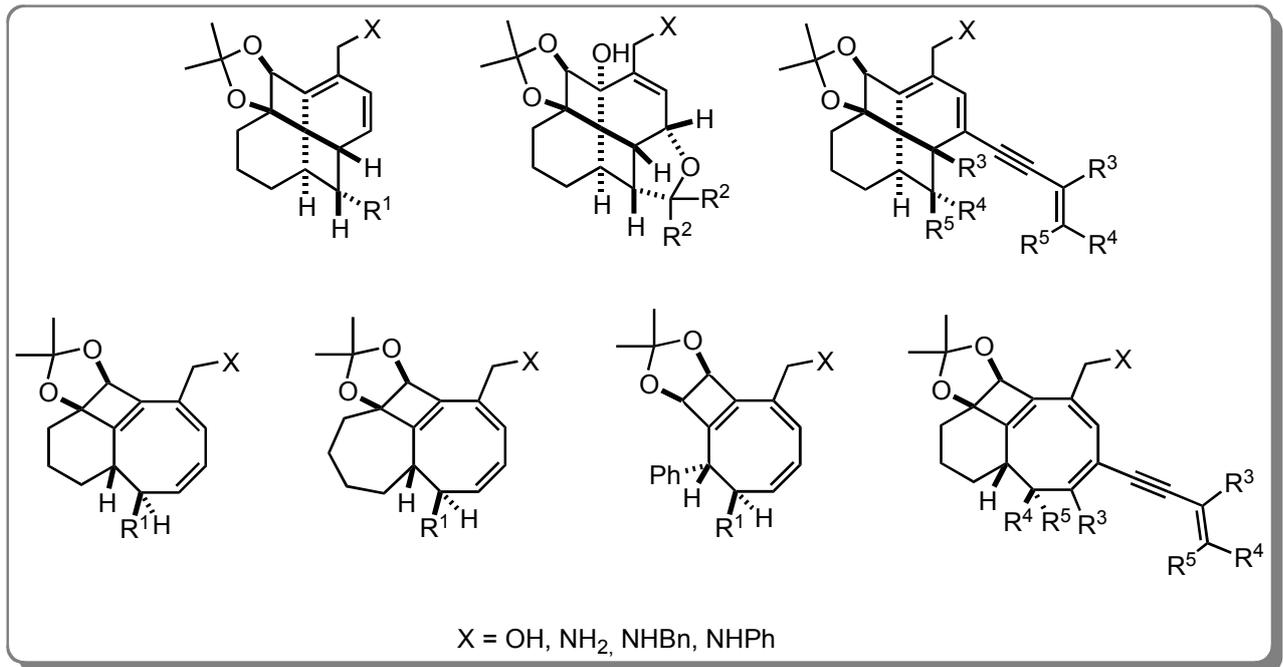


Figure 43 : Composés des quatre séries.

Les composés prévus pour cette étude sont d’abord transformés en fichiers avec un format « structure-data file », ou sdf. La structure de chaque composé est dessinée avec ChremDraw3D, l’énergie du composé est minimisée afin de trouver la conformation la plus stable et le composé est finalement sauvegardé en tant que fichier sdf. Dans ce fichier en forme texte, chaque atome du composé est identifié dans l’espace. La chiralité des composés est conservée dans ces fichiers sdf. Un exemple est illustré avec le composé **28a** dans la Figure 44.

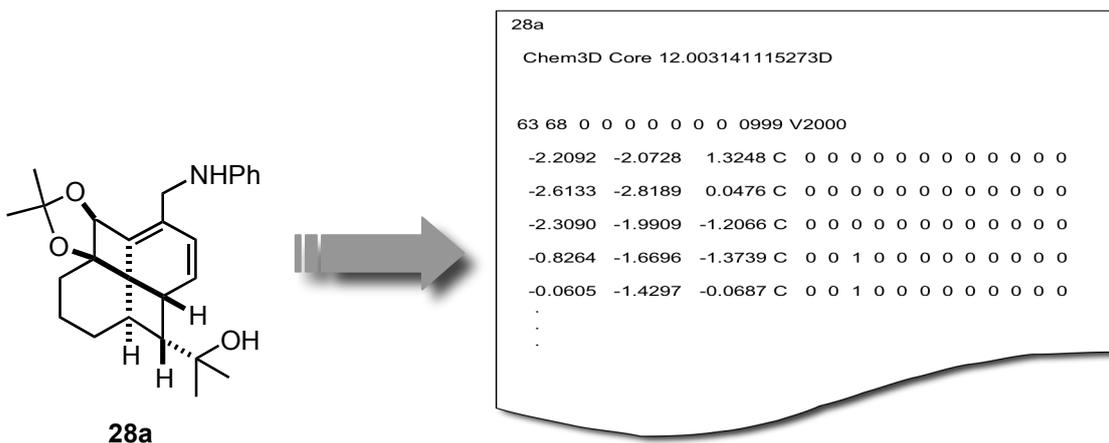


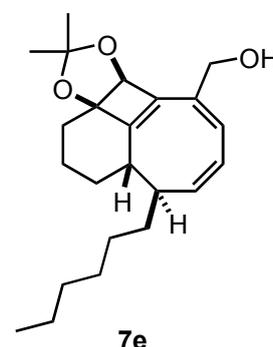
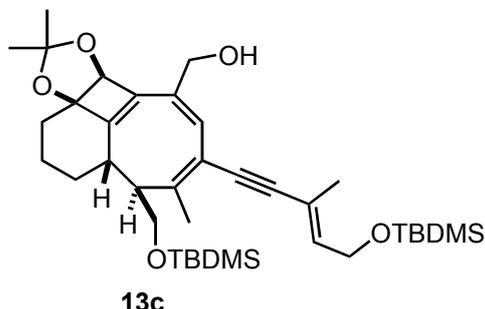
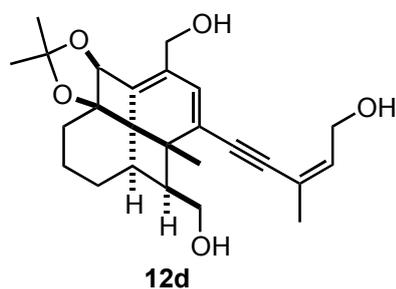
Figure 44 : Transformation en un fichier sdf.

Une fois que tous les composés sont transformés dans ce format, le criblage peut être réalisé. Les composés sont virtuellement superposés avec les pharmacophores des cibles et la superposition est analysée. La superposition entre le composé et le pharmacophore est quantifiée par un chiffre entre 0 et 1. Plus ce chiffre est proche de 1, plus la superposition est importante et par conséquent, l’interaction pharmacologique est possible. Cette valeur est appelée « Fit ». Pour

chacune des quatre séries de fenestranes et cyclooctatriènes, deux études sont effectuées. La première étude a comme critère limitant qu'aucun écart n'est toléré entre le pharmacophore et le composé. La deuxième étude est réalisée en permettant une dérogation entre le pharmacophore et le composé. Les huit jeux de données obtenus ainsi sont très volumineux, ils ne sont pas détaillés dans ce manuscrit. Afin de faciliter la compréhension, le Tableau 33 montre les données obtenues pour les exemples **12d**, **13c** et **7e**. Pour chaque cible sont indiquées la valeur du « Fit », l'indication thérapeutique, la cible pharmacologique et sa classe, la sous-classe et la famille de la protéine.

Le résultat de cette étude *in silico* est que les fenestradiènes et cyclooctatriènes semblent être raisonnablement sélectifs. Ils ont des valeurs élevées de « Fit » seulement pour un nombre limité de cibles, et en règle générale pour les mêmes 10 à 20 cibles. Les cibles ayant des valeurs « Fit » intéressants sont ADORA1 (cible cardiovasculaire), ADORA 3 (cible cardiovasculaire), RT HIV-1 (cible antiinfective), PBP (cible antiinfective bactériale) et SERT (cible neurologique). Les « anti-cibles » comme les cytochromes P450 (CYP), PXR et FXR sont évidemment également touchées, mais pas d'une manière alarmante.

Tableau 33 : Données obtenue pour les composés 12d, 13c et 7e.



Name	FitValue	Drug Classification	Pharmacological Target	Class	Subclass	Family
12d	0.418	cardiovascular	ADORA1	Receptors	G-protein coupled receptors	Family 1/A (rhodopsin-like)
	0.031	oncolytic	CDK2	Enzymes	EC2.- (transferases)	kinases (serine-threonine)
	0.884	metabolism	CYP 2C19	Enzymes	EC1.- (oxydo-reductases)	monooxygenases
	0.448	metabolism	CYP 2D6	Enzymes	EC1.- (oxydo-reductases)	monooxygenases
	0.025	metabolicanti-target	FXR	Receptors	Transduction factor receptors	nuclear hormone receptors
	0.037	antiinfective	Tat protein (HIV)	Signaling proteins	Intracellular transduction	transcription-activating proteins
	0.064	antiinfective	RT (HIV-1)	Enzymes	EC2.- (transferases)	reverse transcriptases
	0.155	no info	Lck	Enzymes	EC2.- (transferases)	kinases (tyrosine)
	0.393	antiinfective	PBP (bacterial)	Enzymes	EC3.- (hydrolases)	proteases (serine)
	0.527	metabolicanti-target	PXR	Receptors	Transduction factor receptors	nuclear hormone receptors
0.070	oncolytic	Chk1	Enzymes	EC2.- (transferases)	kinases (serine-threonine)	
13c	0.004	endocrinemetabolic	17beta-HSD 3	Enzymes	EC1.- (oxydo-reductases)	steroid dehydrogenases
	0.000	metabolism	CYP 2C9	Enzymes	EC1.- (oxydo-reductases)	monooxygenases
	0.509	ADMET	CYP 3A4	Enzymes	EC1.- (oxydo-reductases)	monooxygenases
	0.237	metabolicanti-target	FXR	Receptors	Transduction factor receptors	nuclear hormone receptors
	0.001	antiinfective	PDF (P.falciparum)	Enzymes	EC3.- (hydrolases)	amidases
	0.696	metabolicanti-target	PXR	Receptors	Transduction factor receptors	nuclear hormone receptors
	0.066	antiinfective	TetR	Signaling proteins	Intracellular transduction	DNA repressors
7e	0.700	cardiovascular	ADORA1	Receptors	G-protein coupled receptors	Family 1/A (rhodopsin-like)
	0.000	oncolytic	CK1	Enzymes	EC2.- (transferases)	kinases (serine-threonine)
	0.933	metabolism	CYP 2C19	Enzymes	EC1.- (oxydo-reductases)	monooxygenases
	0.400	metabolism	CYP 2C9	Enzymes	EC1.- (oxydo-reductases)	monooxygenases
	0.821	metabolism	CYP 2D6	Enzymes	EC1.- (oxydo-reductases)	monooxygenases
	0.684	ADMET	CYP 3A4	Enzymes	EC1.- (oxydo-reductases)	monooxygenases
	0.245	metabolicanti-target	FXR	Receptors	Transduction factor receptors	nuclear hormone receptors
	0.418	antiinfective	alpha-glucosidase (HIV)	Enzymes	EC3.- (hydrolases)	glycosidases
	0.434	antiinfective	RT (HIV-1)	Enzymes	EC2.- (transferases)	reverse transcriptases
	0.415	antiinfective	VP1-4 (HRV)	Structuring proteins	Cellular level	viral coat proteins
0.000	no info	Lck	Enzymes	EC2.- (transferases)	kinases (tyrosine)	
0.742	metabolicanti-target	PXR	Receptors	Transduction factor receptors	nuclear hormone receptors	
0.003	no info	Chk1	Enzymes	EC2.- (transferases)	kinases (serine-threonine)	
0.102	antiinfective	TetR	Signaling proteins	Intracellular transduction	DNA repressors	

Afin d'illustrer les résultats de cette étude, plusieurs groupes de composés sont comparés. Figure 45 montre les fenestranes **10** avec le même châssis moléculaire, mais différents substituants sur l'éther cyclique.

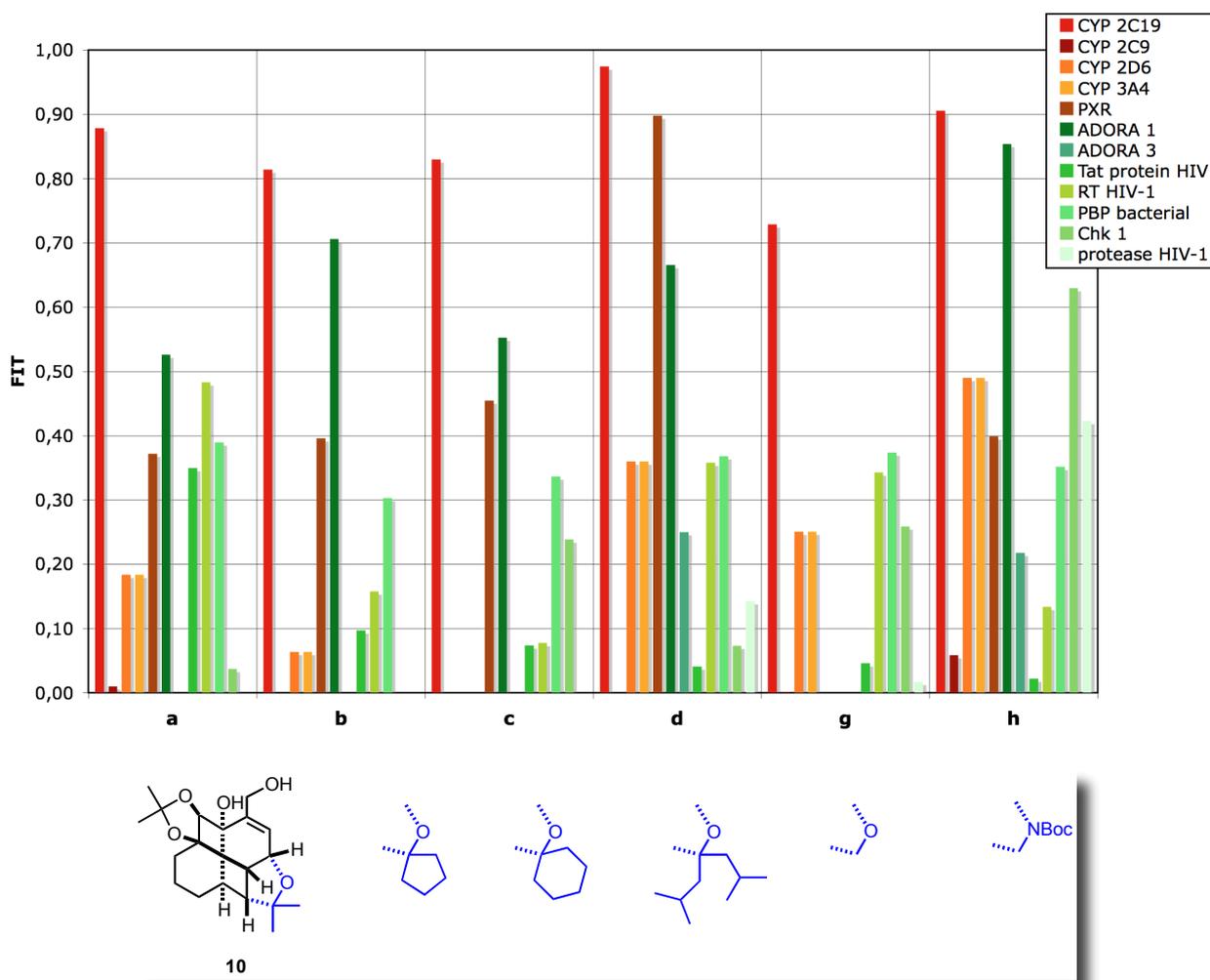


Figure 45 : Comparaison des fenestranes **10**.

Les Figure 46, Figure 47 et Figure 48 montrent une comparaison entre les fenestranes et cyclooctatriènes possédants des hétéro-substituants variés en positions C-12. Il est intéressant à noter que les dérivés **29d**, **31d** et **32d** avec un groupement NHPH semblent perdre l'affinité pour certaines cibles neurologiques (SERT, 5-HT2A, 5-HT2C), alors que ceci n'est pas observé pour les dérivés avec un groupement NHBn.

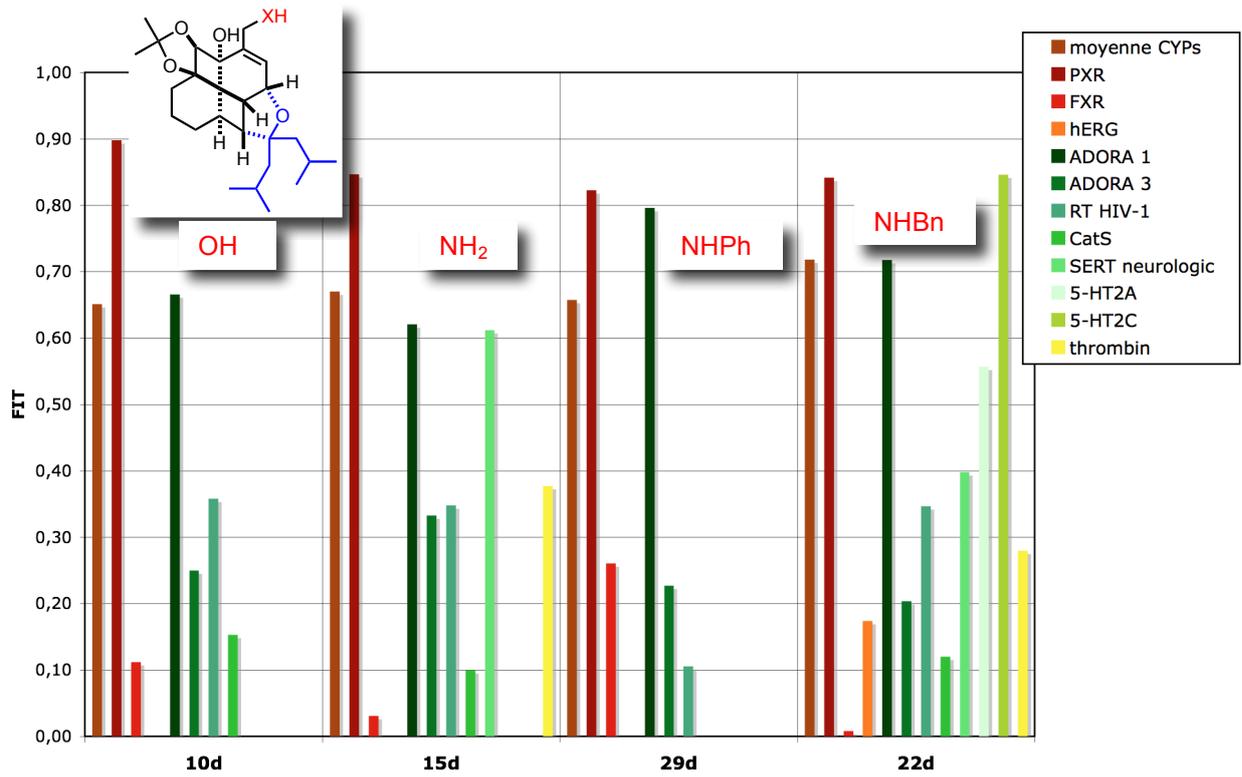


Figure 46 : Comparaison des fenestranes avec différents substituants en C-12.

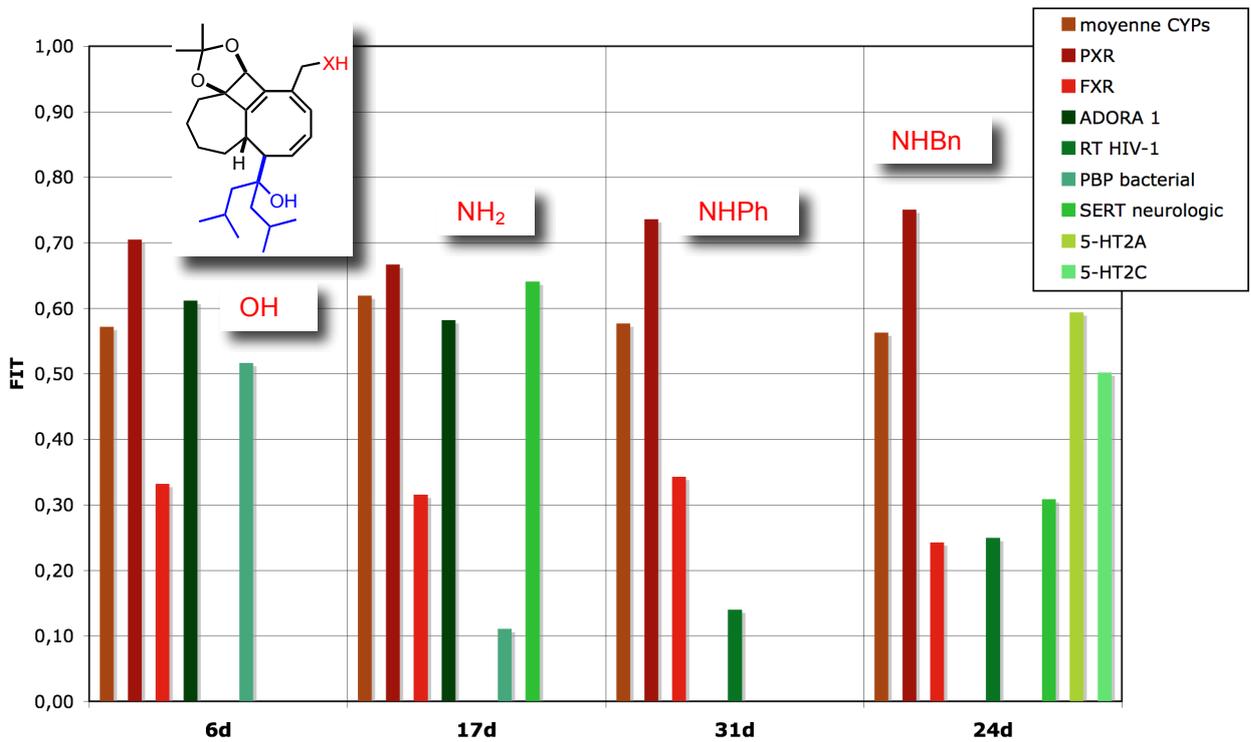


Figure 47 : Comparaison des cyclooctatrienes avec différents substituants en C-12.

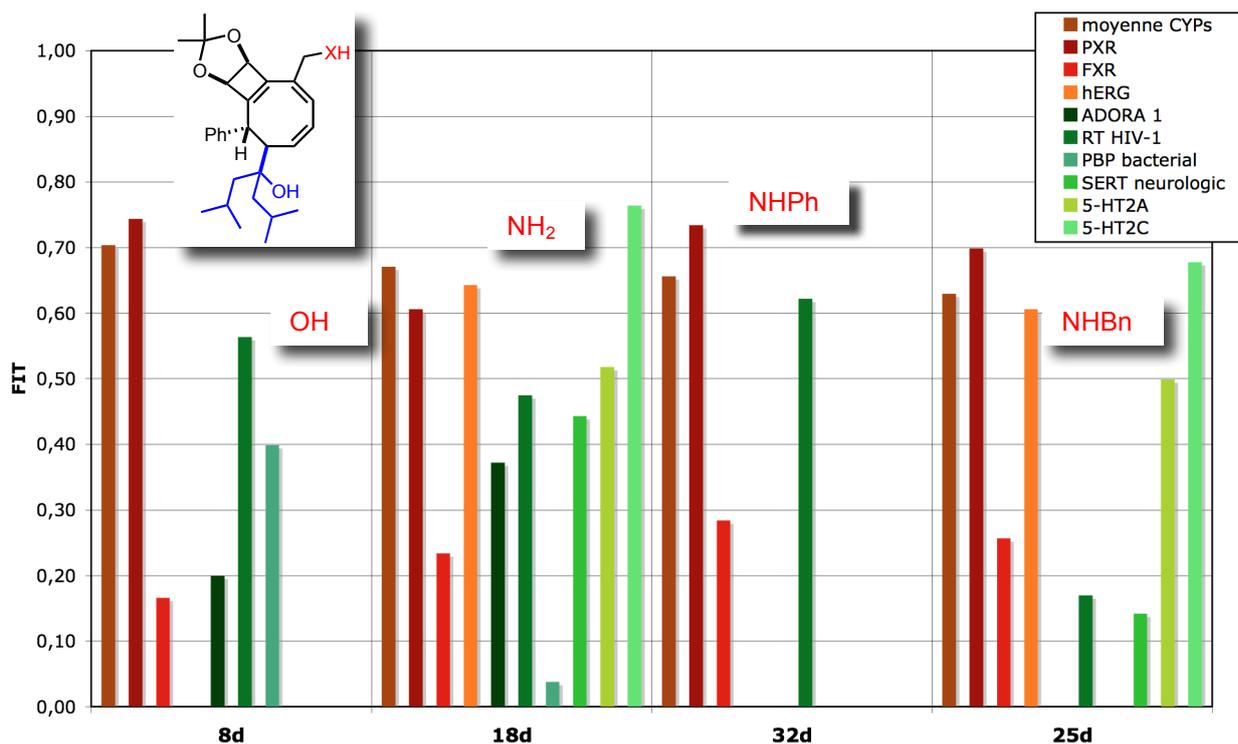


Figure 48 : Comparaison des cyclooctatriènes avec différents substituants en C-12.

La comparaison des composés de la voie de semi-hydrogénation aux dérivés de la voie *one-pot* montre une autre tendance intéressante (Figure 49). Les composés **13a** et **12a** avec le substituant hydrophobe montrent une perte de toute affinité pour les cibles, seulement quelques anti-cibles restent touchées. Pour **13b** et **12b**, où le substituant hydrophobe porte un alcool terminal, des valeurs de « Fit » intéressantes sont retrouvées, notamment pour ADORA1 et PBP.

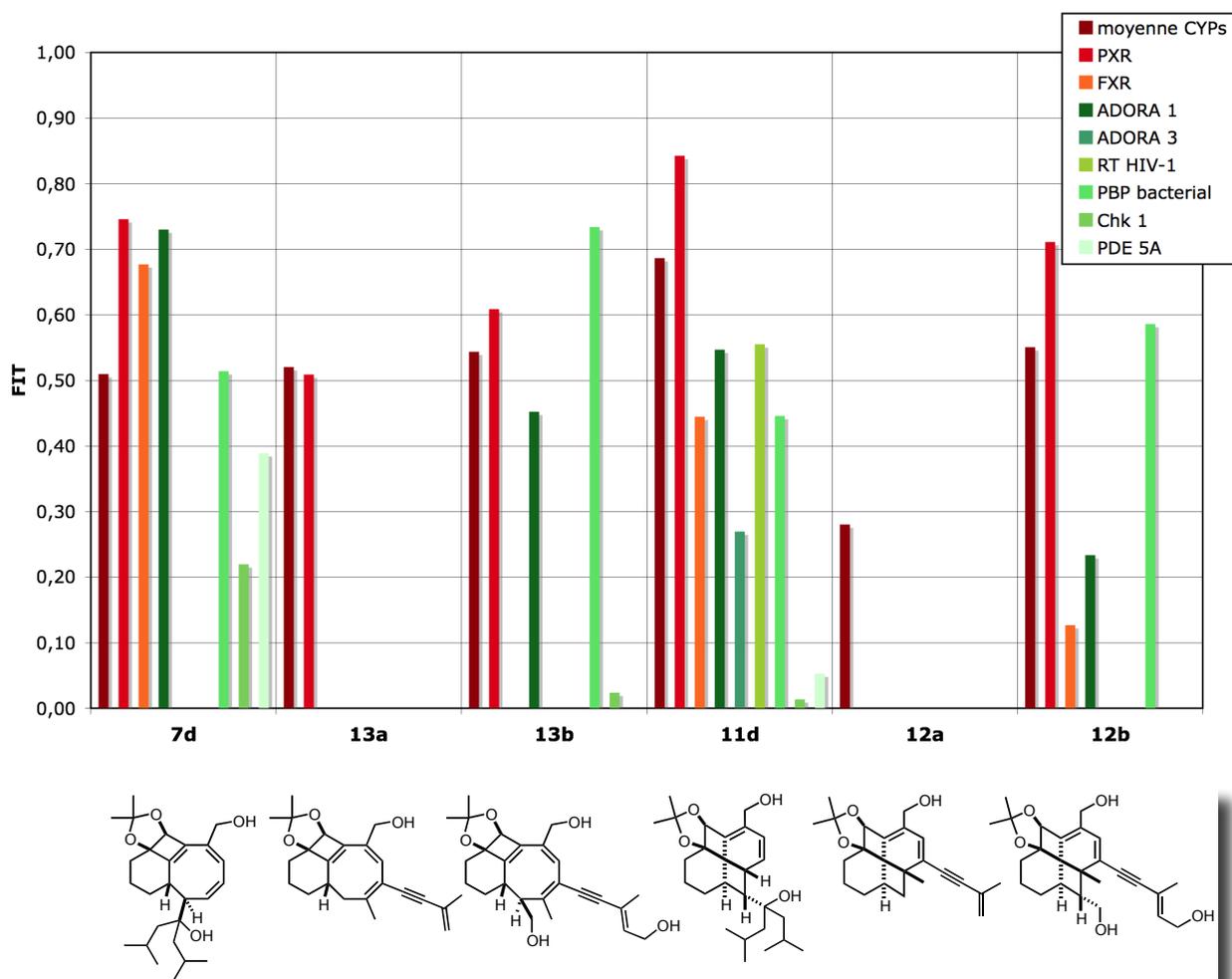


Figure 49 : Comparaison des composés de la voie de semi-hydrogénation aux dérivés de la voie *one-pot*.

Finalement, tous les composés ayant une valeur de « Fit » intéressante – entre 0.8 et 1.0 – pour une cible sont illustrés dans la Figure 50 et la Figure 51.

Les résultats observés lors de cette étude montrent que les interactions pour un même châssis moléculaire sont comparables. Néanmoins, un changement des substituents emporte un changement de la sélectivité pour certaines cibles, montrant une capacité de « Relation Structure Activité ».

Par la suite, un criblage plus orienté vers une activité biologique précise pourrait être réalisé. Pour une cible thérapeutique avec un mécanisme d'action connu, le comportement des composés à étudier dans la poche active peut être analysé. Si les interactions ne sont pas encore optimales, les substituents du composé peuvent être alternés. Ceci pourrait être réalisé parallèlement à une étude de « Relation Structure Activité » et ainsi accélérer la découverte d'un composé actif.

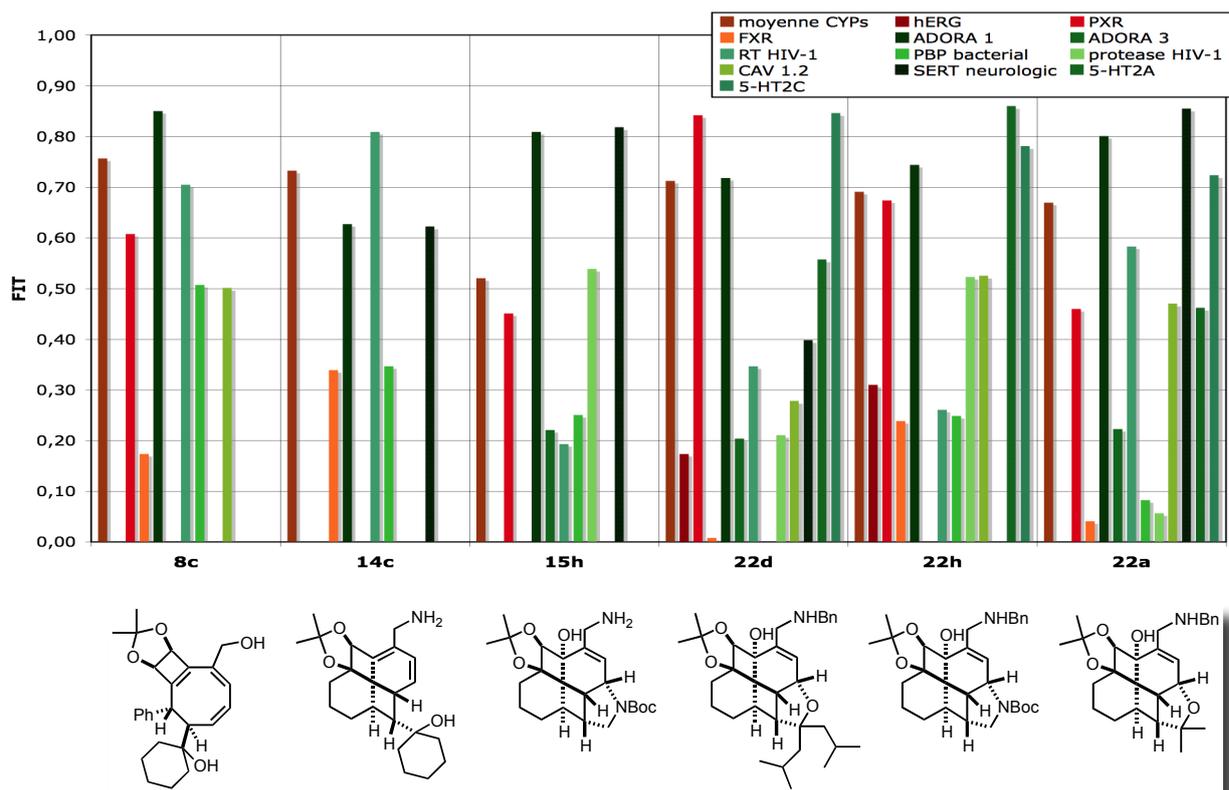


Figure 50 : Composés ayant une valeur de « Fit » intéressante.

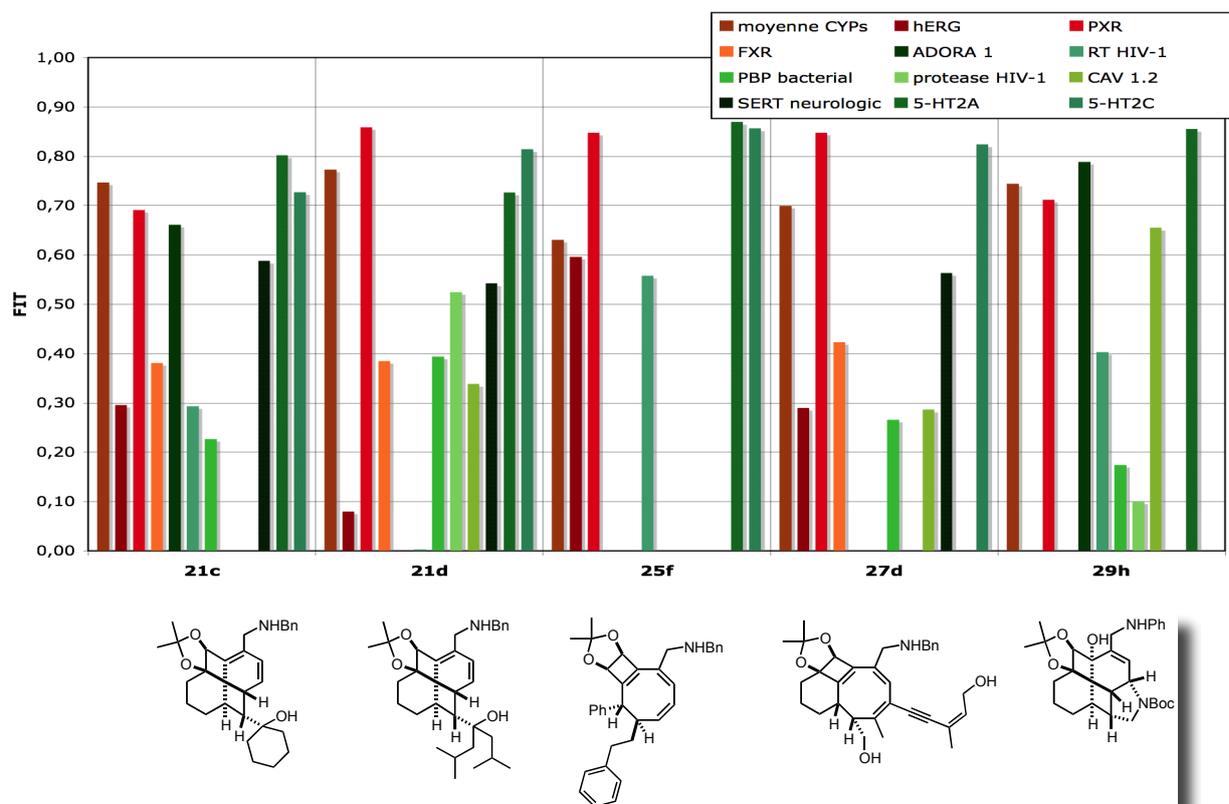


Figure 51 : Composés ayant une valeur de « Fit » intéressante.

Conclusion générale

Ces travaux de thèse nous ont permis de développer un accès à des dérivés de deux types de châssis moléculaires, les fenestranes et les cyclooctatriènes.

L'accès aux dérivés hétérocycliques s'est révélé difficile. Avec l'aide de plusieurs changements de stratégie, il a néanmoins été possible d'isoler des intermédiaires clés de la synthèse des polycycles (Schéma 199). Ainsi, il a été montré que la cascade réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo-dig* suivi d'un couplage de Sonogashira peut être réalisé pour de tels composés.

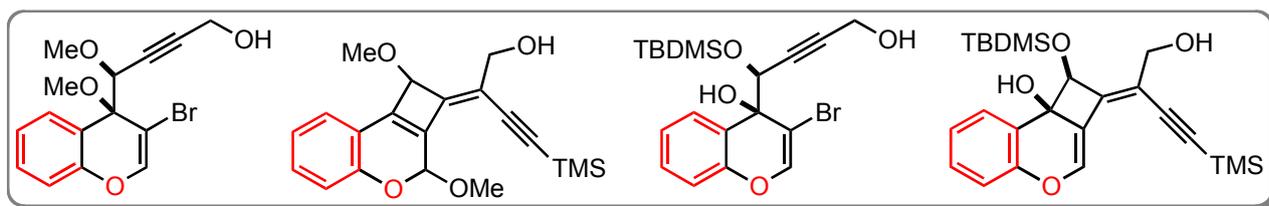


Schéma 199 : Intermédiaires clés de la synthèse des polycycles avec un oxygène en position 4.

La nouvelle cascade réactionnelle 4-*exo-dig*/Sonogashira a été développée pour une large série de substrats, en alternant R^1 , R^2 et R^3 . Les diénynes ont été isolés avec des excellents rendements (Schéma 200).

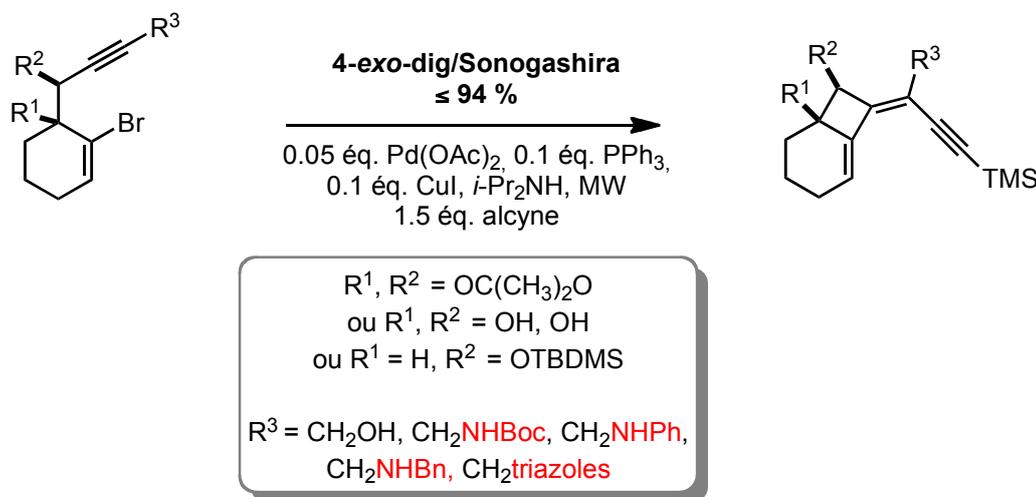


Schéma 200 : Nouvelle cascade réactionnelle 4-*exo-dig*/Sonogashira menant aux diénynes.

Finalement un grand nombre de dérivés des fenestranes et cyclooctatriènes ont été synthétisés. Le Schéma 201 montre un résumé des polycycles isolés. Pour les fenestradiènes, les substituants marqués en gris ne sont pas accessibles, cependant ces substituants sont envisageables pour les fenestranes. Les dérivés ont été synthétisés à partir du même précurseur par les deux stratégies de synthèse développées : la voie de semi-hydrogénation ou la cascade réactionnelle *one-pot*. Il a également été montré que les substituants des polycycles peuvent être modifiés.

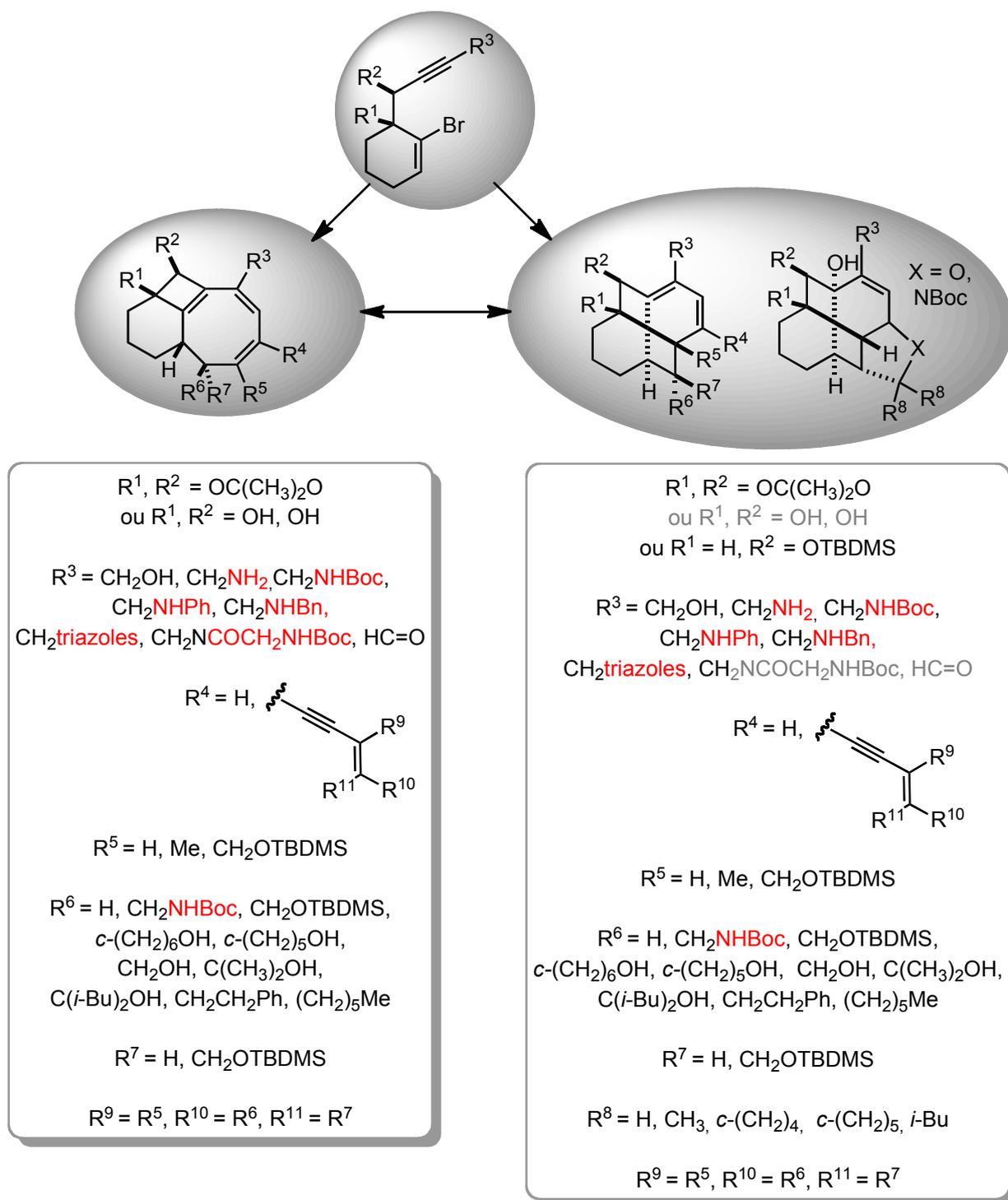


Schéma 201 : Dérivés des fenestranes et cyclooctatriènes isolés.

Nous avons montré que les fenestranes et cyclooctatriènes peuvent être utilisés comme plateformes modifiables. Ainsi, un projet de chimie thérapeutique basé sur ces châssis moléculaires devient envisageable. Avancé dans cette direction, une étude *in silico* a également été réalisée.

CHAPITRE 7:

EXPERIMENTAL DATA

Abbreviations

Å	Ångström
Ac	acetyl
Alk	alkyl
Ar	aryl
arom	aromatic
APTS	<i>p</i> -toluene sulfonic acid
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
<i>i</i> -Bu	isobutyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyl lithium
cat.	catalytic quantity
TLC	thin layer chromatography
CDCl ₃	deuterated chloroform
CHCl ₃	chloroform
cm	centimeter
COSY	correlation spectroscopy
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
Δ	heating
δ	chemical shift
d	day
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
eda	ethylenediamine
Et ₃ N	triethyl amine
ESI	electron spray ionization
Et	ethyl
Et ₂ O	diethyl ether
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
equiv.	equivalents
eV	electron volt
g	gram
g·mol ⁻¹	gram per mol
PG	protecting group
h	hour
HCl	hydrochloric acid
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation

HRMS high resolution mass spectra

HSQC heteronuclear single quantum coherence

Hz hertz

IR infrared

M concentration, mol*L⁻¹

Me methyl

MeOH methanol

MeCN acetonitrile

mg milligram

MHz megahertz

min minute

mL millilitre

mmol millimole

mol mole

Mol. Wt. molar weight in g*mol⁻¹

MW microwave

Ms methylsulfonyl

MS-4Å molecular sieves with pores of 4 Å

ν frequency

NBS *N*-bromosuccinimidNMO *N*-methylmorpholine *N*-oxide

NMR nuclear magnetic resonance

NOESY nuclear overhauser enhancement spectroscopy

Ns *para*-nitro-tosyl

PCC pyridinium chlorochromate

Ph phenyl

PhH benzene

PPh₃ triphenylphosphate

ppm parts per million

PPTS pyridinium *p*-toluene sulfonate*i*-Pr *i*-propyl*n*-Pr *n*-propyl*i*-Pr₂NH diisopropylamine

Rf retardation factor

TBS *t*-butyldimethylsilyl

TFA trifluoroacetic acid

Tf trifluoromethanesulfonyl

THF tetrahydrofurane

TMS trimethylsilyl

TMSCl trimethylsilyl chloride

Ts *p*-toluenesulfonyl, tosylZ *zusammen*

7.1 General methods

7.1.1 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.²⁰¹ 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)
acetonitrile	calcium hydride
ethanol	sodium
methanol	magnesium

The syntheses of the following compounds were performed following published methods, and are therefore not described herein: propargylic alcohol **1** and propargylic bromide **144**,^{132f} ylide **24**,¹⁴² benzylazide,¹⁹⁷ the heterocycles **63a** and **64a**,^{164a} and the vinyl iodures,¹³³ (Figure 52).

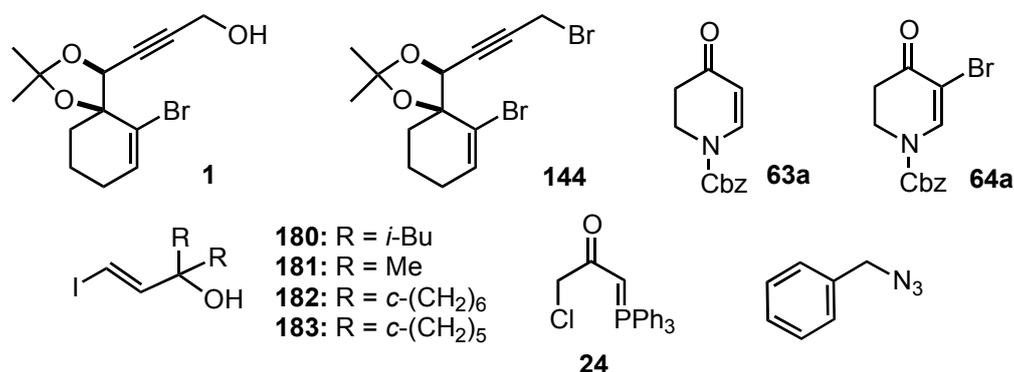


Figure 52

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.

7.1.2 Chromatography

Analytical thin layer chromatography (TLC) was carried out on Merck aluminium sheets silica gel 60 F₂₅₄. TLC spots were examined under UV light and revealed by sulphuric acid/anisaldehyde. The retardation 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 % NEt₃ in Et₂O treated silica gel was used to avoid decomposition due to the acidity of the silica gel.

7.1.3 Nuclear Magnetic Resonance

All NMR spectra were recorded in CDCl₃ on a Bruker 500MHz, Ultrashield+, Avance III BBFO+ probe spectrometer and a Bruker Avance III 400 MHz BBFO+ probe spectrometer for ¹H analyses and 100 MHz for ¹³C analyses, and a Bruker Avance 300 MHz dual probe spectrometer for some ¹H analyses. Proton chemical shifts are reported in ppm (δ), relatively to residual CHCl₃ (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 (CDCl₃, δ 77.16 ppm). ¹H and ¹³C NMR signals were assigned mostly on the basis of DEPT and 2D-NMR (COSY, HMBC, HMQC) experiments, and using increment tables.²⁰² The description of the NMR data was indicated in the following manner:

¹H NMR (field MHz, solvent) δ (ppm) = chemical shift (multiplicity, coupling constant, integration value, attribution).

¹³C NMR (field MHz, solvent) δ (ppm) = chemical shift (attribution).

7.1.4 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 Nicolet ATR 380 Diamant Spectrometer. The melting points of the solid compounds were measured with a Büchi B-450 device. These three analyses are indicated in the following manner:

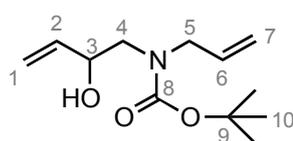
GCMS (ionization type): found mass [type of ion], or **HRMS** (ionization type): calculated for empirical formula [type of ion], found (Diff: in ppm). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = values of the significant peaks. **MP** = value in $^{\circ}\text{C}$.

7.2 Heterocyclic compounds with the heteroatom in position 5

7.2.1 « 5-aza » compounds via epoxide

Diene 17

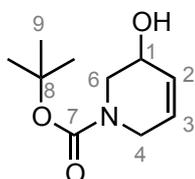
tert-butyl allyl(2-hydroxybut-3-en-1-yl)carbamate



$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3$
 MW = 227.30
 colorless oil
 36 %

In a 0.2-0.5 mL microwave vial was dissolved l'allylamine (0.32 mL, 4.34 mmol, 3.04 equiv.) and water (20.0 ml, 0.14 mmol, 0.08 mol%), followed by the addition of 3,4-epoxy-1-butene (115 mL, 1.43 mmol, 1.0 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap, the reaction mixture was irradiated in the microwave for 20 min at at 100 $^{\circ}\text{C}$ and then concentrated under vacuum. The crude intermediate product was dissolved in dioxane (1.90 mL), water (0.38 mL) and NaOH (1.53 mL, aqueous solution, $c = 1$ M), and Boc_2O (333 mg, 1.53 mmol, 1.07 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, then quenched with H_2O . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl , 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: pentane/ $\text{EtOAc} = 9/1$ to pentane/ $\text{EtOAc} = 5/5$) to afford two products: 142 mg (36 %) of **17** as a colorless oil and 32 mg (10 %) of its regioisomer.

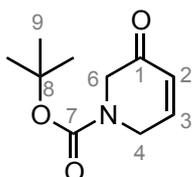
Rf = 0.14 (pentane/ $\text{EtOAc} = 7/3$). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.80 (m, 2 H, H-6 and H-2), 5.80 (m, 4 H, H-7 and H-1), 4.29 (bs, 1 H, H-3), 3.84 (bs, 2 H, H-5), 3.69 (bs, 2 H, H-4), 1.43 (s, 9 H, Boc). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.2 (C-8), 138.6 (C-6/C-2), 134.0 (C-6/C-2), 116.5 (C-7/C-1), 115.8 (C-7/C-1), 80.4 (C-9), 72.7 (C-3), 53.5 (C-5/C-4), 51.7 (C-5/C-4), 28.4 (C-10). The analytical values were consistent with the published data.

Pyridole **18***tert*-butyl 3-hydroxy-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate

$C_{10}H_{17}NO_3$
MW = 199.25
colorless oil
100 %

Diene **17** (80.0 mg, 3.49 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (2.0 mL) at room temperature and added to a solution of the Grubbs-I catalyst (11.5 mg, 0.01 mmol, 0.04 equiv.) in dry DCM (4.70 mL). The red reaction mixture was stirred for 14 h while turning to black, and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 9/1 to pentane/EtOAc = 5/5) to afford 69.5 mg (100 %) of the desired product **18** as a colorless oil.

Rf = 0.25 (pentane/EtOAc = 7/3). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.89 (m, 3 H, H-3 and H-4), 4.19 (bs, 1 H, H-2), 3.86 (m, 2 H, H-6), 3.52 (bd, 1 H, H-1), 2.30 (2 bs, 1 H, OH), 1.45 (s, 9 H, Boc). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.3 (C-7), 128.7 (C-3/C-2), 127.3 (C-3/C-2), 80.2 (C-8), 63.8 (C-1), 48.2 (C-6/C-4), 43.4 (C-6/C-4), 28.5 (C-9). The analytical values were consistent with the published data.

Pyridone **19a** via oxydation with PCC*tert*-butyl 3-oxo-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate

$C_{10}H_{15}NO_3$
Mol. Wt.: 197.23
yellow oil
60 %

PCC (84.4 mg, 0.39 mmol, 1.20 equiv.) and 350 mg of celite were placed in a two neck flask, which was evacuated and flushed with argon. Dry DCM (4.0 mL) was then added at room temperature. The alcohol **18** (65.0 mg, 3.26 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 1 mL dry DCM and added to the solution of the reagent. The reaction mixture turned from red-orange over brown to black, and was stirred for 5 h at room temperature. Another 0.20 equiv. of PCC were added. The reaction mixture was stirred for additional 2 h at room temperature, filtered through celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 7/3) to afford 38.6 mg (60 %) of the desired product **19a** as a yellow oil.

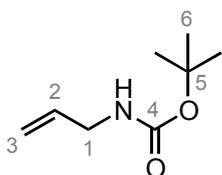
Rf = 0.35 (pentane/EtOAc = 7/3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.01 (bs, 1 H, H-3), 6.15 (d, 3J = 10.5 Hz, 1 H, H-2), 4.20 (s, 2 H, H-6/H-4), 4.09 (s, 2 H, H-6/H-4), 1.46 (s, 9 H, Boc). $^{13}\text{C NMR}$

(100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 193.4 (C-1), 154.3 (C-7), 147.3 (C-3/C-2), 127.6 (C-3/C-2), 81.2 (C-8), 52.2 (C-6/C-4), 42.8 (C-6/C-4), 28.4 (C-9). The analytical values were consistent with the published data.

7.2.2 « 5-aza » compounds via Wittig and RCM

Protected allylamine **26**

tert-butyl allylcarbamate



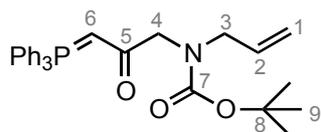
C₈H₁₅NO₂
Mol. Wt.: 157.21
white solid
97 %

Allylamine (1.0 g, 17.5 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (100 mL). At 0 °C, triethylamine (4.85 mL, 35.0 mmol, 2.0 equiv.) and Boc₂O (4.21 g, 19.3 mmol, 1.10 equiv.) were added and the mixture was stirred for 2 h, first at 0 °C and then at room temperature. The reaction mixture was then quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to pentane/Et₂O = 7/3) yielding 2.68 g (97 %) of the amine **26** as a white solid.

R_f = 0.39 (pentane/ Et₂O = 9/1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.85 (m, 1 H, H-2), 5.13 (m, 2 H, H-3), 4.58 (bs, 1 H, NH), 3.74 (s, 2 H, H-1), 1.45 (s, 9 H, Boc). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.9 (C-4), 135.1 (C-2), 115.8 (C-3), 79.5 (C-5), 43.3 (C-1), 28.6 (C-6). The analytical values were consistent with the published data.

Ylide **27**

tert-butyl allyl[2-oxo-3-(triphenylphosphoranylidene)propyl]carbamate



C₂₉H₃₂NO₃P
Mol. Wt.: 473.54
88 %

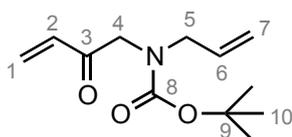
The amine **26** (536 mg, 3.41 mmol, 1.20 equiv.) was dissolved in dry THF (55 mL). At room temperature, *n*-BuLi (2.64 mL, 3.70 mmol, 1.30 equiv.) was added over 10 min using a syringe pump. The mixture was stirred for 5 min, and then ylide **24** (1.0 g, 2.84 mmol, 1.0 equiv.) was

added. The reaction mixture was stirred for 2 h and then quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and most of the solvent was removed under reduced pressure. To avoid polymerization, it was important to keep the product in solution with some residual DCM. Purification by flash chromatography over silica gel (elution: DCM to DCM/MeOH = 9/1) yielded 1.18 g (88 %) of **27**, kept as a DCM solution.

Rf = 0.20 (DCM/MeOH = 98/2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.60 (m, 15 H, PPh₃) 5.81 (m, 1 H, H-2), 5.13 (m, 2 H, H-1), 3.92 (m l, 5 H, H-6, H-4 and H-3), 1.43 (s, 9 H, Boc). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 189.4 (C-5), 156.0 (C-7), 134.1 (C-2), 133.2-126.6 (PPh₃), 116.0 (C-1), 79.5 (C-8), 54.4 (C-4/C-3), 50.4 (C-4/C-3), 48.4 (C-6), 28.6 (C-9). The analytical values were consistent with the published data.

Diene 28

tert-butyl allyl(2-oxobut-3-en-1-yl)carbamate



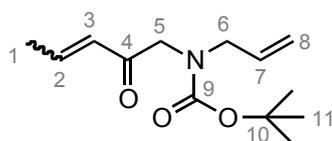
C₁₂H₁₉NO₃
Mol. Wt.: 225.28
100 %

Ylide **27** (533 mg, 1.13 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (113 mL). Formaldehyde (5.41 mL, 112 mmol, 100 equiv., 57 % in H₂O) was added at room temperature and the mixture was stirred for 5 min, then quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and most of the solvent was removed under reduced pressure. To avoid polymerization, it was important to keep the product in solution with some residual DCM. Purification by flash chromatography over silica gel (elution: DCM) yielding 267 mg (100 %) of **28**, kept as a DCM solution.

Rf = 0.57 (DCM/MeOH = 98/2). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.39 (m, 1 H, H-2), 6.28 (m, 1 H, H-1a), 5.81 (m, 1 H, H-1b), 5.74 (m, 1 H, H-6), 5.15-5.06 (m, 2 H, H-7), 4.20 and 4.06 (2 s, 2 H, H-4, rotamers), 3.93 and 3.85 (2 bd, 2 H, H-5, rotamers), 1.47 and 1.39 (2 s, 9 H, Boc, rotamers). The analytical values were consistent with the published data.

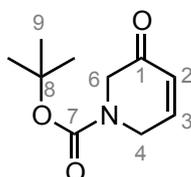
Diene 29

Ylide **27** (292 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (40.0 mL). Freshly distilled acetaldehyde (0.35 mL, 6.17 mmol, 100 equiv.) was added at room temperature and the mixture was stirred for 48 h, then most of the solvent was removed under reduced pressure. To avoid polymerization, it was important to keep the product in solution with some residual DCM. Purification by flash chromatography over silica gel (elution: DCM to DCM/MeOH = 99/1) yielding 43.9 mg (43 %) of **29**, kept as a DCM solution.

tert-butyl allyl[(3*E*)-2-oxopent-3-en-1-yl]carbamate

$C_{13}H_{21}NO_3$
Mol. Wt.: 239.31
43 %

R_f = 0.54 (DCM/MeOH = 98/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.91 (m, 1 H, H-2), 6.15 (m, 1 H, H-3), 5.75 (m, 1 H, H-7), 5.11 (m, 2 H, H-8), 4.14 and 4.00 (2 s, 2 H, H-5, rotamers), 3.86 (m, 2 H, H-6), 1.90 (bs, 3 H, H-1), 1.47 and 1.39 (2 s, 9 H, Boc, rotamers). The analytical values were consistent with the published data.

Pyridinone **19a** via RCM

$C_{10}H_{15}NO_3$
Mol. Wt.: 197.23
yellow oil
97 %

Diene **28** (146.0 mg, 0.65 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (130 mL) at room temperature. Grubbs-II catalyst (13.8 mg, 0.02 mmol, 0.025 equiv.) was added to this solution. The red reaction mixture was stirred for 2 h at reflux, then filtered through celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 7/3) to afford 124 mg (97 %) of the desired product **19a** as a yellow oil.

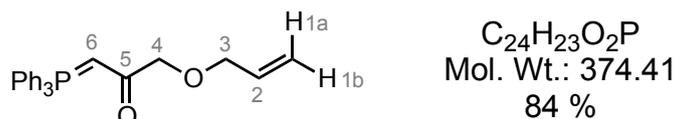
Alternative method: diene **29** (58.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (48 mL) at room temperature. Grubbs-II catalyst (10.0 mg, 0.01 mmol, 0.025 equiv.) was added to this solution. The red reaction mixture was stirred for 24 h at reflux, then another portion of the Grubbs-II catalyst (20.0 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.) was added. After 48 h stirring, another 0.05 equiv. of the catalyst were added. Finally, the mixture was filtered through celite after 50 h stirring at room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 7/3) to afford 30.0 mg (63 %) of the desired product **19a** (analytical data see page 200.)

7.2.3 « 5-oxo » compounds via Wittig and RCMYlure **31**

Allylalcohol (0.27 mL, 4.03 mmol, 1.42 equiv.) was dissolved in 2 mL dry THF and added dropwise to a slurry of NaH (388 mg, 16.2 mmol, 5.70 equiv.) in dry THF (6.0 mL). After 30 min stirring at

room temperature, the ylide **24** (1.0 g, 2.84 mmol, 1.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 14 h and then quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and most of the solvent was removed under reduced pressure. To avoid polymerization, it was important to keep the product in solution with some residual DCM. Purification by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 99/1 to DCM/MeOH = 9/1) yielded 897 mg (84 %) of **31**, kept as a DCM solution.

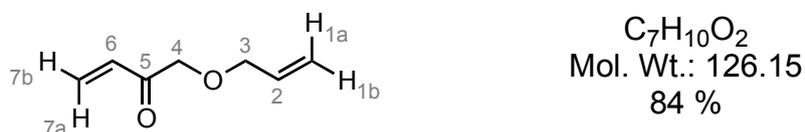
1-(allyloxy)-3-(triphenylphosphoranylidene)acetone



R_f = 0.38 (pentane/EtOAc = 9/1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.50 (m, 15 H, PPh₃) 5.97 (m, 1 H, H-2), 5.31 (dd, ³J = 17.3 Hz, ²J = 1.8 Hz, 1 H, H-1a), 5.18 (dd, ³J = 10.2 Hz, ²J = 1.4 Hz, 1 H, H-1b), 4.13 (m, 3 H, H-6 and H-3), 3.98 (s, 2 H, H-4). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 189.8 (C-5), 135.0 (C-2), 133.2-126.5 (PPh₃), 116.9 (C-1), 75.0 (C-4/C-3), 72.2 (C-4/C-3), 49.6 (C-6). The analytical values were consistent with the published data.

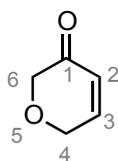
Diene **32**

1-(allyloxy)but-3-en-2-one



Ylide **31** (610 mg, 1.63 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (163 mL). Formaldehyde (13.0 mL, 163 mmol, 100 equiv., 57 % in H₂O) was added at room temperature and the mixture was stirred for 5 min, then quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and most of the solvent was removed under reduced pressure. To avoid polymerization, it was important to keep the product in solution with some residual DCM. Purification by flash chromatography over silica gel (elution: DCM) yielded 173 mg (84 %) of **32**, kept as a DCM solution.

R_f = 0.58 (DCM/MeOH = 98/2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.55 (dd, ³J = 17.5 Hz, ³J = 10.4 Hz, 1 H, H-6), 6.34 (dd, ³J = 17.5 Hz, ²J = 1.50 Hz, 1 H, H-7a), 5.89 (m, 1 H, H-2), 5.83 (dd, ³J = 10.4 Hz, ²J = 1.50 Hz, 1 H, H-7b), 5.27 (m, 2 H, H-1), 4.26 (s, 2 H, H-4), 4.07 (d, ³J = 5.80 Hz, 2 H, H-3). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 197.4 (C-5), 133.2 (C-7/C-1), 132.6 (C-7/C-1), 129.3 (C-6/C-2), 118.2 (C-6/C-2), 74.0 (C-4/C-3), 72.5 (C-4/C-3). The analytical values were consistent with the published data.

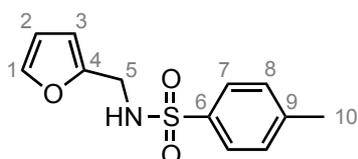
Pyranone **21**2*H*-pyran-3(6*H*)-one

C₅H₆O₂
Mol. Wt.: 98.10
yellow oil
90 %

Diene **32** (156.0 mg, 1.23 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (307 mL) at room temperature. Grubbs-II catalyst (26.2 mg, 0.03 mmol, 2.50 mol%) was added to this solution. The red reaction mixture was stirred for 2 h at reflux, then filtered through celite and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM to DCM/MeOH = 9/1) to afford 108 mg (90 %) of the desired product **21** as a yellow oil.

R_f = 0.50 (DCM/MeOH = 98/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.11 (dt, ³J = 10.2 Hz, 1 H, H-3), 6.18 (d, ³J = 10.2 Hz, 1 H, H-2), 4.37 (s, 2 H, H-6/H-4), 4.18 (s, 2 H, H-6/H-4). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 194.5 (C-1), 148.3 (C-3/C-2), 127.0 (C-3/C-2), 72.4 (C-6/C-4), 64.7 (C-6/C-4). The analytical values were consistent with the published data.

7.2.4 « 5-aza » compounds via rearrangement

Ts protected furfuryl amine **34b***N*-(2-furylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide

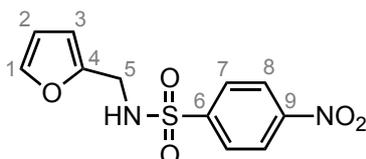
C₁₂H₁₃NO₃S
Mol. Wt.: 251.30
white solid
93 %

Furfurylamine (0.48 mL, 5.15 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (17.0 mL). At 0 °C, first Et₃N (0.86 mL, 6.18 mmol, 1.20 equiv.) then TsCl (1.08 g, 5.67 mmol, 1.10 equiv.) were added and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction mixture was then quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 99/1 to DCM/MeOH = 9/1) yielding 1.32 g (93 %) of **34b** as a white solid.

R_f = 0.41 (DCM/MeOH = 98/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.71 (d, ³J = 8.30 Hz, 2 H, H-7), 7.29 (m, 3 H, H-8 and H-1), 6.20 (m, 1 H, H-2), 6.08 (d, ³J = 3.20 Hz, 1 H, H-3), 4.91 (bs, 1 H,

NH), 4.18 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 2 H, H-5), 1.45 (s, 3 H, H-10). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 149.7 (C-9/C-6/C-4), 143.6 (C-9/C-6/C-4), 142.6 (C-1), 137.0 (C-9/C-6/C-4), 129.8 (C-8), 127.3 (C-7), 110.5 (C-3/C-2), 108.3 (C-3/C-2), 40.3 (C-5), 21.7 (C-10). **GCMS** (EI, negative ion): 250.0 $[\text{M}-\text{H}^-]$.

Ns protected furfuryl amine 34c

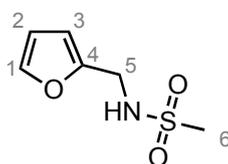
N-(2-furylmethyl)-4-nitrobenzenesulfonamide

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$
Mol. Wt.: 282.27
white solid
100 %

Furfurylamine (0.19 mL, 2.06 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (7.0 mL). At 0 °C, first Et_3N (0.34 mL, 2.47 mmol, 1.20 equiv.) then NsCl (597 mg, 2.68 mmol, 1.3 equiv.) were added. The mixture was stirred for 21 h at room temperature and then quenched with H_2O . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with H_2O and brine, 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: DCM) to afford 582 mg (100 %) of **34c** as a white solid.

Rf = 0.46 (DCM/MeOH = 98/2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.27 (d, $^3J = 8.90$ Hz, 2 H, H-8), 7.95 (d, $^3J = 8.90$ Hz, 2 H, H-7), 7.16 (s, 1 H, H-1), 6.18 (m, 1 H, H-2), 6.10 (d, $^3J = 3.30$ Hz, 1 H, H-3), 5.05 (bs, 1 H, NH), 4.29 (d, $^3J = 5.80$ Hz, 2 H, H-5). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 149.7 (C-9/C-6/C-4), 148.9 (C-9/C-6/C-4), 146.2 (C-9/C-6/C-4), 142.9 (C-1), 128.4 (C-7), 124.3 (C-8), 110.6 (C-3/C-2), 109.0 (C-3/C-2), 40.3 (C-5). **GCMS** (CI- NH_4 , negative ion): 282.2 $[\text{M}^-]$.

Ms protected furfuryl amine 34d

N-(2-furylmethyl)methanesulfonamide

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$
Mol. Wt.: 175.21
white solid
100 %

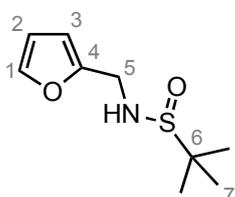
Furfurylamine (0.19 mL, 2.06 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (17.0 mL). At 0 °C, first Et_3N (0.34 mL, 2.47 mmol, 1.20 equiv.) then MsCl (0.18 mL, 2.27 mmol, 1.10 equiv.) were added and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction mixture was then quenched with H_2O . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with H_2O and brine, 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: DCM/MeOH = 99/1 to DCM/MeOH = 9/1) yielding 361 mg (100 %) of **34d** as a white solid.

Rf = 0.34 (DCM/MeOH = 98/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.40 (s, 1 H, H-1), 6.33 (m, 2 H, H-2 and H-3), 4.91 (bs, 1 H, NH), 4.32 (d, ³J = 6.0 Hz, 2 H, H-5), 2.84 (s, 3 H, H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.2 (C-4), 142.9 (C-1), 110.7 (C-3/C-2), 108.7 (C-3/C-2), 41.2 (C-6), 40.0 (C-5).

t*-BuSO Protected furfuryl amine **34e*

N-(2-furylmethyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide



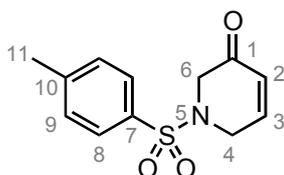
C₉H₁₅NO₂S
Mol. Wt.: 201.29
yellow oil
100 %

Furfurylamine (0.69 mL, 7.47 mmol, 1.05 equiv.) was dissolved in dry DCM (37.0 mL). At 0 °C, first Et₃N (2.90 mL, 20.6 mmol, 2.90 equiv.) then *t*-BuSOCl (0.88 mL, 7.11 mmol, 1.0 equiv.) were added and the mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then 2 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with H₂O and brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 6/4 to pentane/EtOAc = 2/8) to afford 1.46 g (100 %) of **34e** as a yellow oil.

Rf = 0.26 (pentane/EtOAc = 6/4). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.37 (s, 1 H, H-1), 6.32 (m, 1 H, H-2), 6.26 (d, ³J = 3.20 Hz, 1 H, H-3), 4.28 (m, 2 H, H-5), 3.47 (bs, 1 H, NH), (s, 9 H, H-7). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.2 (C-4), 142.6 (C-1), 110.5 (C-3/C-2), 108.0 (C-3/C-2), 56.1 (C-6), 42.4 (C-5), 22.7 (C-7). **GCMS** (CI-NH₄, positive ion): 202.1 [MH⁺]. The analytical values were consistent with the published data.

Pyridinone **19b**

1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-one



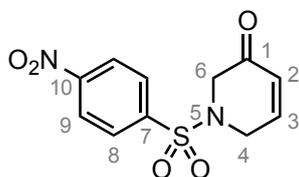
C₁₂H₁₃NO₃S
Mol. Wt.: 251.30
white solid
50 %

Furfurylamine **34b** (200 mg, 0.80 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (5.0 mL). *m*-CPBA (604 mg, 1.75 mmol, 2.25 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 2.5 h at room temperature, then again cooled to 0 °C. Et₃SiH (0.22 mL, 1.35 mmol, 1.70 equiv.) was added, and 30 min later BF₃·Et₂O (0.14 mL, 1.11 mmol, 1.40 equiv.). The reaction mixture was stirred for 5 min at 0 °C and then quenched with a 1/1 mixture of saturated aqueous solutions of NaHSO₃ and NaHCO₃. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 6/4 to pentane/EtOAc = 2/8) to afford 102 mg (50 %) of **19b** as a white solid.

R_f = 0.38 (DCM/MeOH = 98/2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.66 and 7.33 (dd, système AB, 4 H, C-9 and C-8), 6.92 (dt, ³J = 10.2 Hz, ³J = 3.60 Hz, 1 H, H-3), 6.06 (dt, ³J = 10.2 Hz, ⁴J = 2.30 Hz, 1 H, H-2), 3.96 (bs, 2 H, H-4), 3.79 (s, 2 H, H-6), 2.42 (s, 3 H, H-11). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.2 (C-1), 145.0 (C-9), 144.6 (C-3), 133.0 (C-10), 130.2 (C-8), 128.1 (C-7), 127.8 (C-2), 52.9 (C-6/C-4), 44.6 (C-6/C-4), 21.7 (C-11). LCMS (positive ion): 252.1 [MH⁺].

Pyridinone **19c**

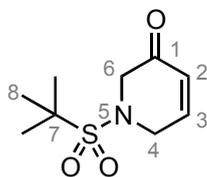
1-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-one



C₁₁H₁₀N₂O₅S
Mol. Wt.: 282.27
yellow solid
87 %

Furfurylamine **34c** (292 mg, 1.04 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (15.0 mL). *m*-CPBA (574 mg, 2.33 mmol, 2.25 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was stirred for 2.5 h at room temperature, then diluted with DCM. The organic phase was washed with a saturated aqueous solutions of NaHCO₃, H₂O, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was reduced, but not completely removed. The crude product was dissolved in dry DCM (7.0 mL) and cooled to 0 °C. Et₃SiH (0.17 mL, 1.04 mmol, 1.005 equiv.) and BF₃·Et₂O (0.13 mL, 1.04 mmol, 1.0 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred for 10 min at 0 °C and then quenched with a 1/1 mixture of saturated aqueous solutions of NaHSO₃ and NaHCO₃. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The product, 253 mg (87 %) of **19c**, was obtained as a yellow solid and further purification was not necessary.

R_f = 0.38 (DCM/MeOH = 98/2). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.18 and 7.79 (dd, système AB, 4 H, C-9 and C-8), 6.93 (dt, ³J = 10.3 Hz, ³J = 3.60 Hz, 1 H, H-3), 6.06 (dt, ³J = 10.3 Hz, ⁴J = 2.20 Hz, 1 H, H-2), 4.09 (bs, 2 H, H-4), 3.90 (s, 2 H, H-6). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 190.1 (C-1), 144.4 (C-3), 142.6 (C-9), 128.9 (C-7), 128.6 (C-10), 128.4 (C-2), 124.9 (C-8), 52.7 (C-6/C-4), 44.6 (C-6/C-4).

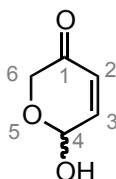
Pyridinone **19e**1-(*tert*-butylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3(2*H*)-one

C₉H₁₅NO₃S
Mol. Wt.: 217.29
yellow solid
71 %

Furfurylamine **34e** (360 mg, 1.79 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (15.0 mL). *m*-CPBA (992 mg, 4.02 mmol, 2.25 equiv.) was added. The mixture was stirred for 3 h at room temperature, then diluted with DCM. The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, H₂O, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was reduced, but not completely removed. The crude product was dissolved in dry DCM (7.0 mL) and cooled to 0 °C. Et₃SiH (0.29 mL, 1.80 mmol, 1.005 equiv.) and BF₃·Et₂O (0.23 mL, 1.79 mmol, 1.0 equiv.) were added.. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then quenched with a 1/1 mixture of saturated aqueous solutions of NaHSO₃ and NaHCO₃. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was diluted in EtOAc and pentane was added, until a precipitation was observed. The crystals were filtered and the process was repeated two times. 278 mg (71 %) of **19e** were obtained as a yellow solid.

R_f = 0.30 (pentane/EtOAc = 7/3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.92 (dt, ³J = 10.2 Hz, ³J = 3.60 Hz, 1 H, H-3), 6.06 (dt, ³J = 10.2 Hz, ⁴J = 2.07 Hz, 1 H, H-2), 4.20 (s, 2 H, H-4), 4.04 (s, 2 H, H-6), 1.37 (s, 9 H, H-8). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 192.3 (C-1), 146.5 (C-3), 128.5 (C-2), 62.2 (C-7), 54.6 (C-6/C-4), 46.3 (C-6/C-4), 24.5 (C-8). GCMS (CI, negative ion): 217.1 [M⁻].

7.2.5 « 5-oxo » compounds via rearrangement

Pyranone **36**6-hydroxy-2*H*-pyran-3(6*H*)-one

C₅H₆O₃
Mol. Wt.: 114.10
white solid
96 %

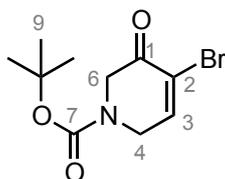
Furfuryl alcohol **35** (0.44 mL, 5.10 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (25.0 mL). *m*-CPBA (1.32 g, 7.65 mmol, 1.50 equiv.) was added in small portions. The mixture was stirred for 2 d at room temperature; a white precipitate was formed and then filtered. The solvent was reduced until a white solid precipitated again. After its filtration, the solvent was removed under reduced pressure from the remaining solution. The residual product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 7/3 to pentane/Et₂O = 5/5) to afford 559 mg (96 %) of **36** as a white solid.

Rf = 0.12 (pentane/Et₂O = 7/3). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.93 (dd, ³J = 10.5 Hz, ³J = 3.0 Hz, 1 H, H-3), 6.14 (d, ³J = 10.5 Hz, 1 H, H-2), 5.61 (d, ³J = 3.0 Hz, 1 H, H-4), 4.33 (dd, système AB, 2 H, C-6). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 195.3 (C-1), 146.5 (C-3), 127.8 (C-2), 88.3 (C-6), 66.7 (C-4). The analytical values were consistent with the published data.

7.2.6 Bromination

Bromo-pyridinone **43a**

tert-butyl 4-bromo-3-oxo-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



C₁₀H₁₄BrNO₃
Mol. Wt.: 276.13
white solid
18 %

The pyridone **19a** (70.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (3.50 mL) at 0 °C. Bromine (0.02 mL, 0.39 mmol, 1.10 equiv.) was dissolved in dry DCM (1.20 mL) and dropwise added to the enone solution. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then Et₃N (0.06 mL, 0.43 mmol, 1.20 equiv.) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred for 5 h at 0 °C and then diluted with DCM. The organic phase was washed two times with H₂O and with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM) yielding 18 mg (18 %) of **43a** as a white solid.

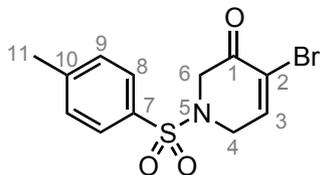
Rf = 0.48 (DCM/MeOH = 98/2). **NMR ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.42 (bs, 1 H, H-3), 4.29 (m, 4 H, H-6 and H-4), 1.47 (s, 9 H, Boc). **GCMS** (EI): 275.2 and 277.3 [M·].

Bromo-pyridinone **43b**

The pyridone **19b** (36 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (1.20 mL) at 0 °C. Bromine (7.70 μL, 0.15 mmol, 1.05 equiv.) was also dissolved in dry DCM (0.50 mL) and dropwise added to the enone solution. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then Et₃N (0.02 mL, 0.16 mmol, 1.10 equiv.) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred for 5 h at 0 °C and then diluted with DCM. The organic phase was washed two times with H₂O and with brine, dried

over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM to DCM/MeOH = 98/2) yielding 21 mg (45 %) of **43b** as a white solid, along with 10 mg of **19b**.

4-bromo-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one

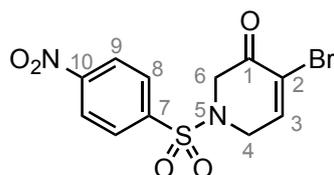


$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3\text{S}$
Mol. Wt.: 330.20
white solid
45 %

Rf = 0.60 (DCM/MeOH = 98/2). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.66 and 7.35 (dd, AB system, 4 H, C-9 and C-8), 7.25 (bs, 1 H, H-3), 4.05 (d, $^3J = 3.80$ Hz, 2 H, H-4), 4.02 (s, 2 H, H-6), 2.44 (s, 3 H, H-11). **GCMS** (CI, negative ion): 329.2 and 231.3 [M $^-$].

Bromo-pyridinone **43c**

4-bromo-1-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one



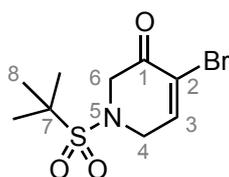
$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$
Mol. Wt.: 361.17
yellow solid
37 %

To a solution of pyridone **19c** (100 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (3.50 mL) at room temperature was added NBS (63.0 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) and pyridinium-*N*-oxide (50.5 mg, 0.53 mmol, 1.50 equiv.). The reaction mixture was stirred for 4 d. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et $_2$ O = 8/2 to pentane/Et $_2$ O = 6/4) to afford 47 mg (37 %) of **43c** as a yellow solid.

Rf = 0.36 (pentane/Et $_2$ O = 8/2). **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.18 and 7.79 (dd, système AB, 4 H, C-9 and C-8), 6.93 (t, $^3J = 3.60$ Hz, 1 H, H-3), 4.09 (bs, 2 H, H-4), 3.90 (s, 2 H, H-6).

Bromo-pyridinone **43e**

4-bromo-1-(*tert*-butylsulfonyl)-1,6-dihydropyridin-3(2H)-one



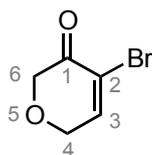
$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{BrNO}_3\text{S}$
Mol. Wt.: 296.18
orange solid
48 %

The pyridone **19e** (100 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (2.90 mL) at 0 °C. Pyridine (0.07 mL, 0.92 mmol, 2.0 equiv.) and pyridinium bromide perbromide (352 mg, 1.10 mmol, 2.40 equiv.) were added. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C, 7 h at room temperature and then diluted with DCM. The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 6/4) yielding 65.0 mg (48 %) of **43e** as orange solid.

Rf = 0.54 (pentane/EtOAc = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.45 (t, ³J = 3.80 Hz, 1 H, H-3), 4.23 (d, ³J = 3.80 Hz, 2 H, H-4), 4.19 (s, 2 H, H-6), 1.35 (s, 9 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 185.1 (C-1), 147.1 (C-3), 122.1 (C-2), 62.3 (C-7), 54.8 (C-6/C-4), 48.3 (C-6/C-4), 24.5 (C-8). **GCSM** (CI, positive ion): 313.1 and 315.1 [M+NH₄⁺]. The analytical values were consistent with the published data.

Bromo-pyranone **44**

4-bromo-2H-pyran-3(6H)-one



C₅H₅BrO₂
Mol. Wt.: 177.00
brown oil
44 %

The pyranone **21** (108 mg, 1.10 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (11.0 mL) at 0 °C. Bromine (0.06 mL, 1.21 mmol, 1.10 equiv.) was also dissolved in dry DCM (4.0 mL) and dropwise added to the enone solution. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then Et₃N (0.18 mL, 1.32 mmol, 1.20 equiv.) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred for 2.5 h at room temperature and then diluted with DCM. The organic phase was washed two times with H₂O and with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual black oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM to DCM/MeOH = 98/2) yielding 85 mg (44 %) of **44** as brown oil.

Rf = 0.51 (DCM/MeOH = 98/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.47 (t, ³J = 3.30 Hz, 1 H, H-3), 4.41 (d, ³J = 3.30 Hz, 2 H, H-4), 4.32 (s, 2 H, H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 187.12 (C-1), 148.7 (C-3), 120.2 (C-2), 72.7 (C-6/C-4), 66.8 (C-6/C-4).

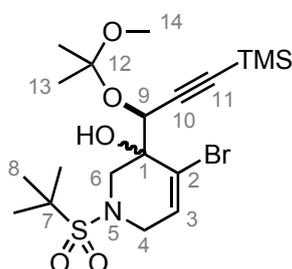
7.2.7 Addition of the propargylic alcohol **39**

Mono-protected diols **45e**

To a solution of propargylic alcohol **39** (124 mg, 0.62 mmol, 1.30 equiv.) in dry THF (1.50 mL) at -78 °C was dropwise added *n*-BuLi (0.43 mL, 0.65 mmol, 1.36 equiv., 1.49 M in hexane). The

colorless solution turned orange, and the reaction mixture was stirred for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then was prepared a solution of bromopyridone **43e** (141 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (1.0 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the solution of the lithiated compound was added quickly. The reaction mixture was stirred for 30 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1 h at room temperature. The reaction was quenched with a saturated, aqueous solution of NaHCO_3 , the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . 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/ EtOAc = 95/5 to pentane/ EtOAc = 6/4) to afford 72 mg (31 %) of **45e** as a colorless oil, the mixture of both diastereomers.

4-bromo-1-(*tert*-butylsulfonyl)-3-[1-(1-methoxy-1-methylethoxy)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-ol



$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{BrNO}_5\text{SSi}$
Mol. Wt.: 496.53
colorless oil
31 %

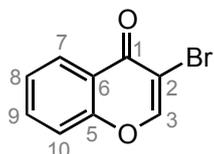
R_f = 0.77 (pentane/ EtOAc = 8/2). **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.32 (m, 1 H, H-3), 4.74 and 4.63 (2 s, 1 H, 2 x H-9), 3.85 (m, 4 H, H-6 and H-4), 3.29 and 3.24 (2 s, 3 H, 2 x H-14), 1.44 and 1.40 (2 s, 9 H, 2 x H-8), 0.16 and 0.12 (2 s, 9 H, 2 dia du TMS). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 131.3 and 130.4 (2 x C-3), 102.7 and 102.4 (2 x C-2), 102.1 (C-10), 92.1 (C-11), 74.8 (C-1), 72.9 (C-12), 67.7 and 66.4 (2 x C-9), 62.0 and 61.9 (2 x C-7), 53.0 and 52.9 (2 x C-6/C-4), 50.2 and 49.9 (2 x C-14), 48.3 and 48.0 (2 x C-6/C-4), 25.0 (C-13), 24.6 (C-8), -0.2 (3 C, TMS). **IR** ν (cm^{-1}) = 3475, 2958, 1646, 1457, 1372, 1312, 1249, 1201, 1120, 1077, 1036, 996, 936, 840, 760, 708, 510. **GCMS** (CI- NH_3 , positive ion): 513.3 and 515.3 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

7.3 Heterocyclic compounds with the heteroatom in position 4

7.3.1 Following the propargylic alcohol strategy

7.3.1.1 « 4-oxo » compounds

Bromochromone **51**

3-bromo-4*H*-chromen-4-one

$C_9H_5BrO_2$
Mol. Wt.: 225.04
white solid
91 %

Via dibromation/debromation

To a solution of chromone (1.0 g, 6.84 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (10.0 mL) at 0 °C was slowly added a solution of Br₂ (0.37 mL, 7.18 mmol, 1.05 equiv.) in dry DCM (7.0 mL). The colorless solution turned orange, and the reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C. Et₃N (1.62 mL, 11.6 mmol, 1.70 equiv.) was then added. After stirring for another 2 h at 0 °C, the reaction was quenched with HCl (aqueous solution, 3 %). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 8/2) to afford 1.14 g (74 %) of **51** as a white solid. 247 mg (25 %) of the starting material were recovered.

Via NBS

To a solution of chromone (2.0 g, 13.7 mmol, 1.0 equiv.) in dry MeCN (137 mL) at room temperature was added NBS (3.65 g, 20.5 mmol, 1.50 equiv.) and pyridinium-*N*-oxide (1.85 g, 20.5 mmol, 1.50 equiv.). The reaction mixture was stirred for 2 d. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 8/2 to pentane/Et₂O = 6/4) to afford 2.79 g (91 %) of **51** as a white solid.

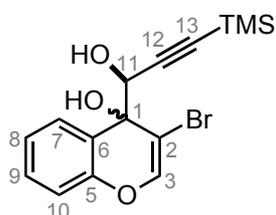
Rf = 0.32 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.22 (m, 2 H, H-7 and H-9), 7.70 (m, 1 H, H-3), 7.45 (m, 2 H, H-8 and H-10). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.3 (C-1), 156.2 (C-5), 153.9 (C-3), 134.3 (C-9), 126.5 (C-7), 126.0 (C-8), 123.2 (C-6), 118.3 (C-10), 110.8 (C-2). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3072, 1647, 1610, 1561, 1462, 1365, 1346, 1310, 1213, 1110, 1072, 873, 840, 758, 690, 622, 518. **GCMS** (Cl-NH₄, positive ion): 225.03 and 227.05 [M+H⁺]. **MP** = 78 °C.

Free diols **53a** and **53b**

To a solution of propargylic alcohol **39** (1.35 g, 6.74 mmol, 1.5 equiv.) in dry THF (5.0 mL) at -78 °C was dropwise added *n*-BuLi (4.95 mL, 7.18 mmol, 1.60 equiv., 1.45 M in hexane). The colorless solution turned red, and the reaction mixture was stirred for 2 h at -78 °C. Then was

added solution of bromocyclohexenone **51** (1.01 g, 4.49 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (5.0 mL), the reaction mixture was stirred for 3 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 1 h at room temperature. The reaction was quenched with a saturated, aqueous solution of NaHCO_3 , the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2x) and EtOAc. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. A part of the crude product **52** (1.46 g) was diluted in MeOH (6.08). At $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, PPTS (76.0 mg, 0.30 mmol, 0.10 equiv.) was added and the reaction was quenched with a saturated, aqueous solution of NaHCO_3 after 5 min. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O and EtOAc. 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 = 9/1 to pentane/ Et_2O = 6/4) to afford both diastereomers: 510 mg (48 %) of **53a** and 366 mg (34 %) of **53b** as brown oils (global yield 82 %).

(4*S**)-3-bromo-4-[(1*S**)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-4*H*-chromen-4-ol



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrO}_3\text{Si}$
Mol. Wt.: 353.28
yellow solid
82 %

53a: *R_f* = 0.21 (pentane/ Et_2O = 8/2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.77 (m, 1 H, H_{arom}), 7.34-6.99 (m, 4 H, H_{arom} and H-3), 4.54 (d, $^3J = 8.40$ Hz, 1 H, H-11), 3.61 (m, 1 H, OH), 2.29 (m, 1 H, OH), 0.13 (s, 9 H, TMS). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150.5 (C-5), 141.8 (C-3), 129.7 (C-9), 127.8 (C-8), 124.2 (C-7), 120.9 (C-6), 116.0 (C-10), 103.5 (C-12/C-13), 101.7 (C-2), 93.7 (C-12/C-13), 71.3 (C-1), 71.0 (C-11), 0.4 (TMS). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3417, 2959, 2330, 1647, 1612, 1582, 1483, 1455, 1317, 1249, 1224, 1085, 1061, 1008, 958, 839, 757, 730, 649, 609, 530, 409. **GCMS** (CI- NH_4 , positive ion): 370.04 and 372.05 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

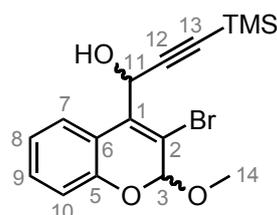
53b: *R_f* = 0.08 (pentane/ Et_2O = 8/2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.69 (m, 1 H, H_{arom}), 7.35-7.00 (m, 4 H, H_{arom} and H-3), 4.71 (d, $^3J = 7.60$ Hz, 1 H, H-11), 3.48 (m, 1 H, OH), 2.64 (m, 1 H, OH), 0.02 (s, 9 H, TMS). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150.1 (C-5), 142.3 (C-3), 129.5 (C-9), 127.8 (C-8), 124.3 (C-7), 120.9 (C-6), 115.9 (C-10), 103.9 (C-12/C-13), 101.2 (C-2), 93.1 (C-12/C-13), 71.5 (C-1), 68.9 (C-11), 0.5 (TMS). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3376, 2959, 2182, 1650, 1613, 1581, 1483, 1455, 1282, 1249, 1227, 1062, 967, 814, 758, 646, 613, 526, 424. **GCMS** (CI- NH_4 , positive ion): 370.04 and 372.05 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

Products of Ferrier's rearrangement **54** and **58**

To a solution of the diol **53a** (124 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.) in dry acetone (2.50 mL) at room temperature was added 2,2-dimethoxypropane (1.09 mL, 8.77 mmol, 25.0 equiv.) and APTS (6.70 mg, 0.04 mmol, 0.10 equiv.). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, until the TLC showed no longer the starting material, but three new spots. The reaction was

quenched with a saturated, aqueous solution of NaHCO_3 , the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . 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 = 95/5 to pentane/ Et_2O = 9/1) to afford three fractions: 52 mg (34 %) of a mixture of four diastereomers of **58** as a colorless oil, and 29 mg plus 35 mg (45 %) of different diastereomers of **54** as yellow oils.

1-(3-bromo-2-methoxy-2*H*-chromen-4-yl)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol **54**

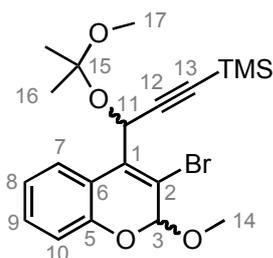


$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrO}_3\text{Si}$
Mol. Wt.: 367.31
colorless oil
45 %

Rf₁ = 0.49 (pentane/ Et_2O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.11 (m, 1 H, H-8), 7.26 (m, 1 H, H-9), 7.05 (m, 2 H, H-7 and H-10), 5.92 (d, 3J = 4.80 Hz, 1 H, H-11), 5.58 (s, 1 H, H-3), 3.50 (s, 3 H, H-14), 2.36 (d, 3J = 4.80 Hz, 1 H, OH), 0.19 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150.8 (C-5), 133.6 (C-1), 129.8 (C-9), 125.9 (C-8), 121.9 (C-7), 118.6 (C-6), 117.5 (C-10), 113.9 (C-2), 102.7 (C-12/C-13), 100.8 (C-3), 92.9 (C-12/C-13), 63.0 (C-11), 56.0 (C-14), -0.2 (TMS). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3442, 2959, 2360, 2175, 1626, 1604, 1487, 1453, 1250, 1221, 1119, 1039, 966, 842, 704, 571, 429. **GCMS** (EI): 366.13 and 368.14 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

Rf₂ = 0.36 (pentane/ Et_2O = 8/2). **¹H NMR** showed a mixture of different diastereomers.

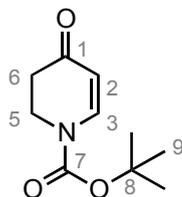
[3-(3-bromo-2-methoxy-2*H*-chromen-4-yl)-3-(1-methoxy-1-methylethoxy)prop-1-yn-1-yl](trimethyl)silane **58**



$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BrO}_4\text{Si}$
Mol. Wt.: 439.42
yellow oil
34 %

Rf = 0.64 (pentane/ Et_2O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.10 (m, 1 H, H-8), 7.26 (m, 1 H, H-9), 7.02 (m, 2 H, H-7 and H-10), 5.86 (d, 5J = 2.40 Hz, 1 H, H-11), 5.59 (m, 1 H, H-3), 3.48 (m, 3 H, H-14), 3.25, 3.19 and 3.17 (s, 3 H, H-17), 1.53, 1.43, 1.33 and 1.23 (s, 6 H, H-16), 0.18, 0.14, 0.09 and 0.05 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = complex mixture of the different diastereomers. **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3448, 2958, 2146, 1637, 1579, 1484, 1456, 1330, 1281, 1248, 1218, 1181, 1151, 1056, 941, 840, 759, 697, 651, 522, 416. **GCMS** (EI, 4 diastereomers): 438.15 and 440.17 [M^+].

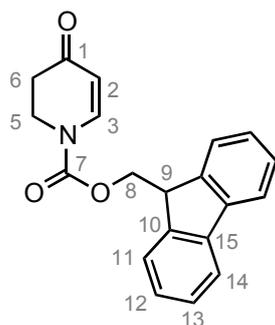
7.3.1.2 « 4-aza » compounds

Heterocycle **63b***tert*-butyl 4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate

$C_{10}H_{15}NO_3$
 Mol. Wt.: 197.23
 white solid
 30%

To a solution of *p*-methoxypyridine (0.20 mL, 1.97 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (4.0 mL) at -78 °C was added NaBH₄ (80.0 mg, 2.13 mmol, 1.08 equiv.). The reaction mixture was stirred for 15 min, then was slowly added a solution of Boc₂O (473 mg, 2.17 mmol, 1.10 equiv) in dry Et₂O (2.20 mL). After stirring for another 1 h at -78 °C, the reaction was quenched with citric acid. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 7/3 to pentane/EtOAc = 6/4) to afford 115 mg (30 %) of product **63b** as a white solid.

R_f = 0.26 (pentane/EtOAc = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.79 (bs, 1 H, H-3), 5.20 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, H-2), 3.94 (t, ³J = 7.60 Hz, 2 H, H-5/H-6), 2.52 (t, ³J = 7.60 Hz, 2 H, H-5/H-6), 1.51 (s, 9 H, H-9). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 193.6 (C-1), 151.4 (C-7), 144.1 (C-3), 106.8 (C-2), 83.5 (C-8), 42.4 (C-5), 35.8 (C-6), 28.1 (C-9). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2978, 2932, 1718, 1666, 1596, 1460, 1421, 1368, 1328, 1298, 1219, 1145, 1106, 1047, 991, 968, 854, 806, 766, 637, 523, 507, 447. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₀H₁₅NO₃ [M⁺] 197.10519, found 197.10444 (Diff: 3.81 ppm). The analytical values were consistent with the published data.

Heterocycle **63c***9H*-fluoren-9-ylmethyl 4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate

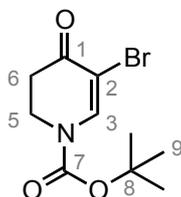
$C_{20}H_{17}NO_3$
 Mol. Wt.: 319.35
 white solid
 57 %

To a solution of *p*-methoxypyridine (0.20 mL, 1.97 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (4.0 mL) at -78 °C was added NaBH₄ (80.0 mg, 2.13 mmol, 1.08 equiv.). The reaction mixture was stirred for 15 min, then was slowly added a solution of FmocCl (561 mg, 2.17 mmol, 1.10 equiv) in dry Et₂O (2.20 mL). After stirring for another 1 h at -78 °C, the reaction was quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pure EtOAc to pentane/EtOAc = 7/3) to afford 360 mg (30 %) of product **63c** as a white solid.

Rf = 0.24 (pentane/EtOAc = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.80-7.32 (m, 8 H, H_{arom}), 7.77 (bs, 1 H, H-3), 5.34 (d, ³J = 7.80 Hz, 1 H, H-2), 4.61 (d, ³J = 6.40 Hz, 2 H, H-8), 4.28 (t, ³J = 6.40 Hz, 1 H, H-9), 3.96 (bs, 2 H, H-5/H-6), 2.52 (t, ³J = 7.50 Hz, 2 H, H-5/H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 193.2 (C-1), 152.7 (C-7), 143.3 (C-10/C-15), 143.0 (C-3), 141.5 (C-10/C-15), 128.2 (C-11/C-12/C-13/C-14), 127.4 (C-11/C-12/C-13/C-14), 124.8 (C-11/C-12/C-13/C-14), 120.3 (C-11/C-12/C-13/ C-14), 108.1 (C-2), 69.1 (C-8), 47.1 (C-9), 42.7 (C-5), 35.8 (C-6). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3066, 2896, 1724, 1666, 1600, 1449, 1422, 1390, 1341, 1321, 1297, 1250, 1208, 1180, 1106, 1044, 999, 959, 909, 808, 757, 738, 620, 557, 445, 426. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₀H₁₇NO₃ [M⁺] 319.12084, found 319.12106 (Diff: 0.66 ppm).

Bromoheterocycle 64b

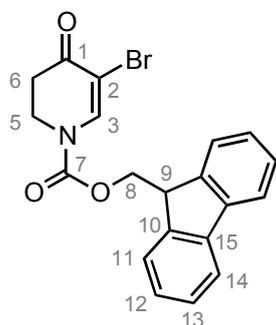
tert-butyl 5-bromo-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



C₁₀H₁₄BrNO₃
Mol. Wt.: 276.13
yellow solid
66 %

At room temperature, NBS (1.32 g, 7.39 mmol, 1.50 equiv.) was added to a solution of the heterocycle **63b** (972 mg, 4.93 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (31.0 mL). The reaction mixture was stirred for 20 h and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 10/0 to pentane/EtOAc = 8/2) to afford 892 mg (66 %) of product **64b** as a yellow solid.

Rf = 0.45 (pentane/EtOAc = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.21 (bs, 1 H, H-3), 4.03 (t, ³J = 7.20 Hz, 2 H, H-5/H-6), 2.74 (t, ³J = 7.20 Hz, 2 H, H-5/H-6), 1.57 (s, 9 H, H-9). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 186.2 (C-1), 150.4 (C-7), 144.7 (C-3), 100.6 (C-2), 84.5 (C-8), 42.5 (C-5), 35.6 (C-6), 28.1 (C-9). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2981, 2935, 2360, 1720, 1670, 1581, 1480, 1389, 1367, 1346, 1288, 1247, 1140, 1118, 1045, 1004, 989, 922, 849, 830, 763, 657, 541, 500, 405. **GCMS** (Cl-NH₄, positive ion): 276.12 and 278.14 [M+H⁺].

Bromoheterocycle **64c**9*H*-fluoren-9-ylmethyl 5-bromo-4-oxo-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate

$C_{20}H_{16}BrNO_3$
Mol. Wt.: 398.25
white solid
61 %

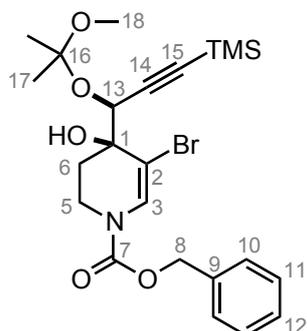
At room temperature, NBS (129 mg, 0.72 mmol, 1.50 equiv.) and pyridinium-*N*-oxide (68.5 mg, 0.72 mmol, 1.50 equiv.) were added to a solution of the heterocycle **63c** (154 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (4.80 mL). The reaction mixture was stirred for 14 h and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 7/3) to afford 117 mg (61 %) of product **64c** as a white solid.

Rf = 0.34 (pentane/EtOAc = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.05 (bs, 1 H, H-3), 7.81-7.33 (m, 8 H, H_{arom}), 4.76 (d, ³J = 6.40 Hz, 2 H, H-8), 4.30 (t, ³J = 6.40 Hz, 1 H, H-9), 3.95 (bs, 2 H, H-5/H-6), 2.69 (t, ³J = 7.50 Hz, 2 H, H-5/H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 185.9 (C-1), 151.9 (C-7), 143.7 (C-3), 143.1 (C-10/C-15), 141.5 (C-10/C-15), 128.3 (C-11/C-12/C-13/C-14), 127.5 (C-11/C-12/C-13/C-14), 124.8 (C-11/C-12/C-13/ C-14), 120.4 (C-11/C-12/C-13/ C-14), 102.0 (C-2), 69.5 (C-8), 47.1 (C-9), 42.8 (C-5), 35.5 (C-6). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3066, 2853, 2359, 1727, 1681, 1588, 1449, 1392, 1334, 1286, 1228, 1201, 1142, 1119, 1046, 997, 969, 840, 758, 738, 649. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₀H₁₆BrNO₃ [M⁺] 397.03136, found 397.03114 (Diff: 0.55 ppm).

Mono-protected diols **65**

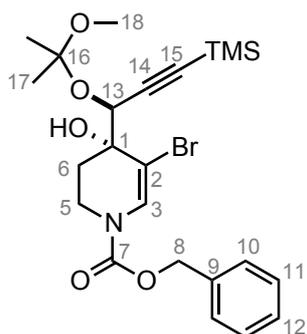
To a solution of propargylic alcohol **39** (168 mg, 0.84 mmol, 1.30 equiv.) in dry THF (2.0 mL) at -78 °C was added dropwise *n*-BuLi (0.55 mL, 0.88 mmol, 1.36 equiv., 1.60 M in hexane). The colorless solution turned red, and the reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C. Then this reaction mixture was quickly added to a solution of bromocyclohexenone **27** (200 mg, 0.65 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (2.0 mL) at -78 °C. The reaction mixture was then stirred for 30 min at -78 °C and 1 h at room temperature. The reaction was quenched with a saturated, aqueous solution of NaHCO₃, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/EtOAc = 95/5 to pentane/ EtOAc = 7/3) to afford both diastereomers: 91.0 mg (27 %) of **65a** and 75.0 mg (23 %) of **65b** as a yellow oils (global yield 50 %).

benzyl (4*S*^{*})-5-bromo-4-hydroxy-4-[(1*S*^{*})-1-(1-methoxy-1-methylethoxy)-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



$C_{23}H_{32}BrNO_5Si$
Mol. Wt.: 510.49
yellow oil
27 %

R_f = 0.78 (pentane/EtOAc = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.37 (bs, 5 H, H_{arom}), 5.20 (bd, 2 H, H-8), 4.29 (s, 1 H, H-13), 3.95 (m, 1 H, H-3), 3.65 (m, 1 H, H-5/H-6), 3.24 (s, 3 H, H-18), 2.55 (m, 2 H, H-5/H-6), 2.01 (m, 1 H, H-3/H-5/H-6), 1.39 (s, 6 H, H-17), 0.18 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.2 (C-7), 135.8 (C-9), 131.0-130.4 (C_{arom}), 128.7 (C-3), 128.5-128.2 (C_{arom}), 106.1 (C-14), 101.9 (C-2), 92.5 (C-15), 77.4 (C-16), 71.3 (C-1), 68.3 (C-8), 67.3 (C-13), 49.9 (C-18), 39.8 (C-5), 32.2 (C-6), 25.3 (C-17), 25.0 (C-17), -0.1 (3 C, TMS).



$C_{23}H_{32}BrNO_5Si$
Mol. Wt.: 510.49
yellow oil
23 %

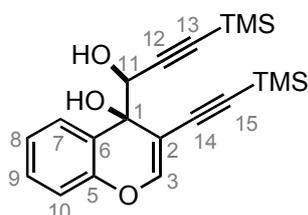
R_f = 0.63 (pentane/Et₂O = 7/3). **¹H NMR** and **¹³C NMR** with many impurities.

7.3.2 Cascade with the free diols

Cross coupling product **68a**

General procedure I for the tandem reaction 4-exo-dig/Sonogashira coupling

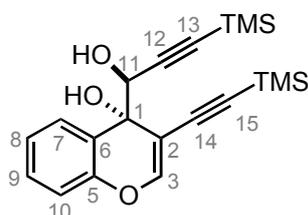
In a 2-5 mL microwave vial were added the propargylic amine (1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv.), copper iodide (0.10 equiv.), and triphenylphosphine (0.10 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine (c = 0.05 M). The reaction mixture was degazed with two freeze-pump-thaw cycles. Then, the acetylene (1.5 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave for 20 min at 100 °C. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography.

(4*S*^{*})-4-[(1*S*^{*})-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-3-[(trimethylsilyl)ethynyl]-4*H*-chromen-4-ol

$C_{20}H_{26}O_3Si_2$
Mol. Wt.: 370.59
yellow oil
29 %

The general procedure I was followed using: diol **53a** (66.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (3.90 mL), Pd(OAc)₂ (2.1 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), CuI (3.6 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), PPh₃ (5.0 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (40 μL, 0.29 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 8/2 to pentane/Et₂O = 7/3) to afford 20.4 mg (29 %) of the direct coupling product **68a** as a yellow oil. 22.8 mg (35 %) of the starting material were recovered.

R_f = 0.50 (pentane/Et₂O = 8/2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.73 (m, 1 H, H_{arom}), 7.36-7.04 (m, 4 H, H_{arom} and H-3), 4.51 (d, ³J = 9.60 Hz, 1 H, H-11), 3.77 (s, 1 H, OH), 2.57 (d, ³J = 9.60 Hz, 1 H, OH), 0.28 (s, 9 H, TMS), 0.13 (s, 9 H, TMS). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.4 (C-5), 147.9 (C-3), 129.5 (C-9), 127.2 (C-8), 124.5 (C-7), 121.4 (C-6), 116.1 (C-10), 102.2 (C-12/C-13/C-14/C-15), 100.3 (C-12/C-13/C-14/C-15), 99.9 (C-2), 98.6 (C-12/C-13/C-14/C-15), 92.8 (C-12/C-13/C-14/C-15), 72.9 (C-11), 70.2 (C-1), 0.1 (TMS), -0.3 (TMS). IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3532, 2958, 2142, 1635, 1581, 1485, 1456, 1318, 1249, 1215, 1182, 1149, 1060, 977, 841, 759, 698, 656, 519, 409. GCMS (Cl-NH₄, positive ion): 353.03 [M-OH⁺].

Cross coupling product **68b**(4*R*^{*})-4-[(1*S*^{*})-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-3-[(trimethylsilyl)ethynyl]-4*H*-chromen-4-ol

$C_{20}H_{26}O_3Si_2$
Mol. Wt.: 370.59
yellow oil
36 %

The general procedure I (page 220) was followed using: diol **53b** (80.0 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (4.70 mL), Pd(OAc)₂ (2.50 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), CuI (4.40 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), PPh₃ (6.0 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (49.0 μL, 0.35 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 7/3 to pentane/Et₂O = 6/4) to afford 30.8 mg (36 %) of the direct coupling product **68b** as a yellow oil. 20.3 mg (20 %) of the starting material were recovered.

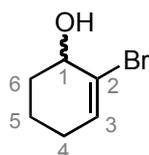
Rf = 0.21 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.72 (m, 1 H, H_{arom}), 7.33-7.00 (m, 4 H, H_{arom} and H-3), 4.65 (s, 1 H, H-11), 3.18 (bs, 1 H, OH), 2.65 (bs, 1 H, OH), 0.22 (s, 9 H, TMS), 0.00 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.0 (C-5), 148.3 (C-3), 129.2 (C-9), 127.8 (C-8), 124.3 (C-7), 121.2 (C-6), 115.9 (C-10), 101.8 (C-12/C-13/C-14/C-15), 101.6 (C-12/C-13/C-14/C-15), 98.4 (C-2), 98.0 (C-12/C-13/C-14/C-15), 92.4 (C-12/C-13/C-14/C-15), 69.9 (C-11), 69.9 (C-1), 0.2 (TMS), -0.5 (TMS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3448, 2958, 2146, 1637, 1579, 1484, 1456, 1330, 1281, 1248, 1218, 1181, 1151, 1056, 941, 840, 759, 697, 651, 522, 416. **GCMS** (Cl-NH₄, negative ion): 370.11 [M⁻].

7.3.3 Alternative strategy without the tertiary alcohol

7.3.3.1 First experiments with the model compound 72

Bromo-cyclohexenol **74**

2-bromocyclohex-2-en-1-ol



C₆H₉BrO
Mol. Wt.: 177.04
colorless oil
94 %

To a solution of 2-bromocyclohex-2-enone (2.95 g, 16.8 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (36.0 mL) at room temperature was added CeCl₃ (6.28 g, 16.8 mmol, 1.0 equiv.) and then NaBH₄ (636 mg, 16.8 mmol, 1.0 equiv.) in small portions, to avoid overly strong foaming. The reaction mixture was stirred for 15 min, then quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 10/0 to pentane/Et₂O = 8/2) to afford 2.79 g (94 %).

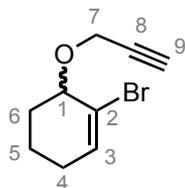
Rf = 0.26 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.19 (t, ³J = 3.80 Hz, 1 H, H-3), 4.20 (bs, 1 H, H-1), 2.32 (bs, 1 H, OH), 2.17-1.58 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 132.4 (C-3), 120.6 (C-2), 69.7 (C-1), 31.9 (C-4/C-5/C-6), 27.7 (C-4/C-5/C-6), 17.5 (C-4/C-5/C-6). **HRMS** (EI⁺, 120 eV): calculated for C₆H₉BrO [M⁺] 175.98368, found 175.98227 (Diff.: 1.41 ppm).

Bromo-cyclohexenol **75**

To a solution of the alcohol **74** (1.80 g, 10.2 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (12.0 mL) at room temperature was added allylbromide (3.50 mL, 32.5 mmol, 3.2 equiv.), *n*-Bu₄NHSO₄ (35.6 mg, 0.10 mmol, 0.01.0 equiv.) and then NaOH (3.1 mL as aqueous solution, c = 50 wt%). The biphasic reaction mixture was stirred for 3 d, then quenched with H₂O. The phases were separated and

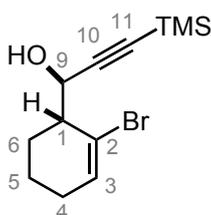
the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 95/5 to pentane/Et₂O = 8/2) to afford 1.60 g (73 %) of the desired product **75** as a colorless oil. A second fraction was obtained, containing 478 mg (26 %) of the starting material **74**.

2-bromocyclohex-2-en-1-yl prop-2-yn-1-yl ether



C₉H₁₁BrO
Mol. Wt.: 215.09
colorless oil
73 %

R_f = 0.54 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.26 (q, ³J = 4.50 Hz, ³J = 3.40 Hz, 1 H, H-3), 4.31 (m, 2 H, H-7), 4.08 (bs, 1 H, H-1), 2.45 (t, ³J = 2.60 Hz, 1 H, H-9), 2.18-1.57 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 133.8 (C-3), 122.2 (C-2), 101.9 (C-8), 91.3 (C-9), 76.2 (C-1), 57.9 (C-7), 29.3 (C-4/C-5/C-6), 27.7 (C-4/C-5/C-6), 16.8 (C-4/C-5/C-6). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3293, 2944, 2861, 2830, 2112, 1642, 1444, 1350, 1328, 1259, 1162, 1082, 1066, 953, 747. **HRMS** (EI+, 120 eV): calculated for C₉H₁₁BrO [M⁺·] 215.99728, found 215.99772 (Diff.: 2.02 ppm).

Model **72**(1*R**)-1-[(1*R**)-2-bromocyclohex-2-en-1-yl]-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ol

C₁₂H₁₉BrOSi
Mol. Wt.: 287.27
yellow oil
81 %

To a solution of **75** (1.16 g, 5.40 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (7.70 mL) at -78 °C was dropwise added *n*-BuLi (3.90 mL, 5.40 mmol, 1.0 equiv., 1.39 M in hexane). The colorless solution turned yellow, and the reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C. Then TMSCl (0.75 mL, 5.94 mmol, 1.10 equiv.) was dropwise added. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, then quenched by pouring into a saturated, aqueous solution of NH₄Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was dissolved in dry THF (49.0 mL) at -78 °C and *n*-BuLi (4.66 mL, 6.48 mmol, 1.20 equiv., 1.39 M in hexane) was dropwise added. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78 °C, then quenched by pouring into a saturated, aqueous solution of NH₄Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude

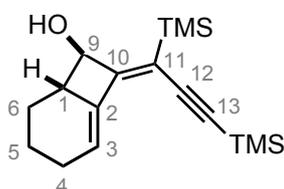
product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/EtOAc = 10/0 to pentane/ EtOAc = 98/2) to afford 1.26 g (81 %) of **72**. In an unpure fraction was also obtained the debrominated by-product (140 mg, 12 %).

Rf = 0.38 (pentane/Et₂O = 9/1). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.31 (dt, ³J = 4.0 Hz, ³J = 1.60 Hz, 1 H, H-3), 5.02 (dd, ³J = 5.0 Hz, ³J = 2.80 Hz, 1 H, H-9), 2.57 (m, 1 H, H-1), 2.19-1.52 (m, 7 H, OH, H-4, H-5 and H-6), 0.18 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134.4 (C-3), 123.3 (C-2), 104.7 (C-10), 90.6 (C-11), 64.1 (C-9), 47.8 (C-1), 27.7 (C-4/C-5/C-6), 24.9 (C-4/C-5/C-6), 20.5 (C-4/C-5/C-6), -0.3 (TMS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3454, 2956, 2942, 2173, 1643, 1322, 1245, 1071, 1028, 975, 843, 760, 700. **HRMS** (ESI, 175 eV): calculated for C₁₂H₁₉BrOSiNa [M+Na⁺] 309.0286, found 309.0287 (Diff.: 0.32 ppm).

Dienyne **73** and cross coupling product **77**

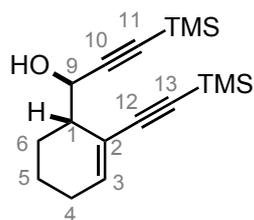
The procedure I (page 220) was followed using: **72** (72.0 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (5.0 mL), Pd(OAc)₂ (2.80 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), CuI (4.80 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), PPh₃ (6.60 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (53.0 μL, 0.38 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to pentane/Et₂O = 8/3) to afford 16.0 mg (19 %) of the desired product **73** as a yellow oil. Two other fractions were obtained, one with 32.2 mg (54 %) of the direct coupling product **77** and the second with 28.4 mg (39 %) of the starting material **72**.

(6*S**,7*R**,8*Z*)-8-[1,3-bis(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-ylidene]bicyclo[4.2.0]oct-1-en-7-ol **73**



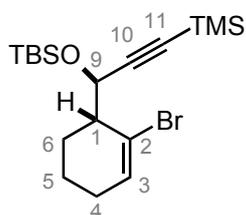
C₁₇H₂₈OSi₂
Mol. Wt.: 304.57
yellow oil
19 %

Rf = 0.21 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.24 (q, ³J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 4.33 (m, 1 H, H-9), 2.64 (m, 1 H, H-1), 2.39-1.95 (m, 3 H, H-4, H-5 or H-6), 1.81 (m, 1 H, OH), 1.50 (m, 2 H, H-4, H-5 or H-6), 1.15 (m, 1 H, H-4, H-5 or H-6), 0.23 (s, 9 H, TMS), 0.20 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164.3 (C-10/C-11), 137.3 (C-10/C-11), 122.8 (C-3), 115.5 (C-2), 106.4 (C-12/C-13), 103.1 (C-12/C-13), 76.3 (C-9), 51.1 (C-1), 25.8 (C-6), 25.7 (C-4), 21.7 (C-5), 0.3 (TMS), -0.8 (TMS). **HRMS** (ESI, 175 eV): calculated for C₁₇H₂₈OSi₂ [M⁺] 304.16787, found 304.16611 (Diff.: 5.79 ppm).

(1*R)-3-(trimethylsilyl)-1-((1*S**)-2-[(trimethylsilyl)ethynyl]cyclohex-2-en-1-yl)prop-2-yn-1-ol 77**

$C_{17}H_{28}OSi_2$
Mol. Wt.: 304.57
yellow oil
54 %

R_f = 0.45 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.21 (q, ³J = 2.0 Hz, 1 H, H-3), 4.68 (m, 1 H, H-9), 2.78 (m, 1 H, H-1), 2.18 (m, 1 H, OH), 1.97-1.07 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 0.00 (s, 18 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 140.7 (C-3), 120.7 (C-2), 105.3 (C-10/C-11/C-12/C-13), 105.3 (C-10/C-11/C-12/C-13), 106.4 94.3 (C-10/C-11/C-12/C-13), 90.5 (C-10/C-11/C-12/C-13), 65.0 (C-9), 44.1 (C-1), 30.5 (C-6), 26.0 (C-4), 21.0 (C-5), 0.1 (TMS), 0.0 (TMS). **HRMS** (ESI, 175 eV): calculated for C₁₇H₂₈OSi₂ [M⁺] 304.16787, found 304.16622 (Diff.: 1.65 ppm).

Protected alcohol 78**((3*R**)-3-[(1*R**)-2-bromocyclohex-2-en-1-yl]-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]prop-1-yn-1-yl)(trimethyl)silane**

$C_{18}H_{33}BrOSi_2$
Mol. Wt.: 401.53
colorless oil
88 %

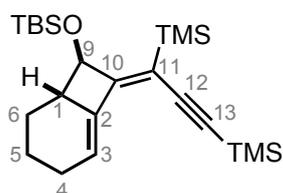
To a solution of alcohol **72** (1.40 mg, 4.90 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (21 mL) at 0 °C was added imidazole (501 mg, 7.35 mmol, 1.50 equiv.), DMAP (60.0 mg, 0.49 mmol, 0.10 equiv.) and TBDMSCl (1.11 g, 7.35 mmol, 1.5 equiv.). The transparent solution turned into a white suspension, and the reaction mixture was stirred for first at 0 °C and then 72 h at room temperature. The reaction was quenched with H₂O, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: heptane) to afford 1.74 g (88 %) of **78** as a colorless oil.

R_f = 0.65 (heptane). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.20 (m, 1 H, H-3), 4.95 (d, ³J = 2.40 Hz, 1 H, H-9), 2.43 (m, 1 H, H-1), 2.21-1.40 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 0.87 (s, 18 H, TBS), 0.16 (s, 18 H, TMS), 0.15 (s, 18 H, TBS), 0.12 (s, 18 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 133.2 (C-3), 124.7 (C-2), 106.8 (C-10), 98.8 (C-11), 64.4 (C-9), 48.7 (C-1), 28.0 (C-6), 25.8 (TBS), 24.9 (C-4), 20.4 (C-5), 18.3 (TBS), 0.0 (TMS), -0.4 (TBS), -0.5 (TBS).

Dienyne **79** and cross coupling product **80**

The procedure I (page 220) was followed using: **78** (73.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (3.70 mL), Pd(OAc)₂ (2.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), CuI (3.50 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), PPh₃ (4.80 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (38.0 μL, 0.27 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane to pentane/Et₂O = 9/1) to afford 13.8 mg (18 %) of the desired product **79** as a yellow oil. Two other fractions were obtained, one with 10.4 mg (14 %) of the direct coupling product **80** and the second with 28.4 mg (68 %) of the starting material **78**.

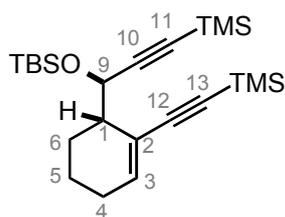
[(3*Z*)-3-((1*S**,8*R**)-8-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]bicyclo[4.2.0]oct-5-en-7-ylidene)prop-1-yne-1,3-diyl]bis(trimethylsilane) **79**



C₂₃H₄₂OSi₃
Mol. Wt.: 418.84
yellow oil
18 %

Rf = 0.15 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.27 (m, 1 H, H-3), 4.40 (d, ³J = 5.6 Hz, 1 H, H-9), 2.60-1.95 (m, 7 H, H-1, H-4, H-5 or H-6), 0.90 (s, 9 H, TBS), 0.21 (s, 9 H, TMS), 0.17 (s, 9 H, TMS), 0.10 (s, 3 H, TBS), 0.09 (s, 3 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164.3 (C-10/C-11), 137.7 (C-10/C-11), 122.4 (C-3), 114.5 (C-2), 106.9 (C-12/C-13), 102.4 (C-12/C-13), 76.6 (C-9), 49.8 (C-1), 26.3 (C-6), 26.2 (TBS), 25.6 (C-4), 22.0 (C-5), 18.2 (TBS), 0.3 (TMS), -0.5 (TMS), -3.9 (TBS), -4.4 (TBS). **HRMS** (ESI, 175 eV): calculated for C₂₃H₄₂OSi₃ [M⁺] 418.25434, found 418.25255 (Diff.: 4.30 ppm).

tert-butyl(dimethyl)[((1*R**)-3-(trimethylsilyl)-1-((1*S**)-2-[(trimethylsilyl)ethynyl]cyclohex-2-en-1-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy]silane **80**

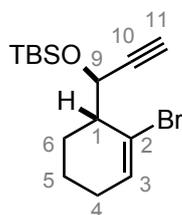


C₂₃H₄₂OSi₃
Mol. Wt.: 418.84
yellow oil
14 %

Rf = 0.33 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.30 (m, 1 H, H-3), 4.95 (d, ³J = 2.80 Hz, 1 H, H-9), 2.27-1.07 (m, 7 H, H-1, H-4, H-5 and H-6), 0.86 (s, 9 H, TBS), 0.17 (s, 18 H, TMS), 0.13 (s, 3 H, TBS), 0.10 (s, 3 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 129.8 (C-3), 125.7 (C-2), 107.7 (C-10/C-11/C-12/C-13), 106.0 (C-10/C-11/C-12/C-13), 92.6 (C-10/C-11/C-12/C-13), 89.1 (C-10/C-11/C-12/C-13), 64.1 (C-9), 44.1 (C-1), 26.1 (C-6), 25.9 (TBS), 22.3 (C-4), 20.9 (C-5), 18.3 (TBS), 0.26 (TMS), 0.0 (TMS), -4.3 (TBS), -5.4 (TBS). **HRMS** (ESI, 175 eV): calculated for C₂₃H₄₂OSi₃ [M⁺] 418.25434, found 418.25282 (Diff.: 3.88 ppm).

Terminal alkyne

((1*R**)-1-[(1*R**)-2-bromocyclohex-2-en-1-yl]prop-2-yn-1-yl)oxy(*tert*-butyl)dimethylsilane



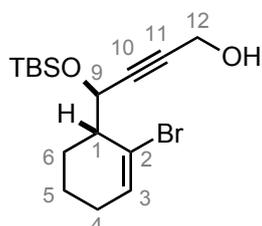
$C_{15}H_{25}BrOSi$
Mol. Wt.: 329.35
colorless oil
86 %

To a solution of **78** (1.11 g, 2.77 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (14.6 mL) was added K_2CO_3 (383 mg, 2.77 mmol, 1.0 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h and quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . 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) to afford 784 mg (86 %) of the terminal alkyne as a colorless oil.

$R_f = 0.50$ (pentane). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.21 (m, 1 H, H-3), 4.97 (t, $^3J = 2.10$ Hz, 1 H, H-9), 2.44 (m, 1 H, H-1), 2.39 (d, $^3J = 2.10$ Hz, 1 H, H-11), 2.14 (m, 1 H, H-4, H-5 or H-6), 2.04 (m, 2 H, H-4, H-5 or H-6), 1.91 (m, 2 H, H-4, H-5 or H-6), 1.55 (m, 1 H, H-4, H-5 or H-6), 0.86 (s, 9 H, TBS), 0.14 (s, 3 H, TBS), 0.13 (s, 3 H, TBS). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 133.4 (C-3), 124.4 (C-2), 84.7 (C-10), 73.8 (C-9), 63.8 (C-11), 48.8 (C-1), 27.9 (C-6), 25.8 (TBS), 24.9 (C-4), 20.3 (C-5), 18.3 (TBS), -4.4 (TBS), -5.2 (TBS). IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3308, 2982, 2885, 2856, 2363, 1644, 1474, 1360, 1251, 1109, 1087, 1045, 978, 907, 838, 808, 781, 681, 658, 629. GCMS (Cl- NH_4 , positive ion): 345.97 and 347.99 [$M+NH_4^+$].

Propargylic alcohol **81**

(4*R**)-4-[(1*R**)-2-bromocyclohex-2-en-1-yl]-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]but-2-yn-1-ol



$C_{16}H_{27}BrO_2Si$
Mol. Wt.: 359.37
colorless oil
83 %

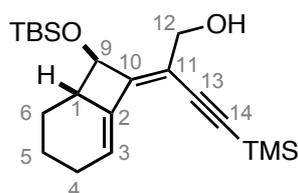
To a solution of the terminal alkyne (214 mg, 0.65 mmol, 1.0 equiv.) in THF (5.90 mL) at -78 °C was dropwise added *n*-BuLi (0.48 mL, 0.69 mmol, 1.06 equiv.). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, then paraformaldehyde (39 mg, 1.30 mmol, 2.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at -78 °C, then another 2 h at room temperature and finally quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic phases were washed with water, brine, dried over

Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to pentane/Et₂O = 8/2) to afford 194 mg (83 %) of the propargylic alcohol **81** as a colorless oil. In addition were obtained 26.8 mg (11 %) of the starting material.

Rf = 0.26 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.21 (m, 1 H, H-3), 5.00 (m, 1 H, H-9), 4.30 (dd, ³J = 6.10 Hz, ⁵J = 1.40 Hz, 2 H, H-12), 2.44 (m, 1 H, H-1), 2.17 (m, 1 H, OH, H-4, H-5 or H-6), 2.04 (m, 2 H, OH, H-4, H-5 or H-6), 1.88 (m, 2 H, OH, H-4, H-5 or H-6), 1.53 (m, 2 H, OH, H-4, H-5 or H-6), 0.88 (s, 9 H, TBS), 0.15 (s, 3 H, TBS), 0.12 (s, 3 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 133.7 (C-3), 124.4 (C-2), 86.7 (C-10/C-11), 83.2 (C-10/C-11), 64.0 (C-9), 51.3 (C-12), 48.9 (C-1), 27.9 (C-6), 25.8 (TBS), 25.0 (C-4), 20.3 (C-5), 18.3 (TBS), -4.3 (TBS), -5.1 (TBS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3320, 2928, 2885, 2857, 2361, 1644, 1471, 1361, 1337, 1252, 1126, 1107, 1084, 1043, 1000, 908, 838, 781, 681, 548. **GCMS** (CI-NH₄, positive ion): 375.99 and 378.0 [M+NH₄⁺].

Dienyne **82**

(2Z)-2-((1*S**,8*R**)-8-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]bicyclo[4.2.0]oct-5-en-7-ylidene)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol



C₂₁H₃₆O₂Si₂
Mol. Wt.: 376.68
yellow oil
83 %

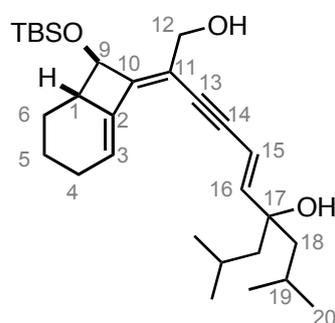
The general procedure I (page 220) was followed using: **81** (86.0 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (4.90 mL), Pd(OAc)₂ (2.70 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), CuI (4.60 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), PPh₃ (6.30 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (51.0 μL, 0.36 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 40 min at 130 °C. The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 95/5 to pentane/Et₂O = 8/3) to afford 74.4 mg (83 %) of the desired product **82** as a yellow oil.

Rf = 0.54 (pentane/Et₂O = 9/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.21 (m, 1 H, H-3), 5.00 (m, 1 H, H-9), 4.30 (dd, ³J = 6.10 Hz, ⁵J = 1.40 Hz, 2 H, H-12), 2.82 (m, 1 H, OH), 2.43 (m, 1 H, H-1), 2.11 (m, 1 H, H-4a), 1.96 (m, 1 H, H-4b), 1.83 (m, 1 H, H-6a), 1.64 (m, 1 H, H-5a), 1.31 (m, 1 H, H-5b), 0.99 (m, 1 H, H-6b), 0.71 (s, 9 H, TBS), 0.00 (s, 9 H, TMS), -0.08 (s, 3 H, TBS), -0.12 (s, 3 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151.7 (C-10/C-11), 134.7 (C-10/C-11), 121.8 (C-3), 114.0 (C-2), 102.8 (C-13/C-14), 100.3 (C-13/C-14), 75.4 (C-9), 62.4 (C-12), 49.6 (C-1), 26.0 (C-6), 25.7 (TBS), 25.5 (C-4), 21.6 (C-5), 17.9 (TBS), 0.0 (TMS), -4.3 (TBS), -5.2 (TBS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3468, 2956, 2930, 2897, 2857, 2360, 2136, 1250, 1115, 1065, 841, 775, 647, 541. **GCMS** (CI-NH₄, positive ion): 394.15 [M+NH₄⁺].

Trienyne **83***General procedure II*

To a solution of acetylene (1.0 equiv.) in MeOH (c = 0.15 M) was added K₂CO₃ (1.0 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min and quenched with an aqueous, saturated solution of NH₄Cl. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The intermediate product risks polymerization if dried completely. In order to keep the compound in solution, the solvent of the 2nd step, MeCN (c = 0.10 M) was added before the evaporation of the Et₂O was completed. The residual Et₂O was then evaporated and the remaining solution put in a Schlenk flask for the Sonogashira coupling. To the solution was added - under argon and at room temperature - the vinyl iodide (1.20 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (0.05 equiv.), CuI (0.15 equiv.) and Et₃N (c = 0.39 M, MeCN/Et₃N = 8/2). The yellow solution turned to brown-red. After 10 min, ethanolamine (10 equiv./CuI) was added; the solution was stirred for additional 2 h and then quenched with an aqueous, saturated solution of NaHCO₃. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N.

(2*Z*,5*E*)-2-((1*S**,8*R**)-8-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]bicyclo[4.2.0]oct-5-en-7-ylidene)-7-isobutyl-9-methyldec-5-en-3-yne-1,7-diol



C₂₉H₄₈O₃Si
Mol. Wt.: 472.78
orange oil
49 %

The general procedure II was followed using: Dienyne **82** (134 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (49.0 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv.), vinyl iodide **180** (128.8 mg, 0.43 mmol, 1.20 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (20.9 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.) and CuI (10.3 mg, 0.05 mmol, 0.15 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 4/6) and 82 mg (49 %) of the desired product **83** were isolated as an orange oil.

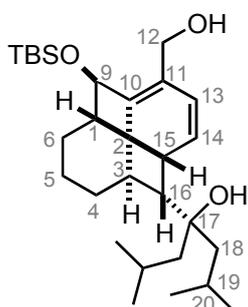
R_f = 0.38 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.09 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H, H-15/H-16), 6.04 (m, 1 H, H-3), 5.91 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H, H-15/H-16), 4.50 (d, ³J = 4.80 Hz, 1 H, H-9), 4.23 (m, 2 H, H-12), 3.02 (m, 1 H, H-1), 2.61 (m, 1 H, OH, OH, H-4, H-5, H-6, H-18 or H-19), 2.28 (m, 1 H, OH, H-4, H-5, H-6, H-18 or H-19), 2.12 (m, 1 H, OH, H-4, H-5, H-6, H-18 or H-19), 2.04 (m, 1 H, OH, H-4, H-5, H-6, H-18 or H-19), 1.73 (m, 3 H, OH, H-4, H-5, H-6, H-18 or H-19), 1.44 (m, 5 H, OH, H-4, H-5, H-6, H-18 or H-19), 1.15 (m, 2 H, OH, H-4, H-5, H-6, H-18 or H-19),

0.94 (s, 3 H, H-20), 0.92 (s, 3 H, H-20), 0.91 (s, 9 H, TBS), 0.90 (s, 3 H, H-20), 0.89 (s, 3 H, H-20), 0.13 (s, 3 H, TBS), 0.12 (s, 3 H, TBS). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150.5 (C-2), 149.7 (C-3), 135.1 (C-10), 121.5 (C-16), 114.6 (C-11), 108.0 (C-15), 94.0 (C-13/C-14), 87.8 (C-13/C-14), 77.1 (C-17), 75.6 (C-9), 62.9 (C-12), 51.3 (C-18), 51.3 (C-18), 49.8 (C-1), 26.2 (C-6), 26.0 (TBS), 25.7 (C-4), 24.9 (C-19), 24.9 (C-19), 24.8 (C-20), 24.8 (C-20), 24.2 (C-20), 24.1 (C-20), 21.8 (C-5), 18.1 (TBS), -4.0 (TBS), -4.9 (TBS). **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}$ [M^+] 472.33727, found 472.33754 (Diff.: 0.68 ppm).

Fenestradiene **84**

General procedure III

To a solution of $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (1.0 equiv.) in EtOH (c = 0.40 M) – at room temperature and under argon – was added a solution of NaBH_4 (1.0 equiv.) in EtOH (c = 1.22 M). The turquoise solution turned black and the formation of a gas was observed. In order to create the catalytic species *in situ*, the mixture was stirred for 1 h under H_2 . A solution of the trienyne (1.0 equiv.) and ethylenediamine (3.5 equiv.) in EtOH (c = 0.48 M) was then added. After the appropriate reaction time while stirring under H_2 , the reaction mixture was filtered through a patch of celite and the solvent was removed under reduced pressure. In some cases, the crude product was purified by flash chromatography over with 5 % of Et_3N treated silica gel.



$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}$
Mol. Wt.: 474.79
yellow oil
77 %

The general procedure III was followed using: $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (36.3 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), NaBH_4 (5.50 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), trienyne **83** (69.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and ethylenediamine (0.03 mL, 0.44 mmol, 3.50 equiv.). The crude product was not purified because it was probably unstable on silica gel. 53.5 mg (77 %) of the desired product **84**, with traces of impurities, were isolated as a yellow oil. However, the crude product was sufficient pure to identify significant peaks in the NMR analyses.

Rf = 0.41 (pentane/ Et_2O = 8/2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.89 (m, 2 H, H-14 and H-13), 4.81 (d, 3J = 2.40 Hz, 1 H, H-9), 4.21 (m, 1 H, H-12a), 3.91 (m, 1 H, H-12b), 3.25 (m, 1 H, H-15), 2.91 (m, 1 H, H-3), 2.83 (m, 1 H, H-16), 2.62-1.01 (m, 25 H, OH, OH, H-1, H-4, H-5, H-6, H-18, and H-19), 0.91 (m, 12 H, H-20), 0.90 (s, 9 H, TBS), 0.13 (s, 3 H, TBS), 0.10 (s, 3 H, TBS). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 139.9 (C-10), 126.9 (C-13/C-14), 126.9 (C-13/C-14), 122.7 (C-11), 77.8 (C-17), 77.0 (C-9), 62.2 (C-12), 58.3 (C-16), 49.1 (C-1), 48.0 (C-18), 45.1 (C-18), 38.9 (C-3/C-15), 38.6 (C-3/C-15), 37.9 (C-2), 31.5 (C-6), 25.9 (TBS), 25.4 (C-19/C-20), 25.1 (C-4), 24.9 (C-19/C-20), 24.8 (C-19/C-20), 24.8 (C-19/C-20), 24.2 (C-19/C-20), 24.0 (C-19/C-20), 18.5 (C-5),

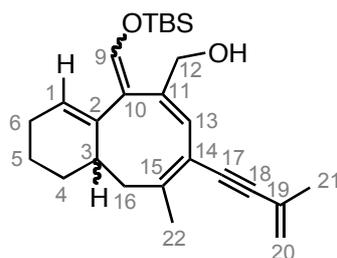
18.0 (TBS), -4.0 (TBS), -4.8 (TBS). **IR** was not measured because of the impurities in the crude product. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{29}H_{50}O_3Si$ [$M+H^+$] 474.3529, found 474.3526 (Diff.: 0.68 ppm).

Cyclooctatriene **85**

General procedure IV

In a 2-5 mL microwave vial were added the starting compound (1.0 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (0.05 equiv.), copper iodide (0.10 equiv.), and PPh_3 (0.10 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine ($c = 0.05$ M). The reaction mixture was degazed with two freeze-pump-thaw cycles. Then, the enyne (3.0 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.

[(5Z)-5-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methylene)-9-methyl-8-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,5,10,10a-hexahydrobenzo[8]annulen-6-yl]methanol



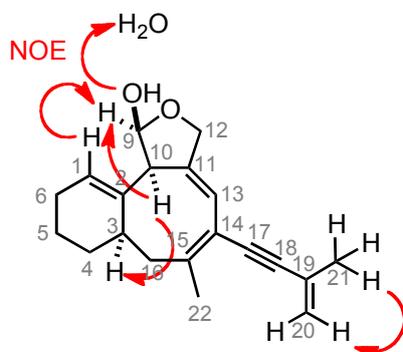
$C_{26}H_{38}O_2Si$
Mol. Wt.: 410.66
yellow oil
65 %

The general procedure IV was followed using: propargylic alcohol **81** (72.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (2.30 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), PPh_3 (5.30 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), CuI (3.8 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **12** (57 μ L, 0.48 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 140 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/ Et_2O = 9/1 to pentane/ Et_2O = 8/2) to afford 53 mg (65 %) of a mixture of two diastereomers of the cyclooctatriene **85** and a second fraction with a byproduct in mixture with remaining starting material (~ 8 mg, 11 %).

Rf = 0.50 (pentane/ Et_2O = 8/2). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.03 (s, 1 H, H-1), 5.99 (s, 1 H, H-9), 5.55 (s, 1 H, H-13), 5.17 (d, $^2J = 22.0$ Hz, 2 H, H-20), 4.14 (m, 2 H, H-12), 2.30 (m, 2 H, H-3 and H-16a), 2.12-1.69 (m, 9 H, OH, H-4, H-5, H-6 and H-16b), 1.97 (s, 3 H, H-22), 1.89 (s, 3 H, H-21), 1.52 (m, 1 H, OH, H-4, H-5, H-6 and H-16b), 1.29 (m, 1 H, OH, H-4, H-5, H-6 and H-16b), 0.88 (s, 9 H, TBS), 0.10 (s, 3 H, TBS), 0.09 (s, 3 H, TBS). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 145.5 (C-2), 140.0 (C-10), 136.0 (C-11), 136.0 (C-13), 127.6 (C-1/C-9), 127.6 (C-15), 125.3 (C-1/C-9), 124.1 (C-19), 120.2 (C-20), 128.1 116.6 (C-14), 94.3 (C-17/C-18), 88.0 (C-17/C-18), 66.4 (C-12), 41.6 (C-16), 37.0 (C-3), 33.5 (C-6), 26.2 (C-4), 25.7 (TBS), 23.8 (C-22), 22.8 (C-5), 21.8 (C-21), 18.2 (TBS), -5.3 (TBS), -5.3 (TBS). **GCMS** (CI- NH_4 , positive ion): 411.10 [$M+H^+$].

Cyclooctatriene **86**

(1*S**,7*aR**,11*bR**)-6-methyl-5-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,3,7,7*a*,8,9,10,11*b*-octahydrobenzo[3,4]cycloocta[1,2-*c*]furan-1-ol



$C_{20}H_{24}O_2$
Mol. Wt.: 296.40
white solid
45 %

To a solution of **85** (53.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.30 mL) was added TBAF (0.13 mL, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min and quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . 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 = 8/2 to pentane/ Et_2O = 7/3) to afford 17.3 mg (45 %) of the hemiacetal **86** as sticky white solid, along with 11 mg of a second fraction with the open form – the 4-hydroxyaldehyde.

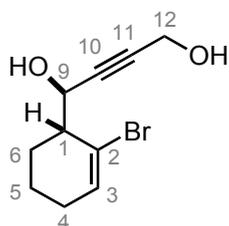
R_f = 0.59 (pentane/ Et_2O = 7/3). **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.92 (s, 1 H, H-13), 5.67 (s, 1 H, H-1), 5.50 (d, 2J = 5.50 Hz, 1 H, H-9), 5.23 (d, 2J = 33.0 Hz, 2 H, H-20), 4.69 (s, 2 H, H-12), 2.78 (s, 1 H, H-10), 2.47 (d, 2J = 5.50 Hz, 1 H, OH), 2.22 (m, 1 H, H-16*a*), 2.09 (s, 3 H, H-22), 2.00 (m, 3 H, H-4 and H-16*b*), 1.92 (s, 3 H, H-21), 1.89 (m, 1 H, H-3), 1.63 (s, 2 H, H_2O), 1.52 (m, 2 H, H-5), 1.39 (m, 2 H, H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 146.7 (C-15), 142.1 (C-11), 135.3 (C-2), 127.3 (C-19), 121.3 (C-1), 121.0 (C-20), 119.7 (C-13), 116.9 (C-14), 102.0 (C-9), 94.5 (C-17/C-18), 87.5 (C-17/C-18), 69.5 (C-12), 54.6 (C-10), 44.6 (C-16), 33.7 (C-3), 33.6 (C-6), 25.8 (C-4), 23.9 (C-21), 22.8 (C-22), 20.6 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3394, 2924, 2857, 2360, 1610, 1447, 1371, 1303, 1070, 1012, 975, 911, 857, 736, 669, 551. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{20}H_{24}O_2$ [M^+] 296.17763, found 296.17833 (Diff.: 2.36 ppm).

Diol **87**

To a solution of **81** (53.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.30 mL) was added TBAF (0.13 mL, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) at 0 °C. The reaction mixture was shortly stirred for at 0 °C, then 15 min at room temperature. A TLC controle showed remaining starting material. The reaction was only completed after 2 x additional 0.5 equiv. of TBAF and 4 h stirring at room temperature, then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . 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/ EtOAc = 10/0 to pentane/ EtOAc = 7/3) to afford 90.0 mg (66 %) of the diol **87** as a yellow solid.

(1*R**)-1-[(1*R**)-2-bromocyclohex-2-en-1-yl]but-2-yne-1,4-diol



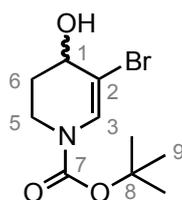
$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$
Mol. Wt.: 245.11
yellow solid
66 %

R_f = 0.19 (pentane/EtOAc = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.09 (s, 1 H, H-3), 4.86 (s, 1 H, H-9), 4.03 (d, $^5J = 22.4$ Hz, 2 H, H-12), 2.44 (m, 1 H, H-1), 1.95 (m, 4 H, H-4, H-5 or H-6), 1.71 (m, 1 H, H-4, H-5 or H-6), 1.41 (m, 1 H, H-4, H-5 or H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 133.6 (C-3), 123.8 (C-2), 84.5 (C-10/C-11), 83.6 (C-10/C-11), 62.7 (C-9), 50.0 (C-12), 47.8 (C-1), 27.9 (C-6), 24.3 (C-4), 20.4 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3323, 2931, 2862, 2486, 2361, 1639, 1447, 1360, 1329, 1127, 1069, 1016, 975, 891, 730, 689, 547. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}^+$] 227.99728, found 227.99733 (Diff.: 0.23 ppm).

7.3.3.2 Application to the « 4-aza » series

Bromoheterocycle **89b**

tert-butyl 5-bromo-4-hydroxy-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



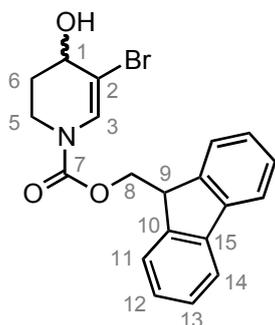
$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$
Mol. Wt.: 278.14
white solid
71 %

To a solution of bromoheterocycle **64b** (829 mg, 3.34 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (7.30 mL) at room temperature was added CeCl_3 (1.25 g, 3.34 mmol, 1.0 equiv.) and then NaBH_4 (126 mg, 3.34 mmol, 1.0 equiv.), in small portions to avoid overly strong foaming. The reaction mixture was stirred for 15 min, then quenched with H_2O . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. 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/EtOAc = 10/0 to pentane/EtOAc = 8/2) to afford 825 mg of a complex mixture. **¹H NMR** spectroscopy at different temperatures allowed identifying two diastereomers of the desired product **89b** (660 mg, 71 %) and the starting material **64b** (165 mg, 18 %).

Rf = 0.51 (pentane/EtOAc = 7/3). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 268 K) δ (ppm) = 7.29 (s, 0.3 H, H-3 dia 1), 7.12 (s, 0.6 H, H-3 dia 2), 4.22 (t, ³J = 3.0 Hz, 1 H, H-1), 4.00-3.82 (m, 1 H, H-5), 3.20 (m, 1 H, H-5), 3.05 (bs, 1 H, OH), 2.02 (m, 1 H, H-6), 1.89 (m, 1 H, H-6), 1.46 (s, 9 H, H-9). **¹³C NMR** (100 MHz, MeOH-D₆) δ (ppm) = 128.8 (C-3), 102.9 (C-2), 82.1 (C-8), 67.0 (C-1), 36.3 (C-5), 30.5 (C-6), 28.3 (C-9). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = not pure, but clearly showing the signal of a free alcohol (3435). **GCMS** (Cl-NH₄, positive ion): 278.15 and 280.17 [M+H⁺].

Bromoheterocycle 89c

9*H*-fluoren-9-ylmethyl 5-bromo-4-hydroxy-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



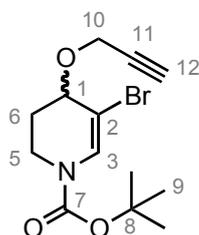
C₂₀H₁₈BrNO₃
Mol. Wt.: 400.27
white solid
43 %

To a solution of bromoheterocycle **64c** (93.0 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (4.60 mL) at room temperature was added CeCl₃ (86.0 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) and then NaBH₄ (8.70 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.), in small portions to avoid overly strong foaming. The reaction mixture was stirred for 15 min, and then another 1.0 equiv. of NaBH₄ was added, given that the starting material was still showing in the TLC. Finally, the reaction was quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 10/0 to pentane/EtOAc = 8/2) to afford 12.0 mg (13 %) of the starting material **64c** and 40.0 mg (43 %) of the desired product **89c** as a white solid.

Rf = 0.32 (pentane/EtOAc = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, MeOH-D₆) δ (ppm) = 7.77-7.07 (m, 9 H, H_{arom} and H-3), 4.47 (m, 2 H, H-8 and H-9), 4.26 (m, 3 H, H-5 and H-8), 4.02-3.75 (m, 1 H, H-1), 3.32 (m, 1 H, OH), 1.95 (m, 2 H, H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, MeOH-D₆) δ (ppm) = 152.8 (C-7), 143.3 (C-10/C-15), 141.2 (C-10/C-15), 127.7 (C-3), 127.5 (C-11/C-12/C-13/C-14), 127.0 (C-11/C-12/C-13/C-14), 124.6 (C-11/C-12/C-13/ C-14), 119.9 (C-11/C-12/C-13/ C-14), 105.2 (C-2), 68.2 (C-8), 65.8 (C-1), 46.9 (C-9), 36.9 (C-5), 30.8 (C-6). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3446, 3066, 2928, 1709, 1642, 1450, 1402, 1340, 1303, 1270, 1214, 1123, 1061, 993, 974, 909, 757, 739, 648, 621, 536, 426.

Propargylic alcohol **90**

tert-butyl 5-bromo-4-(prop-2-yn-1-yloxy)-3,4-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate



$C_{13}H_{18}BrNO_3$
Mol. Wt.: 316.19
colorless oil
81 %

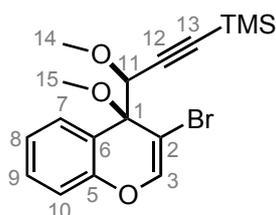
To a solution of bromoheterocycle **89b** (212 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (0.90 mL) at room temperature was added allylbromide (0.26 mL, 2.43 mmol, 3.2 equiv.), *n*-Bu₄NHSO₄ (2.60 mg, 0.01 mmol, 0.01.0 equiv.) and then NaOH (112 mg as aqueous solution, *c* = 50 wt%). The biphasic reaction mixture was stirred for 22 h, then quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 10/0 to pentane/Et₂O = 8/2) to afford 195 mg (81 %) of the desired product **90** as a colorless oil.

R_f = 0.50 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 268 K) δ (ppm) = 7.42-7.12 (m, 1 H, H-3), 4.33 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 2 H, H-10), 4.13 (t, ³J = 2.80 Hz, 1 H, H-1), 4.00 (m, 1 H, H-5), 3.19 (m, 1 H, H-5), 2.46 (t, ⁴J = 2.0 Hz, 1 H, H-12), 2.15 (m, 1 H, H-6), 1.81 (m, 1 H, H-6), 1.48 (s, 9 H, H-9). **¹³C NMR** (100 MHz, MeOH-D₆) δ (ppm) = 151.8 (C-7), 129.8 (C-3), 98.9 (C-2), 82.2 (C-8), 80.0 (C-1), 76.8 (C-11), 73.3 (C-12), 36.3 (C-5), 28.3 (C-9), 28.2 (C-6). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3296, 2979, 2932, 1705, 1639, 1477, 1456, 1367, 1304, 1159, 1067, 994, 872, 764, 694, 628, 538, 426. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₁₃H₁₈BrNO₃ [M+H⁺] 315.04701, found 315.04658 (Diff.: 1.37 ppm).

7.3.4 Alternative protections of the diol

Protected diol **92**

{(3*S*^{*})-3-[(4*S*^{*})-3-bromo-4-methoxy-4*H*-chromen-4-yl]-3-methoxyprop-1-yn-1-yl}(trimethyl)silane



$C_{17}H_{21}BrO_3Si$
Mol. Wt.: 381.34
yellow oil
13 %

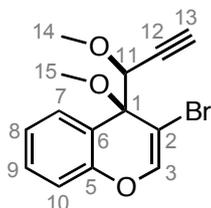
To a solution of NaH (60 % dispersion in mineral oil, 44.0 mg, 1.10 mmol, 3.0 equiv.) in dry THF (5.60 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of the diol **53a** (130 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (7.0 mL). Then MeI (140 mL, 2.22 mmol, 6.0 equiv.) was added at 0 °C. The reaction

mixture was stirred for 24 h at room temperature and quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . 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 purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/ Et_2O = 10/0 to pentane/ Et_2O = 9/1). Two products were isolated: 48.0 mg (42 %) of the terminal alkyne **93** as a white solid. In a mixed fraction were also obtained 19.0 mg (13 %) of the desired protected diol **92**.

Rf = 0.66 (pentane/ Et_2O = 9/1). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.97 (m, 1 H, H_{arom}), 7.31-7.00 (m, 4 H, H_{arom} and H-3), 4.39 (s, 1 H, H-11), 3.35 (s, 3 H, H-14/H-15), 3.11 (s, 3 H, H-14/H-15), 0.20 (s, 9 H, TMS). **GCMS** (CI- NH_4 , positive ion): 349.17 and 351.18 [M-OMe^+].

Terminal alkyne **93**

(4*S**)-3-bromo-4-methoxy-4-[(1*S**)-1-methoxyprop-2-yn-1-yl]-4*H*-chromene



$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$
Mol. Wt.: 309.16
white solid
66 %

To a solution of **92** (34 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (0.50 mL) was added K_2CO_3 (6.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 1 h and quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . 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 = 10/0 to pentane/ Et_2O = 9/1) to afford 20.0 mg (66 %) of the terminal alkyne **93** as a white solid.

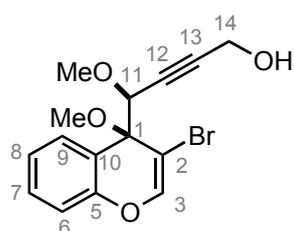
Rf = 0.44 (pentane/ Et_2O = 9/1). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.96 (m, 1 H, H_{arom}), 7.31-7.00 (m, 4 H, H_{arom} and H-3), 4.44 (d, 4J = 2.40 Hz, 1 H, H-11), 3.35 (s, 3 H, H-14/H-15), 3.10 (s, 3 H, H-14/H-15), 2.57 (d, 4J = 2.40 Hz, 1 H, H-13). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 152.1 (C-5), 145.1 (C-3), 129.7 (C-9), 128.6 (C-8), 123.9 (C-7), 117.4 (C-6), 116.3 (C-10), 103.2 (C-2), 79.9 (C-12/C-13), 77.2 (C-12/C-13), 76.7 (C-1), 75.8 (C-11), 57.9 (C-14/C-15), 51.4 (C-14/C-15). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3274, 2924, 2823, 2114, 1645, 1578, 1483, 1455, 1305, 1226, 1095, 1075, 969, 887, 877, 813, 758, 679, 607, 588, 497, 486, 408. **GCMS** (CI- NH_4 , positive ion): 275.06 and 277.07 [M-OMe^+].

Propargylic alcohol **94**

To a solution of **93** (118 mg, 0.38 mmol, 1.0 equiv.) in THF (3.80 mL) at -78°C was dropwise added *n*-BuLi (0.33 mL, 0.42 mmol, 1.10 equiv., 1.27 M in hexane). The reaction mixture was

stirred for 30 min at -78 °C, then *para*-formaldehyde (23.0 mg, 0.76 mmol, 2.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at -78 °C, then another 2 h at room temperature and finally quenched with a saturated solution of NaHCO₃. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 7/3 to pentane/Et₂O = 5/5) to afford 18.1 mg (15 %) of the starting material **93**, 45.2 mg (35 %) of the propargylic alcohol **94** and 17.6 mg of a non-identified byproduct.

(4*S**)-4-[(4*S**)-3-bromo-4-methoxy-4*H*-chromen-4-yl]-4-methoxybut-2-yn-1-ol

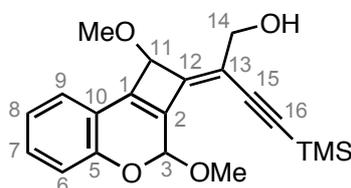


C₁₅H₁₅BrO₄
Mol. Wt.: 339.18
yellow solid
35 %

R_f = 0.27 (pentane/Et₂O = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.91 (m, 1 H, H_{arom}), 7.31-7.00 (m, 4 H, H_{arom} and H-3), 4.46 (t, ⁴J = 1.40 Hz, 1 H, H-11), 4.34 (bs, 1 H, H-14), 3.34 (s, 3 H, OMe), 3.09 (s, 3 H, OMe), 2.05 (bs, 1 H, OH). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.1 (C-2), 145.0 (C-3), 129.7 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 123.9 (C_{arom}), 117.4 (C-5/C-10), 116.3 (C_{arom}), 103.2 (C-5/C-10), 87.3 (C-12/C-13), 81.7 (C-12/C-13), 76.9 (C-1), 75.9 (C-11), 58.0 (OMe), 51.4 (OMe), 51.4 (C-14). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3395, 2923, 2826, 2360, 1648, 1580, 1482, 1454, 1314, 1278, 1230, 1141, 1118, 1070, 1017, 909, 880, 754, 729, 680, 608, 537, 444. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₅H₁₅BrO₄ [M⁺] 338.01537, found 338.01562 (Diff: 0.74 ppm).

Cascade product **96**

(2*Z*)-2-(1,3-dimethoxy-1,3-dihydro-2*H*-cyclobuta[*c*]chromen-2-ylidene)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol



C₂₀H₂₄O₄Si
Mol. Wt.: 356.49
yellow solid
20 %

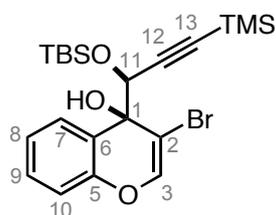
The general procedure I (page 220) was followed using: **95** (45.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (2.70 mL), Pd(OAc)₂ (1.50 mg, 6.60 mmol, 0.05 equiv.), CuI (2.50 mg, 13.0 mmol, 0.10 equiv.), PPh₃ (3.50 mg, 6.60 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (28.0 μL, 0.20 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was irradiated three times in the microwave, with a filtration as workup between the reactions: 20 min at 100 °C, 30 min at 120 °C and 40 min at 140 °C. The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 95/5 to pentane/Et₂O = 6/4) to afford 22.4 mg (48 %) of the starting material and 10 mg (20 %) of

an unpure mixture of two diastereoisomers of **96** as a yellow oil. However, significant peaks could be identified in the NMR analyses. The ratio between the two diastereoisomers was Dia 1/Dia 2 = 5/1.

Rf = 0.21 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** Dia 1 (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.61-6.48 (m, 5 H, H_{arom} and H-3), 4.89 (d, ⁵J = 3.20 Hz, 1 H, H-3), 4.65 (d, ⁵J = 3.20 Hz, 1 H, H-11), 4.45-4.10 (m, 2 H, H-14), 4.23 (s, 3 H, OMe), 3.48 (s, 3 H, OMe), 1.61 (bs, 1 H, OH), 0.21 (s, 9 H, TMS). The **¹³C NMR** spectrum was very complex, but only two carbons with a triple bond were found for both diastereoisomers. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₀H₂₄O₄Si [M⁺] 356.14439, found 356.14472 (Diff: 0.94 ppm).

Protected diol **98a**

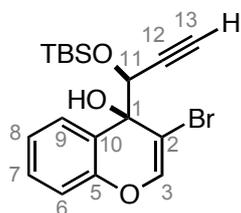
(4*S*^{*})-3-bromo-4-[(1*S*^{*})-1-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl]-4*H*-chromen-4-ol



C₂₁H₃₁BrO₃Si₂
Mol. Wt.: 467.54
white solid
80 %

To a solution of diol **53a** (650.0 mg, 1.84 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (18.4 mL) at 0 °C was added imidazole (251 mg, 3.68 mmol, 2.0 equiv.), DMAP (22.0 mg, 0.18 mmol, 0.10 equiv.) and TBDMSCl (416 mg, 2.76 mmol, 1.50 equiv.). The transparent solution turned into a white suspension, and the reaction mixture was stirred for 32 h, first at 0 °C and then at room temperature. The reaction was quenched with H₂O, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 10/0 to pentane/Et₂O = 9/1) to afford 864 mg (80 %) of **98a** as a white solid. A second fraction was obtained, containing 64 mg (9 %) of the free diol **53a**.

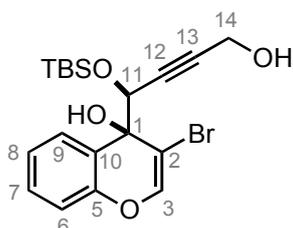
Rf = 0.82 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.82 (m, 1 H, H_{arom}), 7.32-6.97 (m, 4 H, H_{arom} and H-3), 4.55 (s, 1 H, H-11), 3.36 (s, 1 H, OH), 0.83 (s, 9 H, TBS), 0.14 (s, 9 H, TMS), 0.11 (s, 3 H, TBS), 0.05 (s, 3 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.8 (C-5), 141.7 (C-3), 129.2 (C-9), 127.8 (C-8), 123.7 (C-7), 121.3 (C-6), 115.7 (C-10), 104.7 (C-12/C-13), 103.2 (C-2), 93.3 (C-12/C-13), 71.5 (C-1), 70.6 (C-11), 25.7 (TBS), 18.1 (TBS), 0.4 (TMS), -4.4 (TBS), -5.0 (TBS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3441, 2955, 2857, 2359, 1650, 1582, 1486, 1457, 1249, 1087, 1024, 981, 835, 776, 753, 648, 609, 530, 419. **GCMS** (CI-NH₄, positive ion): 449.31 and 451.33 [M-OH⁺].

Terminal alkyne **99**(4*S**)-3-bromo-4-((1*S**)-1-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]prop-2-yn-1-yl)-4*H*-chromen-4-ol

$C_{18}H_{23}BrO_3Si$
Mol. Wt.: 395.36
colorless oil
93 %

To a solution of **98a** (389 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (6.70 mL) was added K_2CO_3 (92.4 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 2 h and quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . 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, treated with 5 % of Et_3N (elution: pentane/ Et_2O = 95/5 to pentane/ Et_2O = 7/7) to afford 247 mg (93 %) of the terminal alkyne **99** as a colorless oil.

Rf = 0.44 (pentane/ Et_2O = 7/3). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.83 (m, 1 H, H_{arom}), 7.34-6.98 (m, 3 H, H_{arom}), 7.01 (s, 1 H, H-3), 4.61 (d, $^5J = 2.10$ Hz, 1 H, H-11), 3.40 (s, 1 H, OH), 2.45 (d, $^5J = 2.10$ Hz, 1 H, H-13), 0.83 (s, 9 H, TBS), 0.14 (s, 3 H, TBS), 0.08 (s, 3 H, TBS). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3529, 3305, 2929, 2856, 2358, 1649, 1582, 1484, 1456, 1230, 1108, 1085, 945, 838, 779, 758, 654. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{18}H_{23}BrO_3Si$ [M^+] 394.05998, found 394.05943 (Diff: 1.40 ppm).

Propargylic alcohol **100**(4*S**)-3-bromo-4-((1*S**)-1-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-hydroxybut-2-yn-1-yl)-4*H*-chromen-4-ol

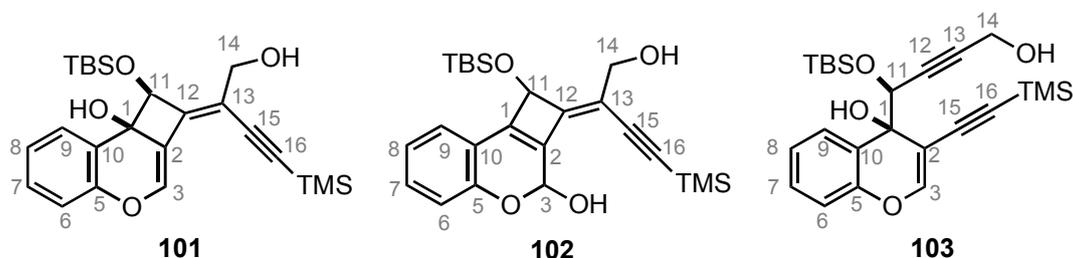
$C_{19}H_{25}BrO_4Si$
Mol. Wt.: 425.39
colorless oil
68 %

To a solution of **99** (114 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv.) in THF (2.90 mL) at -78 °C was dropwise added *n*-BuLi (0.44 mL, 0.61 mmol, 1.10 equiv., $c = 1.39$ M). The reaction mixture was stirred for 30 min at -78 °C, then *para*-formaldehyde (17.0 mg, 0.58 mmol, 2.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at -78 °C, then another 2 h at room temperature and finally quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . 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 = 6/4 to

pentane/Et₂O = 4/6) to afford 32.5 mg (29 %) of the starting material **99** and 83.0 mg (68 %) of the propargylic alcohol **100**.

Rf = 0.24 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.83 (m, 1 H, H_{arom}), 7.30-6.95 (m, 4 H, H_{arom}), 7.04 (s, 1 H, H-3), 4.61 (t, ⁵J = 1.80 Hz, 1 H, H-11), 4.22 (m, 2 H, H-14), 3.75 (bs, 1 H, OH), 2.89 (bs, 1 H, OH), 0.78 (s, 9 H, TBS), 0.09 (s, 3 H, TBS), 0.02 (s, 3 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.7 (C-5), 141.9 (C-3), 129.3 (C-9), 127.9 (C-8), 123.9 (C-7), 121.3 (C-6), 115.7 (C-10), 105.1 (C-2), 85.8 (C-12/C-13), 83.4 (C-12/C-13), 71.6 (C-1), 69.3 (C-11), 51.0 (C-14), 25.6 (TBS), 18.0 (TBS), -4.4 (TBS), -5.2 (TBS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3366, 2929, 2857, 2360, 1650, 1581, 1483, 1456, 1230, 1145, 1082, 981, 838, 778, 758, 669, 652, 532, 419. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₈H₂₅BrO₄Si [M⁺] 424.07055, found 424.07083 (Diff: 0.67 ppm).

Cascade products **101**, **102** and **104**



C₂₄H₃₄BrO₄Si₂
Mol. Wt.: 442.70
yellow oils

The general procedure I (page 220) was followed using: **95** (45.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (2.70 mL), Pd(OAc)₂ (1.50 mg, 6.60 mmol, 0.05 equiv.), CuI (2.50 mg, 13.0 mmol, 0.10 equiv.), PPh₃ (3.50 mg, 6.60 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (28.0 μL, 0.20 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave (20 min at 100 °C). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 6/4 to pentane/Et₂O = 4/6) to afford 18.5 mg (49 %) of the starting material and three fractions with the products **101**, **102** and **103** as yellow oils. None of the fractions could be assigned unambiguously to one of the products. However, significant peaks could be identified in the NMR analyses. The ¹³C NMR spectra were all very complex, but only two carbons with a triple bond were found for each fraction.

F1 (14.3 mg):

Rf = 0.59 (pentane/Et₂O = 5/5). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.25 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.72-7.26 (m, 5 H), 6.42 (s, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 4.28 (m, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 1.00 (s, 9 H, TBS), 0.19 (s, 3 H, TBS), 0.18 (s, 3 H, TBS), 0.09 (s, 9 H, TMS). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₄H₃₄O₄Si₂ [M⁺] 442.19956, found 442.19915 (Diff: 0.94 ppm).

F2 (6.6 mg):

Rf = 0.47 (pentane/Et₂O = 5/5). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.21 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.67-7.26 (m, 5 H), 6.39 (s, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 4.46 (m, 1 H), 3.77 (m, 1 H), 0.97 (s, 9 H, TBS), 0.23 (s, 6 H, TBS), -0.07 (s, 9 H, TMS). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₄H₃₄O₄Si₂ [M⁺·] 442.19956, found 442.19965 (Diff: 2.0 ppm).

F3 (13.3 mg):

Rf = 0.34 (pentane/Et₂O = 5/5). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₄H₃₄O₄Si₂ [M⁺·] 442.19956, found 442.19938 (Diff: 0.41 ppm).

7.4 Heteroatomic substituents

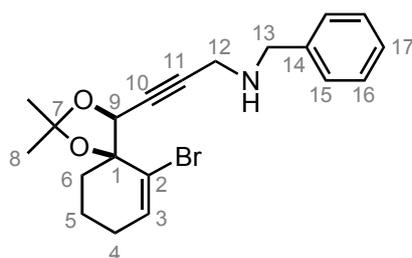
7.4.1 Secondary and tertiary amines

Benzylamine **105**

General procedure V

To a solution of the propargylic alcohol **1** (1.0 equiv.) in dry DCM (c = 0.04 M) were added, at room temperature, the amine (1.3 equiv.), MgSO₄ (0.2 g/mmol of the starting material) and MnO₂ (5.0 equiv.). The black suspension was heated at reflux for one hour. Then, a second portion of MnO₂ (5 equiv.) was added at room temperature and the mixture was heated at reflux over night. The suspension was cooled to room temperature and filtered over celite, using dry DCM. The solvent was removed under reduced pressure and the crude imine was diluted in MeOH (c = 0.22 M). NaBH₄ (1.1.0 equiv.) was added at 0 °C. After 15 min stirring at 0 °C, the solvent was removed under reduced pressure. The residual oil was diluted with Et₂O and an aqueous, saturated solution of NaHCO₃. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The brown residue was purified by flash chromatography over silica gel to afford the pure amine.

benzyl{3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl}amine



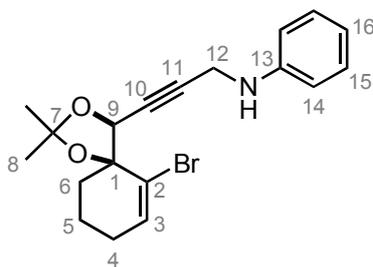
C₂₀H₂₄BrNO₂
Mol. Wt.: 390.31
yellow oil
77 %

The general procedure V was followed using: propargylic alcohol **1a** (500 mg, 1.66 mmol, 1.0 equiv.), dry DCM (41.5 mL), benzylamine (0.24 mL, 2.16 mmol, 1.30 equiv.), MgSO₄ (332 mg) and MnO₂ (1.44 g, 16.6 mmol, 10.0 equiv.), then MeOH (7.50 mL) and NaBH₄ (69.1 mg, 1.83 mmol, 1.10 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 5/5) to afford 501 mg (77 %) of **105** as a yellow oil.

Rf = 0.1 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.30 (m, 5 H, H-Ar), 6.37 (t, ³J = 4.1 Hz, 1 H, H-3), 4.76 (t, ⁵J = 1.8 Hz, 1 H, H-9), 3.90 (s, 2 H, CH₂Ph), 3.54 (dd, ²J = 17.3 Hz, ⁵J = 1.8 Hz, 1 H, H-12), 3.48 (dd, ²J = 17.3 Hz, ⁵J = 1.8 Hz, 1 H, H-12), 2.15-1.76 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.71 (s, 3 H, H-8), 1.54 (sl, 1 H, NH), 1.42 (s, 3 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 139.8 (C-14), 135.0 (C-3), 128.6 (C-15), 128.6 (C-17), 127.3 (C-16), 125.0 (C-2), 110.5 (C-7), 87.8 (C-10), 83.7 (C-1), 77.8 (C-11), 75.9 (C-9), 52.4 (C-13), 38.5 (C-6), 38.0 (C-12), 27.8 (C-4), 26.6 (C-8), 26.5 (C-8), 19.9 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3324, 2984, 2937, 2863, 2360, 1634, 1495, 1454, 1378, 1252, 1210, 1164, 1123, 1065, 1035, 988, 965, 901, 736, 699, 521. **GCMS** (CI-MeH, positive ion): 390.4 and 392.4 [MH⁺].

Phenylamine **106**

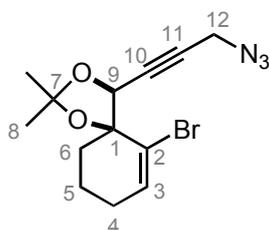
{3-[(4S*,5S*)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl}phenylamine



C₁₉H₂₂BrNO₂
Mol. Wt.: 376.29
brown oil
56 %

The general procedure V (241) was followed using: propargylic alcohol **1** (500 mg, 1.66 mmol, 1.0 equiv.), dry DCM (41.5 mL), aniline (0.20 mL, 2.16 mmol, 1.3 equiv.), MgSO₄ (332 mg) and MnO₂ (1.44 g, 16.6 mmol, 10 equiv.), then MeOH (7.5 mL) and NaBH₄ (69.1 mg, 1.83 mmol, 1.1.0 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 8/2 to pentane/Et₂O = 6/4) to afford 354 mg (56 %) of **106** as brown oil (with aniline as impurity).

Rf = 0.18 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.19 (m, 4 H, H-Ar and aniline), 6.72 (m, 5 H, H-Ar and aniline), 6.11 (t, ³J = 4.1 Hz, 1 H, H-3), 4.67 (s, 1 H, H-9), 4.01 (m, 2 H, H-12), 3.64 (sl, 1 H, NH), 2.05-1.58 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.67 (s, 3 H, H-8), 1.38 (s, 3 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 147.2 (C-13), 135.1 (C-3), 129.2 (C-15), 124.3 (C-2), 118.6 (C-16), 113.8 (C-14), 110.5 (C-7), 86.6 (C-10), 83.9 (C-1), 77.7 (C-11), 75.7 (C-9), 38.4 (C-6), 34.1 (C-12), 27.5 (C-4), 26.4 (C-8), 26.4 (C-8), 19.8 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3395, 2984, 2937, 2864, 2357, 1602, 1504, 1432, 1378, 1314, 1250, 1209, 1164, 1064, 1033, 991, 965, 901, 870, 801, 748, 691, 504. **GCMS** (CI-NH₄, positive ion): 376.2 and 378.2 [MH⁺].

Azide **107**3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl azide

$C_{13}H_{16}BrN_3O_2$
 Mol. Wt.: 326.19
 yellow oil
 95 %

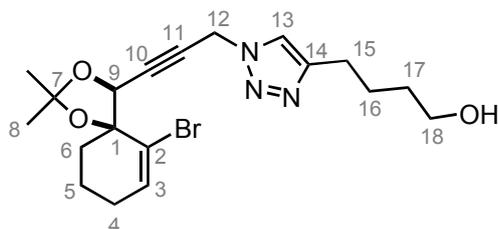
The bromide **144** (731 mg, 2.01 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in DMF (20.0 mL) in a microwave tube. Sodium azide (1.04 g, 16.1 mmol, 8 equiv.) was added and the tube was sealed. The mixture was irradiated 10 min at 80 °C in the microwave and then quenched with H₂O dist. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1) yielding 622 mg (95 %) of the azide **107** as a yellow oil.

R_f = 0.33 (pentane/Et₂O = 9/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.37 (t, ³J = 4.4 Hz, 1 H, H-3), 4.77 (s, 1 H, H-9), 3.98 (s, 2 H, H-12), 2.21-1.69 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.69 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135.4 (C-3), 124.2 (C-2), 110.8 (C-7), 84.0 (C-1), 81.9 (C-11), 81.5 (C-10), 75.6 (C-9), 40.2 (C-12), 38.4 (C-6), 27.6 (C-4), 26.5 (C-8), 26.5 (C-8), 19.9 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2985, 2939, 2865, 2096, 1634, 1456, 1378, 1248, 1209, 1165, 1079, 1066, 1038, 989, 907, 891, 850, 709, 631, 521. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₃H₁₆BrN₃O [M⁺] 325.04259, found 325.04291 (Diff: 0.98 ppm).

Triazole **108***General procedure VI*

The azide (1.0 equiv.) was diluted in *t*-BuOH (c = 0.08 M) and H₂O (c = 0.4 M). The alkyne (1.0 equiv.) was added followed by aqueous solutions of CuSO₄ (0.2 equiv.) and sodium ascorbate (0.2 equiv.). The mixture was stirred for 10 min at room temperature and quenched with brine. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel.

4-(1-{3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl}-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol



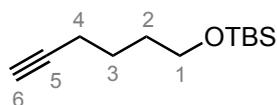
$C_{19}H_{26}BrN_3O_3$
Mol. Wt.: 424.33
colorless oil
95 %

The general procedure VI was followed using: azide **107** (415 mg, 1.27 mmol, 1.0 equiv.), *t*-BuOH (25.0 mL), H₂O (5.0 mL), hex-5-yn-1-ol (0.14 mL, 1.27 mmol, 1.0 equiv.), the aqueous solution of CuSO₄ (0.25 mL, 1.0 M, 0.20 equiv.) and the aqueous solution of sodium ascorbate (0.25 mL, 1.0 M, 0.20 equiv.). The crude yellow residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 9/1) to afford 511 mg (95 %) of the triazole **108** as a colorless oil.

Rf = 0.39 (DCM/MeOH = 9/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.63 (s, 1 H, H-13), 6.27 (t, ³J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 5.21 (dd, ²J = 18.0 Hz, ⁵J = 1.8 Hz, 1 H, H-12), 5.16 (dd, ²J = 18.0 Hz, ⁵J = 1.8 Hz, 1 H, H-12), 3.65 (t, ³J = 6.4 Hz, 2 H, H-15 or H-18), 2.74 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H, H-15 or H-18), 2.16-1.61 (m, 11 H, OH, H-4, H-5, H-6, H-16 and H-17), 1.66 (s, 3 H, H-8), 1.38 (s, 3 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.4 (C-14), 135.4 (C-3), 124.2 (C-2), 120.9 (C-13), 111.0 (C-7), 83.7 (C-1), 81.8 (C-10), 80.8 (C-11), 75.4 (C-9), 62.4 (C-15 or C-18), 40.1 (C-12), 38.3 (C-6), 32.2 (C-15 or C-18), 27.5 (C-4), 26.4 (C-8), 26.4 (C-8), 25.6 (C-16 or C-17), 25.4 (C-16 or C-17), 19.7 (C-5). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₉H₂₆BrN₃O₃ [M⁺] 423.11575, found 423.11673 (Diff: 2.31 ppm).

Protected hexynol

tert-butyl(hex-5-yn-1-yloxy)dimethylsilane



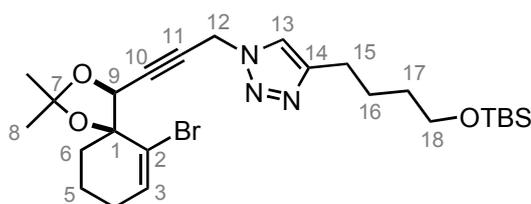
$C_{12}H_{24}OSi$
Mol. Wt.: 212.40
colorless oil
88 %

To a solution of hex-5-yn-1-ol (311 mg, 3.17 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (20.0 mL) at 0 °C was added imidazole (323 mg, 4.75 mmol, 1.50 equiv.), DMAP (39.0 mg, 0.32 mmol, 0.10 equiv.) and TBDMSCl (716 mg in small portions, 4.75 mmol, 1.50 equiv.). The transparent solution turned into a white suspension, and the reaction mixture was stirred for 2 h, first at 0 °C and then at room temperature. The reaction was quenched with H₂O, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 95/5 to pentane/Et₂O = 9/1) to afford 595 mg (88 %) of the protected alcohol as a colorless oil.

Rf = 0.82 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.63 (t, ³J = 6.4 Hz, 2 H, H-1), 2.21 (m, 2 H, H-4), 1.94 (m, 1 H, H-6), 1.62 (m, 4 H, H-2 and H-3), 0.90 (s, 9 H, TBS), 0.05 (s, 6 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 86.8 (C-5/C-6), 84.9 (C-5/C-6), 68.6 (C-1/C-4), 63.0 (C-1/C-4), 32.2 (C-2/C-3), 26.4 (TBS), 25.3 (C-2/C-3), 18.7 (TBS), -4.9 (2 x TBS).

Triazole **109**

1-{3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl}-4-(4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]butyl)-1*H*-1,2,3-triazole



C₂₅H₄₀BrN₃O₃Si
Mol. Wt.: 538.59
colorless oil
96 %

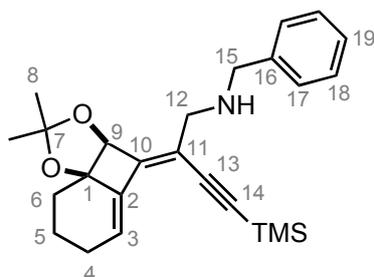
The general procedure VI (page 243) was followed using: azide **107** (169 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv.), *t*-BuOH (10.0 mL), H₂O (2.0 mL), TBS protected hexynol (110 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv.), the aqueous solution of CuSO₄ (0.50 mL, 1 M, 1.0 equiv.) and the aqueous solution of sodium ascorbate (0.50 mL, 1 M, 1.0 equiv.). The crude yellow residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 9/1) to afford 269 mg (96 %) of the triazole **109** as a colorless oil.

Rf = 0.63 (DCM/MeOH = 9/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.63 (s, 1 H, H-13), 6.28 (t, ³J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 5.23 (dd, ²J = 17.8 Hz, ⁵J = 1.8 Hz, 1 H, H-12), 5.17 (dd, ²J = 17.8 Hz, ⁵J = 1.8 Hz, 1 H, H-12), 4.73 (t, ⁵J = 1.8 Hz, 1 H, H-9), 3.63 (t, ³J = 6.4 Hz, 2 H, H-15 or H-18), 2.74 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H, H-15 or H-18), 2.19-1.53 (m, 10 H, H-4, H-5, H-6, H-16 and H-17), 1.68 (s, 3 H, H-8), 1.40 (s, 3 H, H-8), 0.88 (s, 9 H, TBS), 0.03 (s, 6 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.7 (C-14), 135.4 (C-3), 124.3 (C-2), 120.8 (C-13), 111.0 (C-7), 83.8 (C-1), 81.8 (C-10), 80.9 (C-11), 75.5 (C-9), 62.9 (C-15 or C-18), 40.1 (C-12), 38.4 (C-6), 32.5 (C-15 or C-18), 27.6 (C-4), 26.4 (C-8), 26.4 (C-8), 26.1 (TBS), 25.9 (C-16 or C-17), 25.6 (C-16 or C-17), 19.7 (C-5), 18.5 (TBS), -5.2 (TBS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2933, 2857, 1734, 1634, 1550, 1461, 1379, 1252, 1210, 1100, 1066, 10339, 903, 834, 774. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₅H₄₀BrN₃O₃Si [M⁺] 537.20223, found 537.20220 (Diff: 0.06 ppm).

7.4.2 Polycycles via semi-hydrogenation

Dienyne **110**

benzyl[(2Z)-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-yl]amine



$C_{25}H_{33}NO_2Si$
Mol. Wt.: 407.62
yellow oil
88 %

Following general procedure I – 4-exo-dig/Sonogashira coupling:

The procedure I (page 220) was followed using: benzylamine **105** (110 mg, 0.28 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (6 mL), Pd(OAc)₂ (3.2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), CuI (5.4 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), PPh₃ (7.40 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (60 mL, 0.42 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 8/2 to pentane/Et₂O = 6/4) to afford 106 mg (92 %) of the desired product **110** as a yellow oil.

Via 4-exo-dig/Stille coupling :

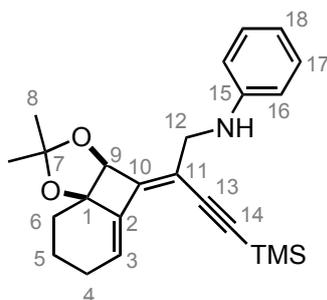
In a 2-5mL microwave vial were added benzylamine **105** (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.), tributyl(trimethylsilylacetylene)stannane (149 mg, 0.38 mmol, 1.50 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (29.6 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), and benzene (0.10 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and degazed by argon bubbling for 10 min. The reaction mixture was irradiated in the microwave for 20 min at 130 °C. The reaction mixture was then filtered through celite to eliminate the metal traces and then concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 8/2 to pentane/Et₂O = 6/4) to afford 92 mg (88 %) of **110** as a yellow oil (with stannane residues as impurity).

Rf = 0.55 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.34 (m, 5 H, H_{arom}), 6.28 (t, ³J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 4.86 (s, 1 H, H-9), 3.79 (s, 2 H, H-15), 3.45 (d, ²J = 14.0 Hz, 1 H, H-12), 3.39 (d, ²J = 14.0 Hz, 1 H, H-12), 2.46-1.40 (m, 7 H, H-4, H-5, H-6 and NH), 1.49 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8), 0.21 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151.0 (C-10), 140.6 (C-16), 138.1 (C-2), 128.5 (C-18 or C-17), 128.4 (C-18 or C-17), 127.0 (C-19), 125.6 (C-3), 117.1 (C-11), 114.3 (C-7), 103.6 (C-13 or C-14), 102.3 (C-13 or C-14), 86.4 (C-1), 81.6 (C-9), 52.8 (C-12), 49.6 (C-15), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.4 (C-8), 25.8 (C-4), 19.2 (C-5), 0.2 (TMS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3028, 2938, 2360, 2342, 2132, 1654, 1495, 1454, 1378, 1368, 1249, 1193, 1147, 1092,

1038, 999, 840, 758, 733, 697, 635. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{25}H_{33}NO_2Si$ [M^+] 407.22806, found 407.22948 (Diff.: 3.49 ppm).

Dienyne **111**

[(2Z)-2-[(3a*S**,8a*R**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3a*H*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]phenylamine



$C_{24}H_{31}NO_2Si$
Mol. Wt.: 393.59
yellow oil
83 %

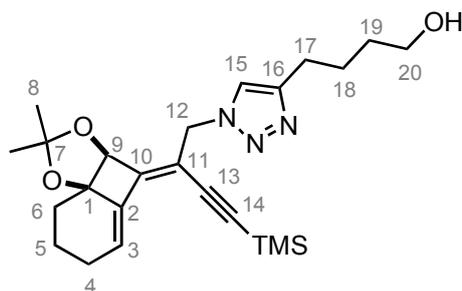
The general procedure I (page 220) was followed using: phenylamine **106** (240 mg, 0.64 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (14 mL), $Pd(OAc)_2$ (7.20 mg, 0.03 mmol, 0.05 equiv.), CuI (12.2 mg, 0.06 mmol, 0.10 equiv.), PPh_3 (16.8 mg, 0.06 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (140 mL, 0.96 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/ Et_2O = 8/2 to pentane/ Et_2O = 6/4) to afford 206 mg (83 %) of the desired product **111** as a yellow oil.

Rf = 0.90 (pentane/ Et_2O = 8/2). **1H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.18 and 6.70 (m, 5 H, H_{arom}), 6.25 (t, $^3J = 3.8$ Hz, 1 H, H-3), 4.83 (s, 1 H, H-9), 4.28 (bs, 1 H, NH), 3.93 (d, $^2J = 6.1$ Hz, 2 H, H-12), 2.42 (m, 1 H, H-4), 1.99 (m, 4 H, H-4, H-5 and H-6), 1.55 (m, 1 H, H-6), 1.53 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 3 H, H-8), 0.20 (s, 9 H, TMS). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.5 (C-10), 148.0 (C-2), 137.9 (C-15), 129.3 (C-17 or C-16), 125.7 (C-3), 117.7 (C-18), 117.5 (C-11), 114.4 (C-7), 113.3 (C-17 or C-16), 103.1 (C-13 or C-14), 102.6 (C-13 or C-14), 86.6 (C-1), 81.7 (C-9), 45.2 (C-12), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 25.8 (C-4), 19.2 (C-5), 0.1 (TMS). **GCMS** (CI- NH_4 , positive ion): 394.4 [MH^+].

Dienyne **112**

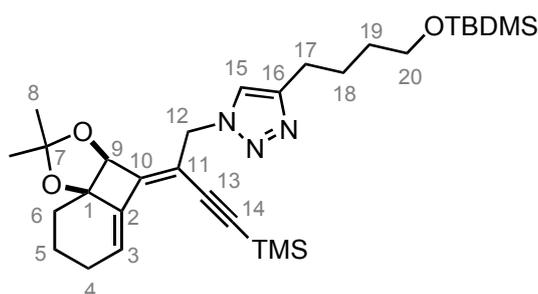
The general procedure I (page 220) was followed using: triazole **109** (108 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (5 mL), $Pd(OAc)_2$ (2.86 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), CuI (6.70 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), PPh_3 (4.80 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (54 mL, 0.38 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 95/5 to DCM/MeOH = 9/1) to afford 91 mg (81 %) of the desired product **112** as a yellow oil.

4-{1-[(2Z)-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-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}butan-1-ol



$C_{24}H_{35}N_3O_3Si$
Mol. Wt.: 441.64
yellow oil
81 %

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.43 (s, 1 H, H-15), 6.28 (t, 3J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 5.21 (d, 3J = 14.1 Hz, 1 H, H-12), 4.86 (d, 3J = 14.1 Hz, 1 H, H-12), 4.76 (s, 1 H, H-9), 3.63 (t, 3J = 6.4 Hz, 2 H, H-17 or H-20), 2.72 (t, 3J = 7.6 Hz, 2 H, H-17 or H-20), 2.45-1.40 (m, 11 H, H-4, H-5, H-6, H-18, H-19 and OH), 1.48 (s, 3 H, H-8), 1.40 (s, 3 H, H-8), 0.11 (s, 9 H, TMS). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 153.6 (C-10), 147.9 (C-11), 137.4 (C-2), 128.2 (C-3), 121.1 (C-15), 114.9 (C-7), 110.6 (C-16), 103.4 (C-13 or C-14), 101.6 (C-13 or C-14), 86.3 (C-1), 81.2 (C-9), 62.3 (C-20), 50.6 (C-12), 32.2 (C-17, C-18 or C-19), 29.5 (C-6), 28.7 (C-8), 28.2 (C-8), 25.9 (C-17, C-18 or C-19), 25.7 (C-4), 25.4 (C-17, C-18 or C-19), 19.0 (C-5), 0.2 (TMS). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3380, 2937, 2865, 2340, 2244, 2135, 1655, 1552, 1370, 1250, 1193, 1039, 841, 729, 638. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{24}H_{36}N_3O_3Si$ [$M+H^+$] 442.25204, found 442.25358 (Diff.: 3.47 ppm).

Dienyne **113**4-(4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]butyl)-1-[(2Z)-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-yl]-1H-1,2,3-triazole

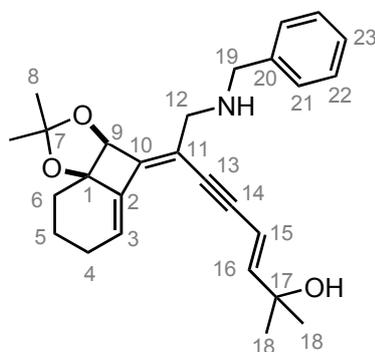
$C_{30}H_{49}N_3O_3Si_2$
Mol. Wt.: 555.90
yellow oil
62 %

The general procedure I (page 220) was followed using: triazole **108** (161 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (5 mL), $Pd(OAc)_2$ (3.40 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.), CuI (5.70 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), PPh_3 (7.86 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (63 mL, 0.45 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/ Et_2O = 7/3 to pentane/ Et_2O = 5/5) to afford 100 mg (62 %) of **113** as a yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.43 (s, 1 H, H-15), 6.33 (t, ³J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 4.99 (d, ²J = 13.8 Hz, 1 H, H-12), 4.91 (d, ²J = 13.8 Hz, 1 H, H-12), 4.79 (s, 1 H, H-9), 3.63 (t, ³J = 6.4 Hz, 2 H, H-17 or H-20), 2.73 (t, ³J = 7.60 Hz, 2 H, H-17 or H-20), 2.45-1.40 (m, 10 H, H-4, H-5, H-6, H-18 and H-19), 1.51 (s, 3 H, H-8), 1.43 (s, 3 H, H-8), 0.89 (s, 9 H, H-23), 0.14 (s, 9 H, TMS), 0.03 (s, 6 H, H-21). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.6 (C-10), 148.3 (C-11), 137.5 (C-2), 128.2 (C-3), 121.0 (C-15), 114.9 (C-7), 110.8 (C-16), 103.5 (C-13 or C-14), 101.7 (C-13 or C-14), 86.4 (C-1), 81.3 (C-9), 63.0 (C-20), 50.6 (C-12), 32.5 (C-17, C-18 or C-19), 29.5 (C-6), 28.8 (C-8), 28.3 (C-8), 26.1 (C-23), 26.0 (C-17, C-18 or C-19), 25.9 (C-17, C-18 or C-19), 25.7 (C-4), 19.1 (C-5), 18.5 (C-22), -0.1 (TMS), -5.1 (C-21).

Trienyne **114a**

(3*E*,7*Z*)-8-(benzylamino)-7-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-2-methyloct-3-en-5-yn-2-ol



C₂₇H₃₃NO₃
Mol. Wt.: 419.56
orange oil
43 %

The general procedure II (page 229) was followed using: Dienyne **100** (126 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (42.7 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.), vinyl iodide **181** (78.7 mg, 0.37 mmol, 1.20 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (17.9 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.) and Cul (8.90 mg, 0.05 mmol, 0.15 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 4/6) and 55 mg (43 %) of the desired product **114a** were isolated as an orange oil.

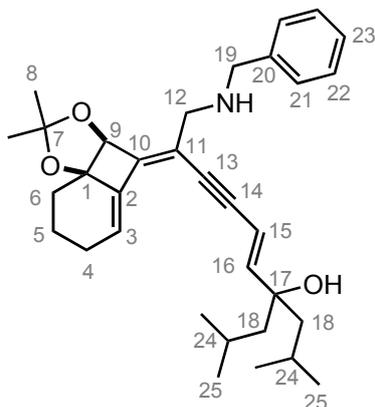
Rf = 0.30 (pentane/EtOAc = 7/3). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.31 (m, 5 H, H_{arom}), 6.26 (m, 2 H, H-3 and H-16), 5.93 (d, ³J = 15.9 Hz, 1 H, H-15), 4.87 (s, 1 H, H-9), 3.80 (s, 2 H, H-12), 3.44 (AB system, 2 H, H-19), 2.51 (m, 7 H, H-4, H-5, H-6 and NH), 1.49 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8), 1.32 (s, 6 H, H-18). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.8 (C-16), 150.0 (C-10), 140.4 (C-20), 138.6 (C-2), 128.5 (C-22/C-21), 128.4 (C-22/C-21), 127.0 (C-23), 125.1 (C-3), 117.0 (C-11), 114.2 (C-7), 107.2 (C-15), 94.9 (C-14), 88.7 (C-13), 86.3 (C-1), 81.6 (C-9), 71.2 (C-17), 52.9 (C-19), 49.8 (C-12), 29.7 (2 x C-18), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 25.8 (C-4), 19.2 (C-5).

Trienyne **114b**

The general procedure II (page 229) was followed using: Dienyne **110** (130 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (44.0 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv.), vinyl iodide **180** (114 mg, 0.38 mmol,

1.20 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (18.0 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.) and CuI (9.10 mg, 0.05 mmol, 0.15 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/EtOAc = 9/1 to pentane/EtOAc = 7/3) and 117 mg (72 %) of the desired product **114b** were isolated as an orange oil.

(5*E*,9*Z*)-10-(benzylamino)-9-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-4-isobutyl-2-methyldec-5-en-7-yn-4-ol



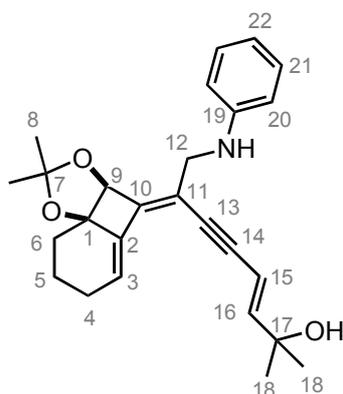
C₃₃H₄₅NO₃
Mol. Wt.: 503.72
orange oil
72 %

R_f = 0.28 (pentane/EtOAc = 7/3). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.31 (m, 5 H, H_{arom}), 6.23 (t, 1 H, H-3), 6.11 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H, H-16), 5.93 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H, H-15), 4.88 (s, 1 H, H-9), 3.82 (s, 2 H, H-12), 3.45 (AB system, 2 H, H-19), 2.43 (m, 1 H, H-4a), 2.13 (m, 1 H, H-4b), 1.72 (m, 5 H, H-24, H-6, H-5 and NH), 1.50 (s, 3 H, H-8), 1.47 (s, 2 H, H-18), 1.45 (s, 2 H, H-18), 1.41 (s, 3 H, H-8), 0.96-0.91 (4 s, 12 H, H-25). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.0 (C-16), 149.7 (C-10), 140.7 (C-20), 138.5 (C-2), 128.5 (C-22/C-21), 128.4 (C-22/C-21), 127.0 (C-23), 124.9 (C-3), 117.5 (C-11), 114.3 (C-7), 107.9 (C-15), 95.5 (C-14), 88.5 (C-13), 86.3 (C-1), 81.6 (C-9), 77.1 (C-17), 53.0 (C-12), 51.3 (C-18), 51.2 (C-18), 49.9 (C-19), 29.6 (C-6), 29.0 (C-8), 28.6 (C-8), 25.8 (C-4), 24.8-24.6 (4 x C-25), 24.1 (2 x C-24), 19.2 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3488, 3305, 3028, 2950, 2867, 2360, 2341, 1653, 149, 1455, 1379, 1368, 1254, 1193, 1147, 1091, 1037, 997, 962, 862, 744, 699, 529. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₃₃H₄₆NO₃ [M+H⁺] 503.33994, found 503.34096 (Diff.: 2.01 ppm).

Trienyne **114c**

The general procedure II (page 229) was followed using: Dienyne **111** (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (35.1 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), vinyl iodide **181** (64.6 mg, 0.31 mmol, 1.20 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (14.7 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.) and CuI (7.20 mg, 0.04 mmol, 0.15 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 8/2 to pentane/Et₂O = 4/6) and 73.8 mg (70 %) of the desired product **114c** were isolated as an orange oil.

(3*E*,7*Z*)-8-anilino-7-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-2-methyloct-3-en-5-yn-2-ol

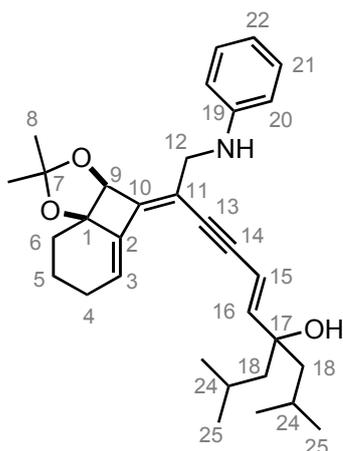


$C_{26}H_{31}NO_3$
Mol. Wt.: 405.53
orange oil
70 %

R_f = 0.22 (pentane/Et₂O = 7/3). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 6.69 (m, 3 H, H_{arom}), 6.22 (m, 2 H, H-3 and H-16), 5.89 (d, ³J = 15.7 Hz, 1 H, H-15), 4.86 (s, 1 H, H-9), 4.26 (bs, 1 H, NH), 3.95 (s, 2 H, H-12), 2.41 (m, 1 H, H-4a), 2.15 (m, 1 H, H-4b), 2.51 (m, 4 H, H-5 and H-6), 1.53 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 3 H, H-8), 1.33 (s, 6 H, H-18). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151.0 (C-16), 149.4 (C-10), 147.9 (C-19), 138.1 (C-2), 129.3 (C-20), 125.2 (C-3), 117.7 (C-22), 115.6 (C-11), 114.3 (C-7), 113.3 (C-21), 107.0 (C-15), 95.0 (C-14), 88.4 (C-13), 86.4 (C-1), 81.6 (C-9), 71.1 (C-17), 45.4 (C-12), 31.2 (2 x C-18), 29.6 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 25.8 (C-4), 19.0 (C-5). **GCMS** (CI-NH₄, positif ion): 406.4 [M+H⁺].

Trienyne **114d**

(5*E*,9*Z*)-10-anilino-9-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-4-isobutyl-2-methyldec-5-en-7-yn-4-ol



$C_{32}H_{43}NO_3$
Mol. Wt.: 489.69
orange oil
68 %

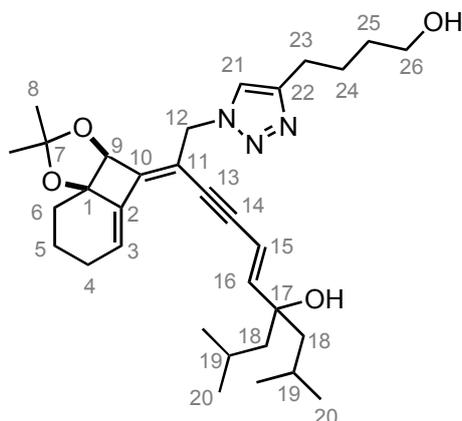
The general procedure II (page 229) was followed using: Dienyne **111** (102 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (36.0 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv.), vinyl iodide **180** (92.0 mg, 0.31 mmol, 1.20 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (15.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.) and CuI (7.40 mg, 0.04 mmol, 0.15 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with

5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 85/15 to pentane/Et₂O = 7/3) and 86 mg (68 %) of the desired product **114d** were isolated as an orange oil.

Rf = 0.23 (pentane/ Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.18 (m, 2 H, H_{arom}), 6.70 (m, 3 H, H_{arom}), 6.21 (t l, 1 H, H-3), 6.09 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H, H-16), 5.92 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H, H-15), 4.86 (s, 1 H, H-9), 4.27 (bs, 1 H, NH), 3.96 (s, 2 H, H-12), 2.41 (m, 1 H, H-4a), 2.12 (m, 1 H, H-4b), 1.72 (m, 5 H, H-23, H-5 and H-6), 1.54 (s, 3 H, H-8), 1.46 (s, 2 H, H-18), 1.44 (s, 5 H, H-8 and H-18), 0.96-0.90 (4 s, 12 H, H-24). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 150.2 (C-16), 149.1 (C-10), 148.0 (C-19), 138.1 (C-2), 129.3 (C-20), 125.2 (C-3), 117.7 (C-22), 115.9 (C-11), 114.3 (C-7), 113.3 (C-21), 107.8 (C-15), 95.7 (C-14), 88.1 (C-13), 86.5 (C-1), 81.7 (C-9), 77.0 (C-17), 51.1 (2 x C-18), 45.4 (C-12), 29.5 (C-6), 29.0 (C-8), 28.5 (C-8), 25.8 (C-4), 24.8-24.6 (4 x C-24), 24.5 (C-23), 24.1 (C-23), 19.1 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3541, 3396, 2951, 2867, 2360, 2241, 1602, 1505, 1466, 1380, 1368, 1254, 1191, 1147, 1062, 1037, 994, 961, 908, 862, 730, 691, 507. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₃₂H₄₄NO₃ [M+H⁺] 489.32429, found 489.32517 (Diff.: 1.78 ppm).

Trienyne 114e

(5*E*,9*Z*)-9-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-10-[4-(4-hydroxybutyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-4-isobutyl-2-methyldec-5-en-7-yn-4-ol



C₃₂H₄₇N₃O₄
Mol. Wt.: 537.73
yellow oil
61 %

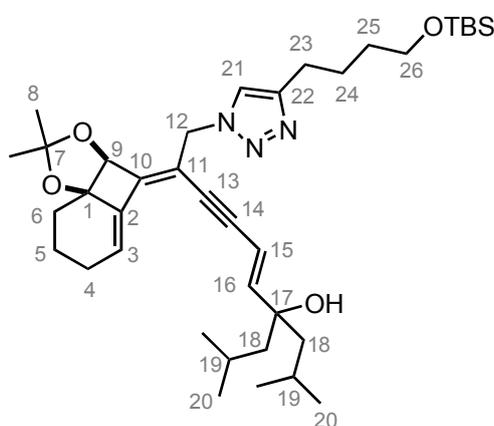
The general procedure II (page 229) was followed using: Dienyne **112** (174 mg, 0.39 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (54.0 mg, 0.39 mmol, 1.0 equiv.), vinyl iodide **180** (140.0 mg, 0.47 mmol, 1.20 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (22.8 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.) and CuI (11.3 mg, 0.06 mmol, 0.15 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: DCM to DCM/MeOH = 95/5) and 130 mg (61 %) of the desired product **114e** were isolated as a yellow oil.

Rf = 0.50 (DCM/MeOH = 95/5). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.44 (s, 1 H, H-21), 6.29 (t, ³J = 3.0 Hz, 1 H, H-3), 6.05 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H, H-16), 5.82 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H, H-15), 5.16 (d, ³J = 14.4 Hz, 1 H, H-12a), 5.00 (s, 1 H, H-9), 4.92 (d, ³J = 14.4 Hz, 1 H, H-12b), 3.64 (t, 2 H, ³J = 6.40 Hz, H-26), 2.74 (t, 2 H, ³J = 7.60 Hz, H-23), 2.40 (m, 1 H, H-4a), 2.17 (m, 1 H, H-4b), 2.05-1.32 (m, 23 H, OH, OH, H-5, H-6, H-18, H-19, H-24 and H-25), 1.52 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s,

3 H, H-8), 0.91-0.86 (4 s, 12 H, H-20). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 152.0 (C-10), 151.1 (C-16), 148.0 (C-11), 137.6 (C-2), 127.6 (C-3), 121.1 (C-21), 114.8 (C-22), 111.2 (C-7), 107.2 (C-15), 96.3 (C-14), 86.5 (C-13), 86.3 (C-1), 81.2 (C-9), 76.9 (C-17), 62.5 (C-12), 50.9 (C-23), 46.2 (C-26), 32.3 (C-6), 29.5 (C-4), 28.8 (C-8), 28.3 (C-8), 25.9 (C-18/C-24/C-25), 25.8 (C-18/C-24/C-25), 25.5 (C-18/C-24/C-25), 24.8-24.6 (4 x C-20), 24.1-24.0 (2 x C-19), 19.0 (C-5). IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3384, 2950, 2867, 2182, 1653, 1552, 1456, 1370, 1192, 1147, 1037, 911, 729, 645, 528. HRMS (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$ [M^+] 537.35666, found 537.35787 (Diff.: 2.26 ppm).

Trienyne **114f**

(5*E*,9*Z*)-10-[4-(4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]butyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-9-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-4-isobutyl-2-methyldec-5-en-7-yn-4-ol



$\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_4\text{Si}$
Mol. Wt.: 651.99
yellow oil
66 %

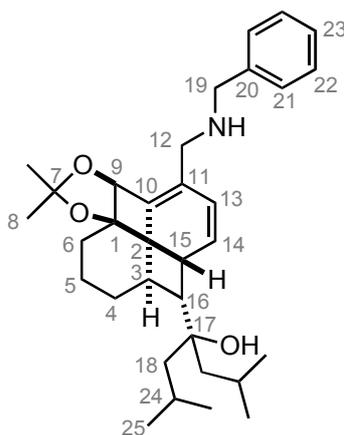
The general procedure II (page 229) was followed using: Dienyne **113** (100 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.), K_2CO_3 (26.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.), vinyl iodide **180** (66.0 mg, 0.22 mmol, 1.20 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.) and CuI (5.30 mg, 0.03 mmol, 0.15 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et_3N (elution: pentane/ Et_2O 6/4 to pentane/ Et_2O = 4/6) and 80.0 mg (66 %) of the desired product **114f** were isolated as a yellow oil.

Rf = 0.24 (pentane/ Et_2O = 6/4). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.42 (s, 1 H, H-21), 6.28 (t, ^3J = 3.60 Hz, 1 H, H-3), 6.03 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-16), 5.82 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-15), 5.14 (d, ^3J = 14.4 Hz, 1 H, H-12a), 4.99 (s, 1 H, H-9), 4.90 (d, ^3J = 14.4 Hz, 1 H, H-12b), 3.60 (t, 2 H, ^3J = 6.40 Hz, H-26), 2.70 (t, 2 H, ^3J = 7.60 Hz, H-23), 2.40 (m, 1 H, H-4a), 2.15 (m, 1 H, H-4b), 2.05-1.35 (m, 16 H, OH, H-5, H-6, H-18, H-19, H-24 and H-25), 1.49 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8), 0.90-0.85 (4 s, 12 H, H-20), 0.85 (s, 9 H, TBS), 0.01 (s, 6 H, TBS). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 152.1 (C-10), 150.9 (C-16), 148.3 (C-11), 137.6 (C-2), 127.6 (C-3), 120.8 (C-21), 114.8 (C-22), 111.2 (C-7), 107.3 (C-15), 96.2 (C-14), 86.6 (C-13), 86.2 (C-1), 81.2 (C-9), 76.9 (C-17), 63.0 (C-12), 51.0 (C-23), 50.6 (C-26), 32.4 (C-6), 29.4 (C-4), 28.8 (C-8), 28.2 (C-8), 26.1 (TBS), 25.9 (C-18/C-24/C-25), 25.8 (C-18/C-24/C-25), 25.6 (C-18/C-24/C-25), 24.7-24.6 (4 x

C-20), 24.0 (2 x C-19), 19.0 (C-5), 18.4 (TBS), -5.2 (TBS). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3370, 2950, 2865, 2182, 1657, 1552, 1462, 1380, 1254, 1098, 1038, 963, 835, 775, 731, 661, 528.

Fenestradiene 115b

4-{{(1*R**,4*aR**,7*aS**,12*R**)-8-[(benzylamino)methyl]-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-12-yl]-2,6-dimethylheptan-4-ol



$\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_3$
Mol. Wt.: 505.73
colorless oil
41 %

The general procedure III (page 230) was followed using: $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (23.8 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), NaBH_4 (3.60 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), trienyne **114b** (48.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) and ethylenediamine (0.05 mL, 0.19 mmol, 3.50 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et_3N (elution: pentane/ EtOAc = 9/1 to pentane/ EtOAc = 7/3) and 19.7 mg (41 %) of the desired product **115b** were isolated as a colorless oil, next to some traces of the corresponding cyclooctatriene.

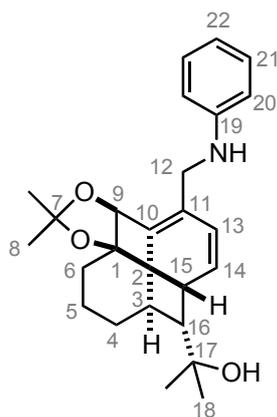
R_f = 0.20 (pentane/ EtOAc = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.29 (m, 5 H, H_{arom}), 5.98 (m, 2 H, H-14 and H-13), 5.16 (s, 1 H, H-9), 3.85 (AB systeme, 2 H, H-12), 3.26 (AB systeme, 2 H, H-19), 3.26 (m, 1 H, H-15), 3.08 (m, 1 H, H-3), 2.60 (t, $^3J = 9.40$ Hz, 1 H, H-16), 2.02-1.63 (m, 8 H, H-24, H-18, H-6, H-5*a* and H-4*a*), 1.42 (s, 3 H, H-8), 1.30 (s, 3 H, H-8), 1.24 (m, 4 H, H-18, H-5*b* and H-4*b*), 0.98-0.86 (m, 12 H, H-25). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 140.5 (C-20), 135.8 (C-10), 129.1 (C-14), 128.8 (C-11), 128.5 (C-22/C-21), 128.2 (C-22/C-21), 127.5 (C-13), 127.0 (C-23), 115.4 (C-7), 89.9 (C-1), 84.3 (C-9), 77.3 (C-17), 61.1 (C-16), 53.7 (C-19/C-12), 50.2 (C-19/C-12), 47.7 (C-18), 45.8 (C-18), 43.7 (C-2), 39.2 (C-3), 35.7 (C-15), 33.2 (C-6), 31.3 (C-4), 30.0 (C-8), 28.4 (C-8), 25.4-24.1 (6 C, C-25 and C-24), 22.2 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3548, 2950, 2865, 2363, 1665, 1453, 1367, 1234, 1200, 1135, 1099, 1078, 1047, 1028, 1001, 854, 735, 698. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{NO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$] 505.35559, found 505.35773 (Diff.: 4.23 ppm).

Fenestradiene 115c

The general procedure III (page 230) was followed using: $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (39.9 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), NaBH_4 (6.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), trienyne **114c** (65.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.)

and ethylenediamine (0.06 mL, 0.56 mmol, 3.50 equiv.). The reaction was repeated two times in order to achieve a complete conversion of the starting material. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 8/2). 23.1 mg (51 %) of the desired product **115c** were isolated as a colorless oil, next to some traces of the starting material and the corresponding cyclooctatriene.

2-[(1*R**,4*aR**,7*aS**,12*R**)-8-(anilinomethyl)-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-12-yl]propan-2-ol



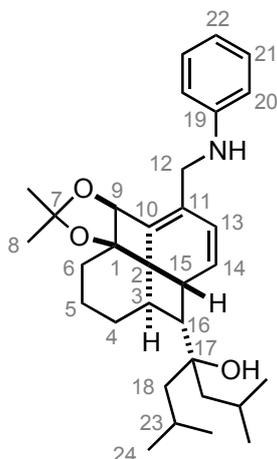
C₂₆H₃₃NO₃
Mol. Wt.: 407.55
colorless oil
51 %

R_f = 0.13 (pentane/Et₂O = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.16 (m, 2 H, H_{arom}), 6.70 (m, 3 H, H_{arom}), 6.02 (m, 4 H, H-14 and H-13), 5.05 (s, 1 H, H-9), 4.42 (bs, 1 H, NH), 3.89 (d, ²J = 16.1 Hz, 1 H, H-12), 3.29 (m, 1 H, H-15), 3.02 (m, 1 H, H-3), 2.60 (t, ³J = 9.58 Hz, 1 H, H-16), 2.00-1.76 (m, 4 H, H-6, H-5*a* and H-4*a*), 1.46 (s, 3 H, H-8), 1.39 (s, 3 H, H-18), 1.28 (s, 3 H, H-8), 1.25 (m, 2 H, H-5*b* and H-4*b*), 1.09 (s, 3 H, H-18). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.4 (C-19), 135.8 (C-10), 129.7 (C-14), 129.3 (C-20), 127.6 (C-11), 126.7 (C-13), 117.5 (C-22), 115.5 (C-7), 113.1 (C-21), 89.7 (C-1), 84.1 (C-9), 72.5 (C-17), 62.3 (C-16), 45.4 (C-12), 43.5 (C-2), 39.2 (C-3), 35.1 (C-15), 33.1 (C-6), 30.7 (C-4), 29.9 (C-8), 29.3 (C-8), 28.4 (C-18), 28.3 (C-18), 22.2 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3382, 2971, 2932, 2861, 2361, 1689, 1602, 1508, 1443, 1379, 1351, 1202, 1076, 1015, 870, 770, 693, 509. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₂₆H₃₃NO₃ [M⁺] 407.24604, found 407.24715 (Diff.: 2.73 ppm).

Fenestradiene **115d**

The general procedure III (page 230) was followed using: Ni(OAc)₂·4H₂O (38.1 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), NaBH₄ (5.80 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), trienyne **114d** (75.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and ethylenediamine (0.36 mL, 0.54 mmol, 3.50 equiv.). The reaction was stirred for 3 d in order to achieve a complete conversion of the starting material. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to pentane/Et₂O = 8/2) and 27.1 mg (36 %) of the desired product **115d** were isolated as a colorless oil. A fraction with ~7.5 mg (10 %) of the corresponding cyclooctatriene mixed with impurities was also isolated.

4-[(1*R**,4*aR**,7*aS**,12*R**)-8-(anilinomethyl)-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-12-yl]-2,6-dimethylheptan-4-ol



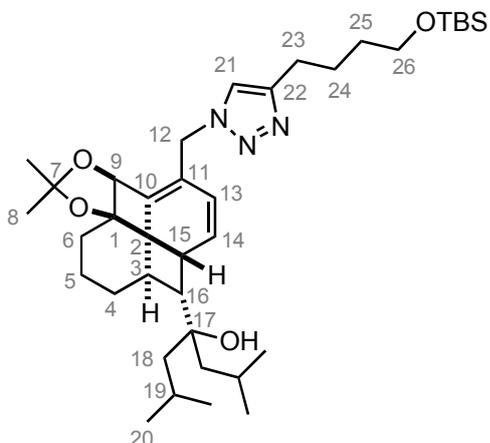
C₃₂H₄₅NO₃
Mol. Wt.: 491.70
colorless oil
36 %

R_f = 0.36 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.19 (m, 2 H, H_{arom}), 6.64 (m, 3 H, H_{arom}), 6.02 (m, 4 H, H-14 and H-13), 5.04 (s, 1 H, H-9), 4.39 (bs, 1 H, NH), 3.87 (d, ²J = 15.8 Hz, 1 H, H-12), 3.71 (d, ²J = 16.1 Hz, 1 H, H-12), 3.27 (m, 1 H, H-15), 3.06 (m, 1 H, H-3), 2.72 (t, ³J = 9.30 Hz, 1 H, H-16), 2.05-1.58 (m, 7 H, H-23, H-18, H-6, H-5*a* and H-4*a*), 1.46 (s, 3 H, H-8), 1.37 (s, 3 H, H-8), 1.47-1.08 (m, 6 H, OH, H-18, H-5*b* and H-4*b*), 0.94 (m, 12 H, H-24). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.4 (C-19), 136.0 (C-10), 129.8 (C-14), 129.3 (C-20), 127.5 (C-11), 126.6 (C-13), 117.5 (C-22), 115.5 (C-7), 113.1 (C-21), 89.8 (C-1), 84.1 (C-9), 77.9 (C-17), 61.1 (C-16), 47.7 (C-18), 45.9 (C-12), 45.4 (C-18), 43.6 (C-2), 39.1 (C-3), 35.7 (C-15), 33.1 (C-6), 31.1 (C-4), 30.0 (C-8), 28.4 (C-8), 25.4 (C-23/C-24), 25.2 (C-23/C-24), 24.8 (C-23/C-24), 24.7 (C-23/C-24), 24.3 (C-23/C-24), 24.1 (C-23/C-24), 22.3 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3566, 3375, 29360, 2866, 2356, 1602, 1505, 1456, 1367, 1314, 1235, 1200, 1136, 1099, 1076, 908, 853, 730, 691, 506. **HRMS** (ESI, 120 eV): not stable, degradation.

Fenestradiene **115f**

The general procedure III (page 230) was followed using: Ni(OAc)₂·4H₂O (30.2 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.), NaBH₄ (4.60 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.), trienyne **114f** (79.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) and ethylenediamine (0.28 mL, 0.42 mmol, 3.50 equiv.). The reaction was stirred for 72 h. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 6/4 to pentane/Et₂O = 2/8). 21.8 mg (28 %) of the desired product **115f** and 37.9 mg (50 %) of the starting material **114f** were isolated. The two products were not separable, significant peaks could however be identified in the ¹H NMR spectrum.

4-((1*R**,4*aR**,7*aS**,12*R**)-8-[[4-(4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]butyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]methyl]-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo-[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-12-yl)-2,6-dimethylheptan-4-ol



$C_{38}H_{63}N_3O_4Si$
Mol. Wt.: 654.01
colorless oil
28 %

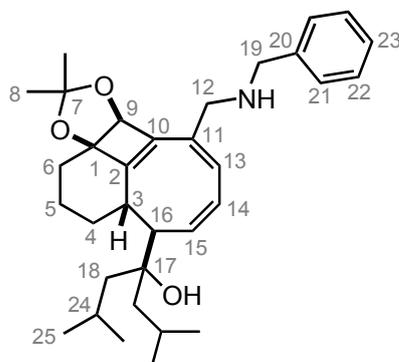
Rf = 0.22 (pentane/Et₂O = 6/4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.31 (s, H-21), 6.03 (m, H-14 or H-13), 5.84 (m, H-14 or H-13), 5.12 (m, H-12a), 4.98 (s, H-9), 3.87 (m, H-12b), 3.62 (t, H-26), 3.23 (m, H-15), 3.10 (m, H-3), 2.72 (m, H-23 and H-16), 2.05-1.58 (m, OH, H-25, H-24, H-29, H-18, H-6, H-5 and H-4), 1.43 (s, 3 H, H-8), 1.33 (s, 3 H, H-8), 0.95-0.90 (4 s, H-20), 0.87 (s, TBS), 0.03 (s, TBS).

Cyclooctatriene **116b**

General procedure VII

The fenestradienes **79** were dissolved in benzene (c = 0.042 M) in an appropriate 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 50 min at 110 °C. The reaction mixture was then filtered through celite and then concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography.

4-((3*aR**,4*S**,5*R**,9*bS**)-9-[(benzylamino)methyl]-2,2-dimethyl-4,9*b*-dihydro-5*H*-3*a*,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2,6-dimethylheptan-4-ol



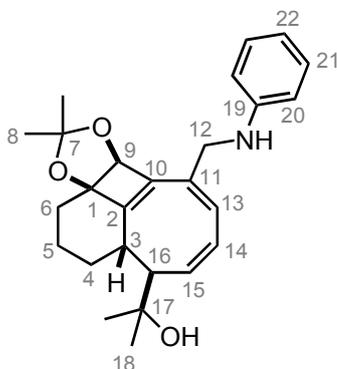
$C_{33}H_{47}NO_3$
Mol. Wt.: 505.73
yellow oil
60 %

The general procedure VII was followed using: fenestradiene **115b** (20.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to pentane/Et₂O = 7/3) and 13.0 mg (60 %) of the desired product **116b** were isolated as a yellow oil.

Rf = 0.43 (pentane/EtOAc = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.30 (m, 5 H, H_{arom}), 5.97 (m, 2 H, H-14 and H-13), 5.63 (t, ³J = 9.70 Hz, 1 H, H-15), 4.94 (s, 1 H, H-9), 3.77 (AB system, 2 H, H-12), 3.45 (AB system, 2 H, H-19), 2.81 (t, ³J = 9.70 Hz, 1 H, H-16), 2.70 (m, 1 H, H-3), 1.51 (m, 8 H, H-24, H-6, H-5 and H-4), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1.36 (s, 3 H, H-8), 0.98 (s, 2 H, H-18), 0.96-0.94 (m, 12 H, H-25), 0.84 (s, 2 H, H-18). **NMR ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.3 (C-2), 140.6 (C-20), 140.0 (C-15), 138.1 (C-10), 134.0 (C-11), 128.4 (C-22/C-21), 128.3 (C-22/C-21), 127.6 (C-13), 127.5 (C-14), 127. (C-23), 114.6 (C-7), 85.2 (C-1), 84.1 (C-9), 77.9 (C-17), 53.0 (C-16/C-12), 52.6 (C-16/C-12), 49.2 (C-16), 47.7 (C-18), 43.9 (C-18), 40.7 (C-3), 34.1 (C-6), 33.5 (C-4), 29.8 (C-8), 28.8 (C-8), 25.6 (C-24), 25.5 (C-24), 25.0-23.1 (4 x C-25), 24.0 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2928, 2866, 2359, 1726, 1435, 1366, 1259, 1232, 1203, 1184, 1142, 1028, 870, 840, 735, 698, 653. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₃₃H₄₇NO₃ [M⁺] 505.3559, found 505.35447 (Diff.: 2.23 ppm).

Cyclooctatriene **116c**

2-[(3aR*,4S*,5R*,9bS*)-9-(anilinomethyl)-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl]propan-2-ol



C₂₆H₃₃NO₃
Mol. Wt.: 407.55
yellow oil
94 %

The general procedure VII (page 257) was followed using: fenestradiene **115c** (23.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 8/2 to pentane/Et₂O = 6/4) and 21.7 mg (94 %) of the desired product **116c** were isolated as a yellow oil.

Rf = 0.24 (pentane/EtOAc = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 6.68 (m, 3 H, H_{arom}), 6.05 (d, ³J = 4.50 Hz, 1 H, H-13), 5.95 (dd, ³J = 11.2 Hz, 1 H, ³J = 4.50 Hz, H-14), 5.85 (m, 1 H, H-15), 4.88 (s, 1 H, H-9), 3.91 (AB system, 2 H, H-12), 3.86 (bs, 1 H, NH), 2.62 (m, 1 H, H-3), 2.40 (t, ³J = 10.1 Hz, 1 H, H-16), 2.05 (m, 2 H, H-6a and H-4a), 1.67 (m, 3 H, H-6b and H-5), 1.40 (s, 3 H, H-8), 1.38 (s, 3 H, H-8), 1.25 (s, 3 H, H-18), 1.11 (s, 3 H, H-18), 1.08 (m, 1 H, H-4b). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.6 (C-2), 148.0 (C-19), 140.4 (C-15), 137.4

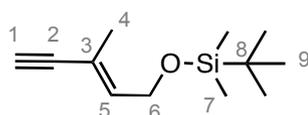
(C-10), 132.2 (C-11), 129.3 (C-20), 127.8 (C-13), 127.3 (C-14), 117.8 (C-22), 114.8 (C-7), 113.9 (C-21), 85.2 (C-1), 84.1 (C-9), 72.8 (C-17), 52.0 (C-16), 48.6 (C-12), 41.1 (C-3), 34.1 (C-4), 33.5 (C-6), 30.9 (C-18), 29.8 (C-8), 28.8 (C-8), 24.2 (C-18), 23.9 (C-5). **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{26}H_{33}NO_3 [M^+]$ 407.24765, found 407.24604 (Diff.: 3.95 ppm).

7.4.3 One-pot synthesis of the polycycles with secondary amines

7.4.3.1 Enynes

Enyne **E-125**

(*E*)-*tert*-butyldimethyl((3-methylpent-2-en-4-yn-1-yl)oxy)silane



$C_{12}H_{22}OSi$
Mol. Wt.: 210.39
yellow oil
99%

To a solution of (*E*)-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol (2.29 g, 23.8 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (150 mL) was added imidazole (2.43 g, 35.7 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (291 mg, 2.38 mmol, 0.10 equiv.). The reaction was cooled to 0 °C and *tert*-butyl(chloro)dimethylsilane (5.37 g, 35.7 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was stirred for 90 min at room temperature and quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. 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 **E-125** were isolated as a yellow oil.

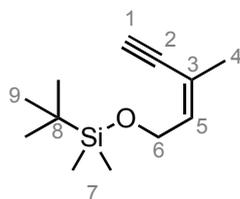
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.01 (td, $^3J = 6.1$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1 H, H-5), 4.25 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 2 H, H-6), 2.79 (s, 1 H, H-1), 1.80 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 3 H, H-4), 0.90 (s, 9 H, H-9), 0.07 (s, 6 H, H-7). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.7 (C-5), 117.8 (C-3), 86.3 (C-2), 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 **Z-125**

To a solution of (*Z*)-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol (300 mg, 3.12 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (3 mL) was added imidazole (319 mg, 4.68 mmol, 1.5 equiv.) and DMAP (38 mg, 0.31 mmol, 0.10 equiv.). The reaction was cooled to 0 °C and *tert*-butyl(chloro)dimethylsilane (705 mg, 4.68 mmol, 1.5 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was stirred for 90 min at room temperature and quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was

extracted with DCM. 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 **E-125** were isolated as yellow oil.

(Z)-tert-butyltrimethyl((3-methylpent-2-en-4-yn-1-yl)oxy)silane



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{OSi}$
Mol. Wt.: 210.39
yellow oil
82 %

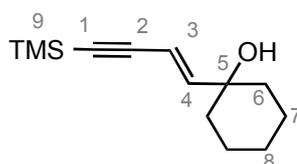
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.87 (t, $^3\text{J} = 6.2$ Hz, 1 H, H-5), 4.39 (dd, $^3\text{J} = 6.2$ Hz, $^5\text{J} = 1.1$ Hz, 2 H, H-6), 3.15 (s, 1 H, H-1), 1.89 (d, $^4\text{J} = 1.1$ Hz, 3 H, H-4), 0.92 (s, 9 H, H-9), 0.09 (s, 6 H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 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.

Enyne **128**

General procedure VIII

To a solution of TMS-acetylene (1.0 equiv.) in anhydrous THF was added at 0 °C a solution of the corresponding vinyl iodide (1.0 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.03 equiv.), and CuI (0.10 equiv.) in anhydrous THF. Then diisopropylamine (12. equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 5 min at 0 °C and then 1 h at room temperature. 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 Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel. The TMS-enyne was then deprotected: it was dissolved in MeOH and K_2CO_3 was added (1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, 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 dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure before purification by flash chromatography.

(E)-1-(4-(trimethylsilyl)but-1-en-3-yn-1-yl)cyclohexanol

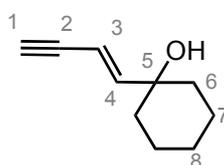


$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{OSi}$
222.40
orange solid
87 %

The enyne was prepared following the general procedure VIII starting from a solution of TMS-acetylene (1.1 mL, 7.93 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (83 mL), a solution of (*E*)-3-iodo-1-cyclohexylpent-2-en-1-ol (2 g, 7.93 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (167 mg, 0.24 mmol, 0.03 equiv.), Cul (151 mg, 0.79 mmol, 0.10 equiv.) in THF (14 mL), and diisopropylamine (13.4 mL, 95.2 mmol, 12 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1), to afford 1.53 g (87 %) of the TMS-enyne as an orange solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) 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.

(*E*)-1-(but-1-en-3-yn-1-yl)cyclohexanol **128**



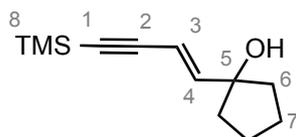
C₁₀H₁₄O
Mol. Wt.: 150.22
white solid
87 %

The TMS-enyne (1.53 g, 6.96 mmol, 1.0 equiv.) was then deprotected, in MeOH (35 mL) and with K₂CO₃ (961 mg, 6.96 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1) to afford 910 mg (87 %) of **128** as a white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) 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

Enyne **127**

(*E*)-1-(4-(trimethylsilyl)but-1-en-3-yn-1-yl)cyclopentanol



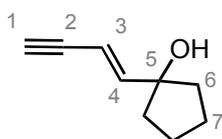
C₁₂H₂₀OSi
Mol. Wt.: 208.37
orange solid
99 %

The enyne was prepared following the general procedure VIII (page 260) starting from a solution of TMS-acetylene (2.03 mL, 19.9 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (164 mL), a solution of (*E*)-3-iodo-1-cyclopentylpent-2-en-1-ol (4.73 g, 19.9 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (418 mg, 0.6 mmol, 0.03 equiv.), Cul (378 mg, 1.99 mmol, 0.10 equiv.) in THF (25 mL), and diisopropylamine (33.6 mL, 238 mmol, 12 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel

(elution: pentane/Et₂O = 9/1 to pentane/Et₂O = 7/3) to afford 4.10 g (99 %) of the TMS-enyne as an orange solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) 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.

(*E*)-1-(but-1-en-3-yn-1-yl)cyclopentanol **127**



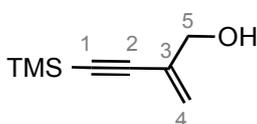
C₉H₁₂O
Mol. Wt.: 136.19
yellow oil
84 %

The TMS-enyne (4.10 g, 19.7 mmol, 1.0 equiv.) was then deprotected in MeOH (98 mL) and with K₂CO₃ (4.08 mg, 29.5 mmol, 1.5 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to 8/2), to afford 2.25 g (84 %) of **127** as yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) 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.

Enyne **133**

2-methylene-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol



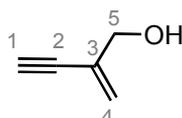
C₈H₁₄OSi
Mol. Wt.: 154.28
brown oil
58 %

A solution of 2-bromo-2-propen-1-ol (115 mg, 0.85 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN and Et₃N (c = 0.10 M, MeCN/Et₃N = 8/2, 6.80 mL MeCN, 1.70 mL Et₃N) was degazed under vacuum and put under argon. At room temperature was then added TMS-acetylene (0.13 mL, 0.94 mmol, 1.10 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (49.0 mg, 0.04 mmol, 0.05 equiv.) and CuI (24.3 mg, 0.13 mmol, 0.15 equiv.). The yellow solution turned brown-red. After 1 h stirring at room temperature, the solution was quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was

purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 7/3) yielding 75.8 mg (58 %) of the TMS-enyne as a brown oil.

Rf = 0.45 (pentane/Et₂O = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.53 (dd, ⁵J = 3.90 Hz, ²J = 1.20 Hz, 2 H, H-4), 4.13 (bs, 2 H, H-5), 1.90 (bs, 1 H, OH), 0.20 (m, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131.4 (C-3), 121.4 (C-4), 102.7 (C-2), 96.4 (C-1), 65.3 (C-5), 0.06 (TMS).

2-methylenebut-3-yn-1-ol **133**



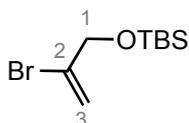
C₅H₆O
Mol. Wt.: 82.04
yellow oil
71 %

The TMS-enyne (75.8 g, 0.49 mmol, 1.0 equiv.) was then deprotected following the general procedure VIII (page 260), in MeOH (3.30 mL) and with K₂CO₃ (68 mg, 0.49 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was diluted in Et₂O, treated with activated carbon and filtered through celite. 28.2 mg (71 %) of the terminal enyne **133** were isolated as a yellow oil.

Rf = 0.45 (pentane/Et₂O = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.57 (dd, ⁵J = 3.90 Hz, ²J = 1.20 Hz, 2 H, H-4), 4.14 (s, 2 H, H-5), 2.96 (s, 1 H, H-1), 2.20 (bs, 1 H, OH). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 130.4 (C-3), 122.3 (C-4), 81.7 (C-2), 78.9 (C-1), 65.2 (C-5), 30.4 (C-1).

Protected 2-bromo-2-propen-1-ol **134**

[(2-bromoprop-2-en-1-yl)oxy](*tert*-butyl)dimethylsilane



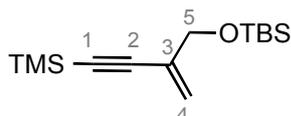
C₉H₁₉BrOSi
Mol. Wt.: 251.24
colorless oil
100 %

To a solution of alcohol 2-bromo-2-propen-1-ol (885 mg, 6.50 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (21 mL) at 0 °C was added imidazole (665 mg, 9.76 mmol, 1.50 equiv.), DMAP (79.4 mg, 0.65 mmol, 0.10 equiv.) and TBSCl (1.47 g, 9.76 mmol, 1.5 equiv.). The transparent solution turned into a white suspension, and the reaction mixture was stirred first at 0 °C and then for 5 h at room temperature. The reaction was quenched with H₂O, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 95/5) to afford 1.63 g (100 %) of **134** as a colorless oil.

Rf = 0.38 (pentane/Et₂O = 95/5). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.95 (d, ²J = 1.60 Hz, 1 H, H-3a), 5.53 (d, ²J = 1.60 Hz, 1 H, H-3b), 4.20 (bs, 2 H, H-2), 0.92 (s, 9 H, TBS), 0.10 (s, 6 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 132.0 (C-2), 114.8 (C-3), 67.6 (C-1), 25.9 (TBS), 18.5 (TBS), -5.2 (TBS). **GCMS** (positive ion, 70 eV): 251.10 and 253.13 [M+H⁺].

Enyne 135

tert-butyl(dimethyl)[[2-methylene-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]oxy]silane

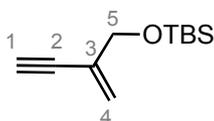


C₁₄H₂₈OSi₂
Mol. Wt.: 268.54
gray oil
100 %

A solution of **134** (1.63 g, 6.50 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN and Et₃N (c = 0.10 M, MeCN/Et₃N = 8/2, 52.0 mL MeCN, 13.0 mL Et₃N) was degazed under vacuum and put under argon. At room temperature was then added TMS-acetylene (1.0 mL, 7.15 mmol, 1.10 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (230 mg, 0.20 mmol, 0.05 equiv.) and CuI (186 mg, 0.96 mmol, 0.15 equiv.). The yellow solution turned brown-red. After 1 h stirring at room temperature, ethanolamine (10 equiv./CuI) was added; the solution was stirred for another 2 h and then quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane) yielding 1.78 g (100 %) of the TMS-enyne as gray oil.

Rf = 0.37 (pentane). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.59 (d, ²J = 1.60 Hz, 1 H, H-4a), 5.49 (d, ²J = 1.60 Hz, 1 H, H-4b), 4.13 (bs, 2 H, H-5), 0.92 (s, 9 H, TBS), 0.18 (s, 9 H, TMS), 0.08 (s, 6 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 131.1 (C-3), 120.6 (C-4), 103.3 (C-2), 95.4 (C-1), 65.2 (C-5), 26.0 (TBS), 18.5 (TBS), 0.08 (TMS), -5.2 (TBS). **GCMS** (positive ion, 70 eV): 269.24 [M+H⁺].

tert-butyl(dimethyl)[(2-methylenebut-3-yn-1-yl)oxy]silane **135**

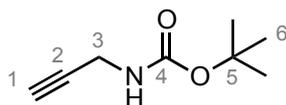


C₁₁H₂₀OSi
Mol. Wt.: 196.36
yellow oil
77 %

The TMS-enyne (350 mg, 1.30 mmol, 1.0 equiv.) was then deprotected following the general procedure VIII (page 260), in MeOH (8.70 mL) and with K₂CO₃ (180 mg, 1.30 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 98/2 to pentane/Et₂O = 95/5) to afford 196 mg (77 %) of **135** as a yellow oil, with traces of a byproduct.

Rf = 0.37 (pentane). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.66 (m, 1 H, H-4a), 5.54 (m, 1 H, H-4b), 4.16 (bs, 2 H, H-5), 2.91 (s, 1 H, H-5), 0.92 (s, 9 H, TBS), 0.09 (s, 6 H, TBS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 130.2 (C-3), 121.2 (C-4), 82.0 (C-2), 78.2 (C-1), 65.0 (C-5), 26.0 (TBS), 18.5 (TBS), -5.2 (TBS). **GCMS** (positive ion, 70 eV): 214.19 [M+NH₄⁺].

Boc-protected propargylamine 136



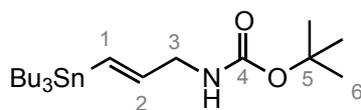
C₈H₁₃NO₂
Mol. Wt.: 155.19
white solid
83 %

Propargylamine (1.91 mL, 29.8 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in dry DCM (49.0 mL). Et₃N (4.20 mL, 29.8 mmol, 1.0 equiv.) and Boc₂O (7.80 mg, 35.8 mmol, 1.20 equiv.) were added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature and quenched with water. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 98/2) yielding 3.82 g (83 %) of the protected amine **136** as a white solid.

Rf = 0.22 (pentane/Et₂O = 95/5). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.69 (bs, 1 H, NH), 3.91 (dd, ³J = 5.4 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 2 H, H-3), 2.21 (t, ⁴J = 2.6 Hz, 1 H, H-1), 1.45 (s, 9 H, H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.4 (C-4), 80.2 (C-2), 80.06 (C-5), 71.3 (C-1), 30.5 (C-3), 28.4 (C-6). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3305, 2979, 2932, 1695, 1514, 1454, 1392, 1367, 1328, 1278, 1250, 1165, 1050, 1030, 946, 906, 858, 782, 763, 672, 632. **GCMS** (positiv ion, 70 eV): 140.1 [M⁺ (-Me)]. **Mp** = 45 °C.

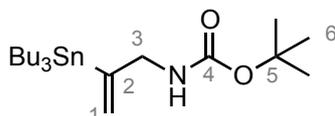
Stannanes 137a and 137b

To a solution of the Boc-protected propargylamine (2.0 g, 12.9 mmol, 1.0 equiv.) and PdCl₂(PPh₃)₂ (181 mg, 0.26 mmol, 0.02 equiv.) in THF (39.0 mL) was added tributyltin hydride (4.0 mL, 14.2 mmol, 1.10 equiv.) dropwise at 0 °C under argon. After the addition of Bu₃SnH, the originally light yellow solution abruptly turned brown-black. The stirring was continued for about 10 min. THF was then evaporated. After purification by chromatography on 5% Et₃N treated silica gel (elution: pentane/Et₂O = 99/1) were obtained: 1.73 g (30 %) of **137a** and 3.30 g (57 %) of **137b** as a yellow oils.

(E)-*tert*-butyl (3-(tributylstannyl)allyl)carbamate **137a**

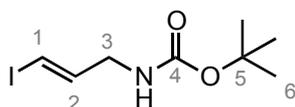
C₂₀H₄₁NO₂Sn
Mol. Wt.: 446.26
yellow oil
30 %

R_f = 0.28 (pentane/Et₂O = 95/5). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.99 (m, 2 H, H-1 and H-2), 4.65 (bs, 1 H, NH), 3.78 (bs, 2 H, H-3), 1.73-0.89 (m, 36 H, Bu₃Sn and H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.7 (C-4), 151.8 (C-2), 125.0 (C-1), 79.3 (C-5), 49.4 (C-3), 29.2 (Bu₃Sn), 28.6 (C-6), 27.5 (Bu₃Sn), 13.8 (Bu₃Sn), 9.5 (Bu₃Sn). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3350, 2956, 2924, 2871, 2853, 1697, 1603, 1504, 1456, 1390, 1376, 1365, 1340, 1273, 1248, 1169, 1071, 1049, 987, 961, 865, 776, 690, 664, 596, 505.

tert-butyl (2-(tributylstannyl)allyl)carbamate **137b**

C₂₀H₄₁NO₂Sn
Mol. Wt.: 446.26
yellow oil
57 %

R_f = 0.36 (pentane/Et₂O = 95/5). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.80 (s, 1 H, H-1a), 5.22 (s, 1 H, H-1b), 4.52 (bs, 1 H, NH), 3.89 (bs, 2 H, H-3), 1.61-0.89 (m, 36 H, Bu₃Sn, and H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.9 (C-3), 144.4 (C-2), 129.2 (C-1), 79.4 (C-5), 46.1 (C-3), 29.2 (Bu₃Sn), 28.6 (C-6), 27.4 (Bu₃Sn), 13.9 (Bu₃Sn), 9.50 (Bu₃Sn). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2955, 2923, 2871, 2853, 1704, 1501, 1456, 1419, 1390, 1365, 1339, 1247, 1167, 1071, 1045, 1022, 958, 917, 864, 775, 664, 594, 500.

Iodure **138a***(E)*-*tert*-butyl (3-iodoallyl)carbamate

C₈H₁₄INO₂
Mol. Wt.: 283.11
white solid
68 %

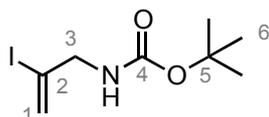
To a solution of **137a** (1.43 g, 3.20 mmol, 1.0 equiv.) in Et₂O (16 mL) was added a solution of iodine (976 mg, 3.85 mmol, 1.20 equiv.) in Et₂O (19 mL), at -78 °C under argon. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h and then allowed to warm up to room temperature before the addition of a saturated solution of Na₂S₂O₃. After extraction with Et₂O, the combined organic layers were washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃, water, brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The yellow oil was then diluted in Et₂O (13 mL). DBU (0.71 mL, 4.80 mmol,

1.50 equiv.) was added dropwise at room temperature and a white solid was formed. A few mL of a solution of iodine ($c = 0.10 \text{ M}$ in Et_2O) were added until a brown color remained in the reaction mixture, which was then filtered through celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (elution: pentane/ $\text{Et}_2\text{O} = 9/1$ to pentane/ $\text{Et}_2\text{O} = 7/3$) to afford 619 mg (68 %) of the product as a white solid.

Rf = 0.14 (pentane/ $\text{Et}_2\text{O} = 9/1$). **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.54 (dt, $^3J = 14.5 \text{ Hz}$, $^3J = 5.9 \text{ Hz}$, 1 H, H-2), 6.27 (d, $^3J = 14.5 \text{ Hz}$, 1 H, H-1), 4.63 (m, 1 H, NH), 3.70 (bs, 2 H, H-3), 1.44 (s, 9 H, H-6). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.6 (C-4), 142.6 (C-2), 79.7 (C-5), 77.7 (C-1), 44.8 (C-3), 28.5 (C-6). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3339, 2977, 2929, 2158, 1690, 1608, 1518, 1453, 1428, 1391, 1366, 1332, 1280, 1249, 1167, 1052, 975, 947, 862, 781, 658. **Mp** = 87 °C.

Iodure **137b**

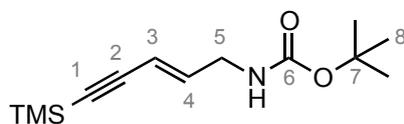
tert-butyl (2-iodoprop-2-en-1-yl)carbamate



$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{INO}_2$
Mol. Wt.: 283.11
colorless oil
62 %

To a solution of **137b** (1.60 g, 3.58 mmol, 1.0 equiv.) in Et_2O (18 mL) was added a solution of iodine (1.09 g, 4.30 mmol, 1.20 equiv.) in Et_2O (22 mL), at -78 °C under argon. The reaction mixture was kept at -78 °C for 2 h and then allowed to warm up to room temperature before addition of a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. After extraction with Et_2O , the combined organic layers were washed with a saturated solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, water, brine, dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The yellow oil was then diluted in Et_2O (14 mL). DBU (0.80 mL, 5.37 mmol, 1.50 equiv.) was added dropwise at room temperature and a white solid was formed. A few mL of a solution of iodine ($c = 0.10 \text{ M}$ in Et_2O) were added until a brown color remained in the reaction mixture, which was then filtered through celite. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel (elution: pentane/ $\text{Et}_2\text{O} = 9/1$ to pentane/ $\text{Et}_2\text{O} = 7/3$) to afford 629 mg (62 %) of the product as a colorless oil, next to 289 mg (18 %) of the starting material.

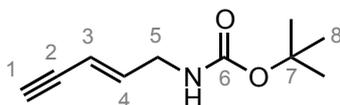
Rf = 0.20 (pentane/ $\text{Et}_2\text{O} = 9/1$). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.26 (d, $^2J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, H-6a), 5.81 (d, $^2J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H, H-6b), 4.90 (bs, 1 H, NH), 3.89 (d, $^3J = 5.9 \text{ Hz}$, 2 H, H-3), 1.44 (s, 9 H, H-6). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.4 (C-4), 125.5 (C-1), 108.2 (C-2), 80.1 (C-5), 52.4 (C-3), 28.5 (C-6). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3337, 2977, 2929, 2360, 2342, 1693, 1506, 1455, 1419, 1392, 1366, 1278, 1248, 1163, 1097, 1049, 1029, 939, 895, 861, 782, 651.

Enyne **139a***(E)*-*tert*-butyl (5-(trimethylsilyl)pent-2-en-4-yn-1-yl)carbamate

$C_{13}H_{23}NO_2Si$
Mol. Wt.: 253.41
yellow oil
62 %

The TMS-enyne was prepared following the general procedure VIII (page 260) using: TMS-acetylene (0.31 mL, 2.19 mmol, 1.0 equiv.), THF (5 mL), **138a** (619 mg, 2.19 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (46 mg, 0.07 mmol, 0.03 equiv.), CuI (42 mg, 0.22 mmol, 0.10 equiv.) and diisopropylamine (3.7 mL, 26.4 mmol, 12 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 95/5 to pentane/Et₂O = 7/3), to afford 344 mg (62 %) of the TMS-enyne as a yellow oil.

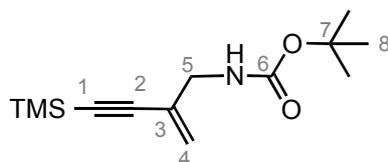
Rf = 0.27 (pentane/Et₂O = 9/1). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.16 (dt, ³J = 15.8 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1 H, H-4), 5.83 (dt, ³J = 15.8 Hz, ⁵J = 1.5 Hz, 1 H, H-3), 4.56 (bs, 1 H, NH), 3.79 (bs, 2 H, H-5), 1.43 (s, 9 H, H-8), 0.18 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.6 (C-6), 142.0 (C-4), 111.2 (C-3), 103.0 (C-2), 95.2 (C-1), 79.8 (C-7), 42.3 (C-5), 28.5 (C-8), 0.02 (TMS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3348, 2964, 2361, 2133, 1691, 1509, 1455, 1392, 1366, 1249, 1170, 1085, 953, 841, 760, 655.

(E)-*tert*-butyl pent-2-en-4-yn-1-ylcarbamate **139a**

$C_{10}H_{15}NO_2$
Mol. Wt.: 181.23
white solid
93 %

The TMS-enyne (344 mg, 1.36 mmol, 1.0 equiv.) was then deprotected in MeOH (4.8 mL) and with K₂CO₃ (187 mg, 1.36 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to 8/2), to afford 229 mg (93 %) of **139a** as a white solid.

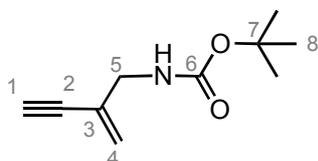
Rf = 0.35 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.20 (dt, ³J = 15.8 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1 H, H-4), 5.83 (m, 1 H, H-3), 4.62 (bs, 1 H, NH), 3.80 (bs, 2 H, H-5), 2.86 (d, ³J = 5.8 Hz, 1 H, H-1), 1.44 (s, 9 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.7 (C-6), 141.9 (C-4), 110.0 (C-3), 81.5 (C-2 or C-1), 79.9 (C-7), 77.9 (C-2 or C-1), 42.2 (C-5), 28.5 (C-8). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3298, 2978, 2931, 1689, 1510, 1455, 1392, 1366, 1275, 1249, 1163, 1052, 954, 862, 781, 635. **Mp** = 74 °C.

Enyne **139b**

$C_{13}H_{23}NO_2Si$
 Mol. Wt.: 253.41
 yellow oil
 57 %

The TMS-enyne was prepared following the general procedure VIII (page 260) using: TMS-acetylene (0.31 mL, 2.22 mmol, 1.0 equiv.), THF (5.0 mL), **137b** (629 mg, 2.22 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (47.0 mg, 0.07 mmol, 0.03 equiv.), CuI (42.0 mg, 0.22 mmol, 0.10 equiv.) and diisopropyl-amine (3.74 mL, 26.6 mmol, 12.0 equiv.). The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 95/5 to pentane/Et₂O = 7/3), to afford 321 mg (57 %) of the TMS-enyne as a yellow oil.

Rf = 0.13 (pentane/Et₂O = 9/1). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.28 (d, ²J = 1.1 Hz, 1 H, H-4a), 5.22 (d, ²J = 1.1 Hz, 1 H, H-4b), 4.58 (bs, 1 H, NH), 3.60 (bs, 2 H, H-5), 1.26 (s, 9 H, H-8), 0.08 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.7 (C-6), 129.0 (C-3), 122.0 (C-4), 103.4 (C-2), 96.0 (C-1), 79.7 (C-7), 45.3 (C-5), 28.5 (C-8), 0.02 (TMS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3348, 2964, 2359, 2148, 1696, 1508, 1455, 1391, 1366, 1249, 1166, 1051, 943, 838, 759, 698, 633.



$C_{10}H_{15}NO_2$
 Mol. Wt.: 181.23
 white solid
 70 %

The TMS-enyne (321 mg, 1.27 mmol, 1.0 equiv.) was then deprotected in MeOH (6.40 mL) and with K₂CO₃ (175 mg, 1.27 mmol, 1.0 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to 8/2), to afford 116 mg (70 %) of **138b** as a white solid.

Rf = 0.47 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.52 (s, 1 H, H-4a), 5.47 (s, 1 H, H-4b), 4.79 (bs, 1 H, NH), 3.79 (bs, 2 H, H-5), 2.93 (s, 1 H, H-1), 1.45 (s, 9 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.7 (C-6), 122.0 (C-4), 83.5 (C-2), 82.2 (C-1), 79.8 (C-7), 78.6 (C-3), 45.3 (C-5), 28.5 (C-8).

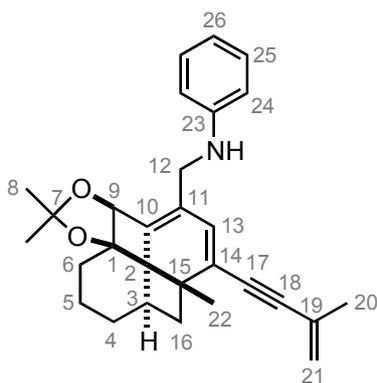
7.4.3.2 One-pot synthesis of the fenestradienes

Fenestradiene **120a** and cyclooctatriene **121a**

General procedure IX

In a 2-5 mL microwave vial were added the compound **1**, **105** or **106 etc.** (1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv.), copper iodide (0.10 equiv.) and PPh₃ (0.10 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine (c = 0.05 M). The reaction mixture was degazed with two freeze-pump-thaw cycles. Then, the enyne (**3.0 equiv.**) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave (90 or 100 °C, 60 min). 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.

N-{[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**)-6,6,11-trimethyl-10-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]methyl}aniline



C₂₉H₃₃NO₂
Mol. Wt.: 427.58
yellow oil
72 %

The general procedure IX was followed using: phenylamine **106** (60.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (1.80 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), PPh₃ (4.19 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), Cul (3.0 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **12** (0.05 mL, 0.48 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 90 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 95/5 to pentane/Et₂O = 8/2) to afford 49 mg (72 %) of the desired fenestradiene **120a** as a yellow oil and 10 mg (15 %) of the corresponding cyclooctatriene **121a** (analytical data see page 280).

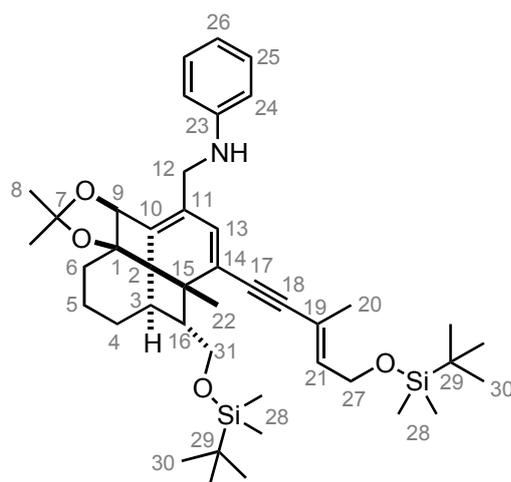
R_f = 0.75 (pentane/ Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 6.68 (m, 3 H, H_{arom}), 6.13 (s, 1 H, H-13), 5.24 (d, ²J = 20.5 Hz, 2 H, H-21), 4.96 (s, 1 H, H-9), 3.83 (m, 2 H, H-12), 2.56 (m, 1 H, H-16a), 2.46 (m, 1 H, H-3), 2.02-1.63 (m, 6 H, H-16b, H-6, H-5 and H-4a), 1.92 (s, 3 H, H-20), 1.46 (s, 3 H, H-22), 1.44 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8), 1.24 (m, 4 H, H-4b). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.3 (C-23), 138.0 (C-10), 129.4 (C-14), 129.3 (C-25), 128.2 (C-13), 127.5 (C-19), 126.5 (C-11), 121.4 (C-21), 117.5 (C-26), 115.8 (C-7), 113.2 (C-24), 93.5 (C-18), 90.7 (C-17), 88.1 (C-1), 82.7 (C-9), 47.5 (C-15), 47.3 (C-16), 45.2 (C-12), 40.1 (C-3), 39.5 (C-2), 34.1 (C-6), 32.6 (C-4), 30.2 (C-8), 28.6 (C-8), 24.2 (C-22), 23.7 (C-20), 22.0 (C-5). **IR**

(neat) ν (cm^{-1}) = 3628, 3374, 2925, 2852, 2360, 1602, 1506, 1455, 1368, 1310, 1232, 1107, 1085, 888, 857, 748, 691, 510. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_2$ [M^+] 427.25113, found 441.25205 (Diff.: 2.16 ppm).

Fenestradiene **120b**, cyclooctatriene **121b** and trienyne **118b**

The general procedure IX (page 270) was followed using: phenylamine **106** (56.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.70 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), PPh_3 (3.97 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), CuI (2.90 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **E-125** (95.0 mg, 0.48 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 100 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/ Et_2O = 95/5 to pentane/ Et_2O = 8/2) to afford 43.1 mg (40 %) of the desired fenestradiene **120b** as a yellow oil. 22.3 mg (29 %) of the trienyne **118b** and 24.0 mg (22 %) of the corresponding cyclooctatriene **121b** (analytical data see page 281) were also obtained.

N-{[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**,12*R**)-12-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-10-((3*E*)-5-{{*tert*butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl)methyl}aniline

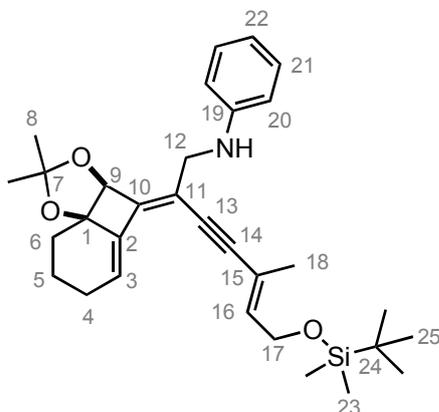


$\text{C}_{43}\text{H}_{65}\text{NO}_4\text{Si}_2$
Mol. Wt.: 716.15
yellow oil
40 %

R_f = 0.48 (pentane/ Et_2O = 9/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 6.68 (m, 3 H, H_{arom}), 6.21 (s, 1 H, H-13), 5.88 (t, $^3J = 6.2$ Hz, 1 H, H-21), 4.97 (s, 1 H, H-9), 4.51 (bs, 1 H, NH), 4.26 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, H-27), 3.98 (m, 1 H, H-31a), 3.83 (AB system, $J_{\text{AB}} = 16.3$ Hz, $\Delta\nu = 84.2$ Hz, 2 H, H-12), 3.55 (m, 1 H, H-31b), 2.22 (m, 2 H, H-16, H-3), 1.93 (m, 2 H, H-6a, H-4a), 1.80 (s, 3 H, H-20), 1.79 (m, 2 H, H-6b, H-5a), 1.47 (s, 3 H, H-22), 1.43 (s, 3 H, H-8), 1.40 (s, 3 H, H-8), 1.39 (m, 2 H, H-5b, H-4b), 0.90 (s, 9 H, H-30), 0.87 (s, 9 H, H-30), 0.08 (s, 6 H, H-28), 0.02 (s, 6 H, H-28). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 148.3 (C-23), 138.8 (C-10), 136.7 (C-21), 130.2 (C-13), 129.3 (C-25), 126.4 (C-11), 126.4 (C-14), 119.1 (C-19), 117.6 (C-26), 115.9 (C-7), 113.2 (C-24), 95.5 (C-18), 91.1 (C-1), 88.9 (C-17), 82.9 (C-9), 64.4 (C-31), 60.2 (C-27), 59.6 (C-16), 46.5 (C-15), 45.6 (C-3), 45.3 (C-12), 42.3 (C-2), 34.1 (C-6), 31.6 (C-4), 30.2 (C-8), 28.7 (C-8), 26.1 (C-30), 25.3 (C-22), 22.1 (C-5), 18.5 (C-29), 18.4 (C-29), 17.8 (C-20), -5.05 (C-28). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3373, 2928, 2856, 1603, 1505, 1474, 1461, 1368, 1313, 1254, 1191, 1090, 835,

775, 747, 691, 509. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{43}H_{65}NO_4Si_2$ [M^+] 715.44521, found 715.44640 (Diff.: 1.66 ppm).

N-{((2*Z*,5*E*)-7-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-5-methylhept-5-en-3-yn-1-yl}aniline



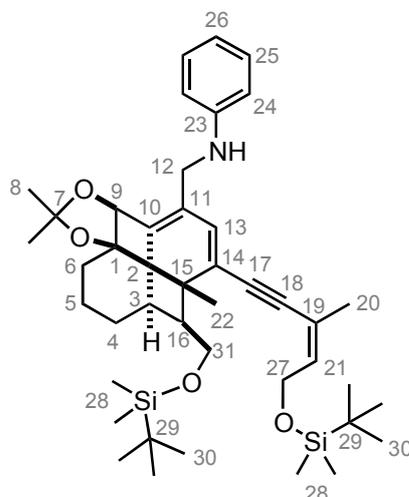
$C_{31}H_{43}NO_3Si$
Mol. Wt.: 505.76
yellow oil
29 %

R_f = 0.33 (pentane/ Et₂O = 9/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 6.69 (m, 3 H, H_{arom}), 6.21 (t, ³J = 3.60 Hz, 1 H, H-3), 5.91 (t, ³J = 6.70 Hz, 1 H, H-16), 4.85 (s, 1 H, H-9), 4.26 (d, ³J = 6.70 Hz, 3 H, H-17 and NH), 3.95 (s, 2 H, H-12), 2.39 (m, 1 H, H-4a), 1.93 (m, 2 H, H-6, H-5 and H-4b), 1.80 (s, 3 H, H-18), 1.53 (s, 3 H, H-8), 1.43 (s, 3 H, H-8), 0.91 (s, 9 H, H-25), 0.08 (s, 6 H, H-23). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.2 (C-19), 148.0 (C-10), 138.1 (C-2), 137.8 (C-16), 129.3 (C-20), 125.2 (C-3), 118.9 (C-15), 117.7 (C-22), 115.8 (C-11), 114.3 (C-7), 113.3 (C-21), 99.4 (C-14), 86.5 (C-1), 85.5 (C-13), 81.7 (C-9), 60.2 (C-17), 45.4 (C-12), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 26.1 (C-25), 25.8 (C-4), 19.2 (C-5), 18.5 (C-24), 17.7 (C-18), 5.00 (C-23). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3399, 2931, 2856, 2360, 1603, 1505, 1471, 1462, 1378, 1319, 1255, 1193, 1101, 1061, 835, 770, 748, 691, 523. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{31}H_{43}NO_3Si$ [M^+] 505.30122, found 505.30254 (Diff.: 2.60 ppm).

Fenestradiene **120c** and trienyne **118c**

The general procedure IX (page 270) was followed using: phenylamine **106** (45.4 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (1 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), PPh₃ (3 mg, 0.01 mmol, 0.10 equiv.), CuI (2 mg, 0.01 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **Z-125** (76 mg, 0.48 mmol, 3 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 100 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 95/5 to pentane/Et₂O = 9/1) to afford 38.8 mg (45 %) of the desired fenestradiene **120c** as a yellow oil. 29.5 mg (48 %) of the trienyne **118c** were also obtained.

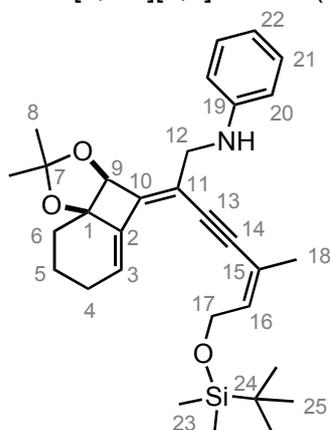
N-{[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**,12*S**)-12-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl]-10-((3*Z*)-5-{{*tert*butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl)methyl}aniline



$C_{43}H_{65}NO_4Si_2$
716.15
yellow oil
45 %

R_f = 0.39 (pentane/ Et₂O = 9/1). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.18 (m, 2 H, H_{arom}), 6.70 (m, 3 H, H_{arom}), 6.07 (s, 1 H, H-13), 5.74 (td, ³J = 6.5 Hz, 1 H, H-21), 5.02 (s, 1 H, H-9), 4.54 (bs, 1 H, NH), 4.37 (m, 2 H, H-27), 3.87 (m, 3 H, H-31*a*, H-12), 3.74 (m, 1 H, H-31*b*), 2.59 (m, 2 H, H-16, H-3), 1.99 (m, 1 H, H-6*a*), 1.88 (s, 3 H, H-20), 1.80 (m, 2 H, H-4*a*, H-5*a*), 1.65 (m, 2 H, H-4*b*, H-6*b*), 1.42 (s, 3 H, H-8), 1.40 (s, 3 H, H-22), 1.38 (s, 3 H, H-8), 1.20 (m, 1 H, H-5*b*), 0.91 (s, 9 H, H-30), 0.86 (s, 9 H, H-30), 0.08 (s, 6 H, H-28), 0.03 (s, 6 H, H-28). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.3 (C-23), 139.3 (C-10), 136.4 (C-21), 129.6 (C-14), 129.3 (C-25), 127.2 (C-13), 126.6 (C-11), 119.0 (C-19), 117.5 (C-26), 115.9 (C-7), 113.2 (C-24), 94.2 (C-18), 91.0 (C-1), 90.9 (C-17), 82.8 (C-9), 62.6 (C-31), 60.4 (C-27), 52.6 (C-16), 47.8 (C-3), 47.5 (C-15), 45.4 (C-12), 42.1 (C-2), 33.7 (C-6), 30.3 (C-8), 28.6 (C-8), 26.2 (C-30), 26.0 (C-30), 24.5 (C-4), 23.3 (C-22), 22.1 (C-5), 18.5 (C-29), 18.4 (C-29), 17.6 (C-20), -4.88 (C-28), -4.90 (C-28), -5.18 (C-28), -5.22 (C-28). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3373, 2929, 2856, 1602, 1504, 1471, 1461, 1377, 1368, 1312, 1252, 1187, 1091, 1042, 833, 774, 747, 691, 509. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₄₃H₆₅NO₄Si₂ [M⁺] 715.44521, found 715.44512 (Diff.: 0.13 ppm).

N-{[(2*Z*,5*Z*)-7-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-2-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-5-methylhept-5-en-3-yn-1-yl}aniline

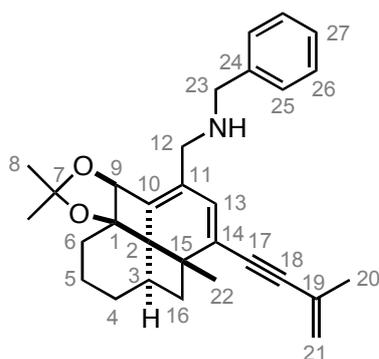


$C_{31}H_{43}NO_3Si$
505.76
yellow oil
48 %

Rf = 0.30 (pentane/ Et₂O = 9/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 6.68 (m, 3 H, H_{arom}), 6.22 (t, ³J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 5.80 (t, ³J = 6.4 Hz, 1 H, H-16), 4.86 (s, 1 H, H-9), 4.35 (m, 3 H, H-17 and NH), 3.96 (s, 2 H, H-12), 2.42 (m, 1 H, H-4a), 2.12 (m, 1 H, H-4b), 1.90 (m, 3 H, H-6a, H-5), 1.88 (s, 3 H, H-18), 1.55 (m, 1 H, H-6b), 1.54 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 3 H, H-8), 0.93 (s, 9 H, H-25), 0.06 (s, 6 H, H-23). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.3 (C-19), 147.9 (C-10), 138.1 (C-2), 137.8 (C-16), 129.3 (C-20), 125.2 (C-3), 118.8 (C-15), 117.7 (C-22), 115.6 (C-11), 114.4 (C-7), 113.3 (C-21), 95.2 (C-14), 92.5 (C-13), 86.5 (C-1), 81.7 (C-9), 62.5 (C-17), 45.5 (C-12), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.6 (C-8), 26.1 (C-25), 25.9 (C-4), 23.2 (C-18), 19.1 (C-5), 18.5 (C-24), -5.00 (C-23). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3404, 2929, 2856, 1603, 1507, 1471, 1462, 1379, 1369, 1320, 1253, 1147, 1097, 1057, 835, 776, 748, 691, 507. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₃₁H₄₃NO₃Si [M⁺] 505.30122, found 505.30103 (Diff.: 0.39 ppm).

Fenestradiene **120d**

1-phenyl-*N*-{[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**)-6,6,11-trimethyl-10-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]methyl}methanamine



C₃₀H₃₅NO₂
Mol. Wt.: 441.60
yellow oil
80 %

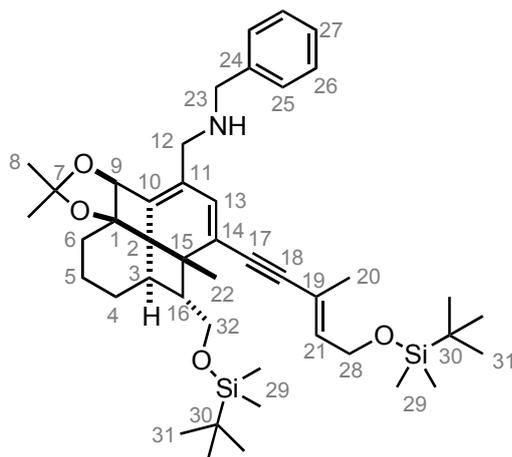
The general procedure IX (page 270) was followed using: benzylamine **105** (65.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (1.90 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), PPh₃ (4.40 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), CuI (3.20 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **12** (0.05 mL, 0.48 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 90 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 8/2 to pentane/Et₂O = 5/5) to afford 59 mg (80 %) of the desired fenestradiene **120d** as a yellow oil.

Rf = 0.46 (pentane/ EtOAc = 6/4). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.18 (m, 5 H, H_{arom}), 6.03 (s, 1 H, H-13), 5.24 (d, ²J = 21.8 Hz, 2 H, H-21), 5.08 (s, 1 H, H-9), 3.79 (m, 2 H, H-12), 3.41 (d, ²J = 14.1 Hz, 1 H, H-23), 3.21 (d, ²J = 14.1 Hz, 1 H, H-23), 2.56 (m, 2 H, H-16a and H-3), 1.98-1.67 (m, 6 H, H-21b, H-6, H-5 and H-4), 1.90 (s, 3 H, H-20), 1.44 (s, 3 H, H-8), 1.37 (s, 3 H, H-8), 1.31 (s, 3 H, H-22). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 140.4 (C-24), 137.7 (C-10), 129.0 (C-27), 128.9 (C-14), 128.4 (C-26/C-25), 128.2 (C-26/C-25), 127.6 (C-19), 127.2 (C-11), 127.0 (C-13), 121.3 (C-21), 115.6 (C-7), 93.2 (C-18), 90.6 (C-17), 88.2 (C-1), 82.7 (C-9), 53.7 (C-23/C-12), 50.0 (C-23/C-12), 47.5 (C-15), 47.3 (C-16), 40.1 (C-3), 39.4 (C-2), 34.1 (C-6), 32.4 (C-4), 30.1 (C-8), 28.5 (C-8), 24.2 (C-22), 23.6 (C-20), 22.1 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3750, 3323, 2927, 2854, 2360,

1608, 1545, 1368, 1309, 1232, 1107, 1065, 888, 860, 741, 698, 511. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₃₀H₃₅NO₂ [M⁺] 441.26678, found 441.26738 (Diff.: 1.37 ppm).

Fenestradiene **120e** and cyclooctatriene **121e**

N-benzyl-1-[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**,12*R**)-12-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-10-((3*E*)-5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]methanamine



C₄₄H₆₇NO₄Si₂
Mol. Wt.: 730.18
yellow oil
~51 %

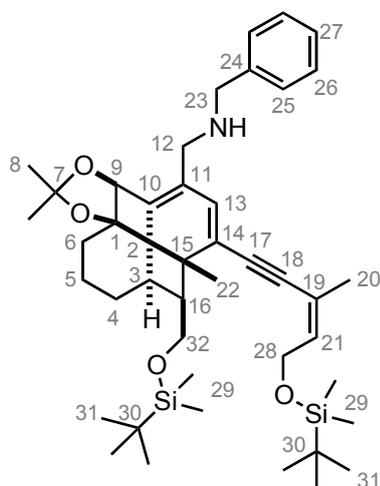
The general procedure IX (page 270) was followed using: benzylamine **105** (40.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (1.15 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv.), PPh₃ (3.0 mg, 0.01 mmol, 0.10 equiv.), CuI (2.0 mg, 0.01 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **E-125** (65.0 mg, 0.31 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 100 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 8/2 to pentane/Et₂O = 6/4). A mixture of 58.0 mg (77 %) containing both the desired fenestradiene **120e** and the corresponding cyclooctatriene **121e** was isolated as a yellow oil. Those two products could not be separated (**120e/121e** ~ 2/1).

R_f = 0.55 (pentane/ EtOAc = 8/2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = complex mixture of the desired fenestradiene **120e** and the corresponding cyclooctatriene **121e**. NMR and further analysis of the cyclooctatriene **121e** see page 282.

Fenestradiene **120f**

The general general procedure IX (page 270) was followed using: benzylamine **105** (70.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (2.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), PPh₃ (5.25 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), CuI (3.40 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **Z-125** (114 mg, 0.54 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 100 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 9/1 to pentane/EtOAc = 8/2) to afford 77.0 mg (59 %) of the desired fenestradiene **120f** as a yellow oil.

N-benzyl-1-[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**,12*S**)-12-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)-10-((3*Z*)-5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl)methanamine



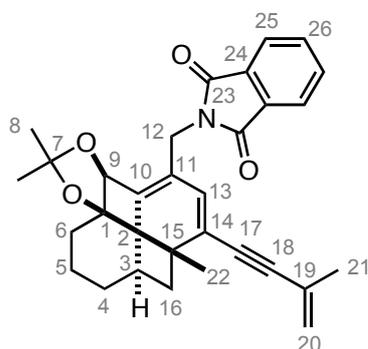
$C_{44}H_{67}NO_4Si_2$
Mol. Wt.: 730,18
yellow oil
59 %

R_f = 0.50 (pentane/ EtOAc = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.29 (m, 5 H, H_{arom}), 6.04 (s, 1 H, H-13), 5.73 (t, ³J = 6.30 Hz, 1 H, H-21), 5.14 (s, 1 H, H-9), 4.36 (d, ³J = 6.30 Hz, 2 H, H-28), 3.79 (m, 4 H, H-32 and H-23), 3.47 (d, ²J = 14.3 Hz, 1 H, H-12), 3.23 (d, ²J = 14.3 Hz, 1 H, H-12), 2.63 (m, 2 H, H-21 and H-3), 2.10-1.50 (m, 7 H, NH, H-6, H-5*a* and H-4), 2.05 (s, 3 H, H-20), 1.37 (s, 6 H, H-22 and H-8), 1.26 (s, 3 H, H-8), 1.21 (m, 1 H, H-5*a*), 0.90 (s, 9 H, H-31), 0.86 (s, 9 H, H-31), 0.07 (s, 6 H, H-29), 0.02 (s, 6 H, H-29). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 141.0 (C-24), 139.1 (C-10), 136.2 (C-21), 129.1 (C-11), 128.5 (C-26/C-25), 128.4 (C-14), 128.3 (C-26/C-25), 128.0 (C-13), 127.0 (C-27), 119.0 (C-19), 115.8 (C-7), 94.4 (C-18), 90.9 (C-1), 90.8 (C-17), 82.9 (C-9), 62.6 (C-23), 60.4 (C-28), 53.7 (C-32), 52.5 (C-16), 50.5 (C-12), 47.8 (C-3), 47.6 (C-15), 41.9 (C-2), 33.8 (C-6), 30.3 (C-8), 28.5 (C-8), 26.1 (2x C-31), 24.5 (C-4), 23.3 (C-20), 22.2 (C-5), 18.5 (C-30), 18.3 (C-30), 17.6 (C-22), -4.90 (C-29), -5.20 (C-29). **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₄₄H₆₈NO₄Si₂ [M⁺] 729.46086, found 729.46196 (1.50 ppm).

Fenestradienes **120g**, regioisomere **120g'** and cyclooctatriene **121g**

The general procedure IX (page 270) was followed using: phthalimide **131** (114.0 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (3.0 mg, 13.0 mmol, 0.05 equiv.), PPh₃ (7.90 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), CuI (5.10 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **12** (76.0 mL, 0.54 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 100 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to pentane/Et₂O = 7/3). Four products were isolated in unpure fractions: 13.0 mg (59 %) of the starting material **131**, 9.0 mg (7 %) of cyclooctatriene **121g** (analytical data see page 302), 46.5 mg (47 %) of the desired fenestradiene **120g** and 8.5 mg (12 %) of the regioisomeric fenestradiene **120g'**. The two regioisomers **120g** and **120g'** were distinguished by their values for the positions C-13 and C-14 in the ¹H, ¹³C and 2D NMR spectra.

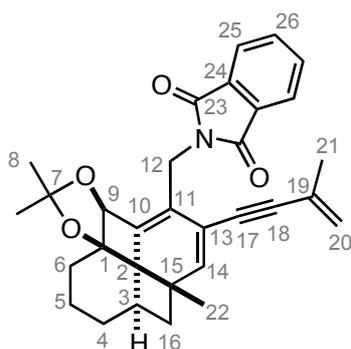
2-[[[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**)-6,6,11-trimethyl-10-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl)methyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione **120g**



$C_{31}H_{31}NO_4$
Mol. Wt.: 481.58
yellow oil
47 %

Rf = 0.54 (pentane/EtOAc = 8/2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.85 (m, 2 H, H_{arom}), 7.70 (m, 2 H, H_{arom}), 6.16 (s, 1 H, H-13), 5.22 (d, $^2J = 16.6$ Hz, 2 H, H-20), 5.07 (s, 1 H, H-9), 4.58 (d, $^2J = 14.8$ Hz, 1 H, H-12a), 4.20 (d, $^2J = 14.8$ Hz, 1 H, H-12b), 2.49 (m, 3 H, H-3 and H-16), 2.01-1.37 (m, 6 H, H-4, H-6 and H-5), 1.89 (s, 3 H, H-21), 1.44 (s, 3 H, H-22), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1.37 (s, 3 H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 168.2 (C-23), 141.7 (C-10), 134.0 (C-26/C-25), 132.5 (C-24), 129.3 (C-14), 128.2 (C-13), 127.2 (C-17), 123.6 (C-11), 123.4 (C-26/C-25), 121.5 (C-20), 116.1 (C-7), 93.6 (C-18), 90.4 (C-17), 88.0 (C-1), 82.5 (C-9), 47.6 (C-15), 47.3 (C-12), 40.0 (C-3), 39.2 (C-2), 37.8 (C-16), 34.1 (C-6), 32.4 (C-4), 30.2 (C-8), 28.5 (C-8), 24.2 (C-21), 23.6 (C-22), 22.0 (C-5).

2-[[[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**)-6,6,11-trimethyl-9-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl)methyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione **120g'**



$C_{31}H_{31}NO_4$
Mol. Wt.: 481.58
yellow oil
12 %

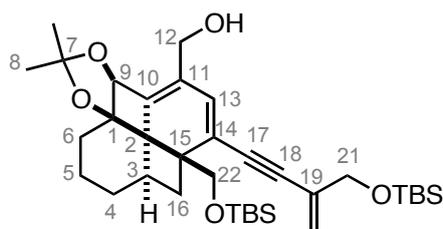
Rf = 0.61 (pentane/EtOAc = 8/2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.84 (m, 2 H, H_{arom}), 7.70 (m, 2 H, H_{arom}), 5.90 (s, 1 H, H-14), 5.24 (d, $^2J = 27.6$ Hz, 2 H, H-20), 4.71 (s, 1 H, H-9), 4.79 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1 H, H-12a), 4.51 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1 H, H-12b), 2.54 (m, 1 H, H-3), 2.37 (m, 1 H, H-16a), 1.98-1.87 (m, 1 H, H-4a), 1.91 (s, 3 H, H-21), 1.76-1.52 (m, 5 H, H-16b, H-6 and H-5a), 1.33 (s, 3 H, H-22), 1.43-1.15 (m, 2 H, H-4b, and H-5b), 1.24 (s, 3 H, H-8), 1.18 (s, 3 H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 168.2 (C-23), 143.1 (C-13), 138.9 (C-10), 133.7 (C-26/C-25), 132.7 (C-24), 126.9 (C-11/C-14/C-17), 123.1 (C-26/C-25), 121.7 (C-20), 121.6 (C-11/C-14/C-17), 115.8 (C-7), 115.6 (C-11/C-14/C-17), 91.9 (C-18), 89.8 (C-17), 86.7 (C-1), 82.1 (C-9), 47.4 (C-12),

46.7 (C-15), 40.7 (C-3), 38.3 (C-16), 38.0 (C-2), 34.1 (C-6), 32.6 (C-4), 29.9 (C-8), 28.4 (C-8), 24.9 (C-22), 23.6 (C-21), 21.9 (C-5).

Fenestradiene **120i** and cyclooctatriene **121i**

The general procedure IX (page 270) was followed using: propargylic alcohol **1** (53.0 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (2.0 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), PPh₃ (4.70 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), CuI (3.40 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **135** (106 mg, 0.54 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 100 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 7/3 to pentane/Et₂O = 5/5) to afford 12.4 mg (23 %) of **1**, 19.7 mg (18 %) of the desired fenestradiene **120i** and 15.2 mg (14 %) of the cyclooctatriene **121i** as unpure yellow oils. However, the significant signals could be identified in the ¹H NMR spectra.

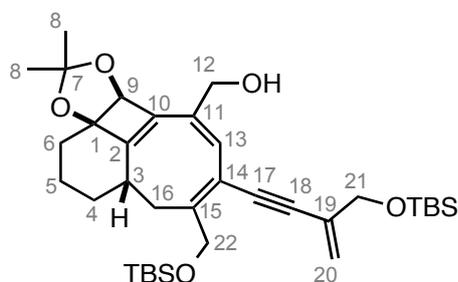
{(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*R**)-11-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-10-[3-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)but-3-en-1-yn-1-yl]-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl)methanol



C₃₅H₅₆O₅Si₂
Mol. Wt.: 612.99
yellow oil
18 %

R_f = 0.33 (pentane/ Et₂O = 7/3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.04 (s, 1 H, H-13), 5.57 (bs, 1 H, H-18a), 5.37 (bs, 1 H, H-18b), 5.09 (s, 1 H, H-9), 4.16 (m, 6 H, H-22, H-21 and H-12), 2.55 (m, 1 H, H-3), 2.25 (m, 2 H, H-16), 2.21-1.15 (m, OH, H-4, H-5 and H-6), 1.38 (s, H-8), 1.37 (s, H-8), 0.95 (s, TBS), 0.90 (s, TBS), 0.10 (s, TBS), 0.07 (s, TBS).

{(3*aR**,4*S**,9*bS**)-6-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-7-[3-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)but-3-en-1-yn-1-yl]-2,2-dimethyl-4,9*b*-dihydro-5*H*-3*a*,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl)methanol



C₃₅H₅₆O₅Si₂
Mol. Wt.: 612.99
yellow oil
14 %

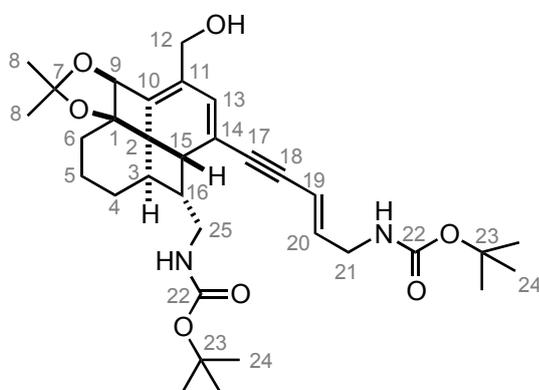
R_f = 0.27 (pentane/ Et₂O = 7/3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.99 (s, 1 H, H-13), 5.57 (bs, 1 H, H-18a), 5.41 (bs, 1 H, H-18b), 5.00 (s, 1 H, H-9), 4.78 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, H-22, H-21 or H-12), 4.53 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, H-22, H-21 or H-12), 4.29 (s, 2 H, H-22, H-21 or H-12), 4.15 (s, 2 H, H-22, H-21 or H-12), 2.65 (m, 1 H, H-3), 2.45 (m, 1 H, H-16a), 2.11 (m, 2 H, H-4a and H-16b),

1.87 (m, 1 H, OH, H-4b, H-5 or H-6), 1.72 (m, 4 H, OH, H-4b, H-5 or H-6), 1.40 (s, H-8), 1.34 (s, H-8), 1.05 (m, 1 H, OH, H-4b, H-5 or H-6), 0.91 (s, 18 H, 2 x TBS), 0.09 (s, 12 H, 2 x TBS). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156.8 (C-2), 151.9 (C-15), 136.9 (C-10), 133.1 (C-11), 131.1 (C-14), 127.1 (C-13), 118.9 (C-20), 116.9 (C-19), 115.1 (C-7), 91.9 (C-18), 88.5 (C-17), 84.7 (C-1), 84.5 (C-9), 66.1 (C-12/C-21/C-22), 65.5 (C-12/C-21/C-22), 65.1 (C-12/C-21/C-22), 38.6 (C-3), 34.1 (C-16/C-4/C-6), 33.4 (C-16/C-4/C-6), 33.1 (C-16/C-4/C-6), 29.6 (C-8), 29.0 (C-8), 26.0 (2 x TBS), 23.3 (C-5), 18.5 (2 x TBS), -5.2 (2 x TBS). IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3455, 2929, 2856, 2360, 1619, 1462, 1378, 1253, 1205, 1146, 1074, 1035, 939, 902, 834, 774, 738, 669, 515. HRMS (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}]^+$ 612.36663, found 612.36541 (Diff.: 1.98 ppm).

Fenestradiene **120j** and cyclooctatriene **121j**

The general procedure IX (page 270) was followed using: **1** (48.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), CuI (3 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), PPh_3 (4 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and the enyne **139a** (87 mg, 0.5 mmol, 3 equiv.). The crude product was purified by flash column chromatography (elution: pentane/ Et_2O = 6/4 to pentane/ EtOAc = 5/5) and 39.9 mg (43 %) of the desired product **120j** were isolated as a yellow oil. Two other fractions were obtained: 16.2 mg (29 %) of the starting material **1** and 22.9 mg (25 %) of the corresponding cyclooctatriene **121j** as a yellow oil (analytical data see page 285).

tert-butyl{(2*E*)-5-[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**,12*R**)-12-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]methyl]-8-(hydroxymethyl)-6,6-dimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-10-yl]pent-2-en-4-yn-1-yl}carbamate



$\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7$
582.73
yellow oil
43 %

Rf = 0.29 (pentane/ EtOAc = 7/3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.19 (s, 1 H, H-13), 6.09 (td, $^3\text{J} = 15.9$ Hz, $^3\text{J} = 5.4$ Hz, 1 H, H-20), 5.74 (d, $^3\text{J} = 15.9$ Hz, 1 H, H-19), 5.16 (s, 1 H, H-9), 4.92 (bs, 1 H, NH), 4.62 (bs, 1 H, NH), 4.19 (m, 2 H, H-12), 3.80 (m, 2 H, H-21), 3.36 (m, 2 H, H-15, H-25a), 3.17 (m, 1 H, H-25b), 2.94 (bs, 1 H, OH), 2.64 (m, 1 H, H-16), 2.26 (m, 1 H, H-3), 1.96-1.71 (m, 4 H, H-4a, H-5a, H-6), 1.42-1.20 (m, H-5b, H-8, H-24). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.9 (C-22), 155.6 (C-22), 140.1 (C-21), 137.7 (C-10), 131.1 (C-13), 130.7 (C-11), 120.1 (C-14), 116.3 (C-7), 110.9 (C-19), 91.7 (C-18), 90.4 (C-17), 90.3 (C-1), 83.9 (C-9), 79.8 (C-23), 79.1 (C-23), 63.3 (C-12), 49.2 (C-16), 45.0 (C-3), 44.5 (C-2), 42.2 (C-21 or C-25), 41.6 (C-21 or C-25), 37.4 (C-15), 32.5 (C-6), 30.2 (C-4), 30.0 (C-8), 28.5 (2C, C-24), 28.5 (C-8), 21.9 (C-5). IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3350, 2978, 2931, 2856, 1690, 1509, 1453, 1391, 1367, 1247, 1163, 1081, 909,

856, 728, 646. **HRMS** (EI⁺) calculated C₃₃H₄₆N₂O₇ [M⁺·] 582.33050, found 582.33030 (Diff.: 0.34 ppm).

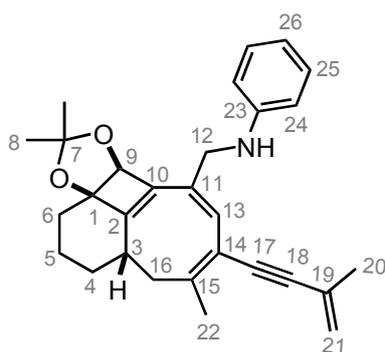
7.4.3.3 Transformation of the fenestranes into cyclooctatrienes

Cyclooctatriene **121a**

General procedure X

The fenestradienes **120** were dissolved in benzene (c = 0.042 M) in an appropriate microwave vial. The vial was sealed with a teflon cap and degazed with two freeze-pump-thaw cycles. The operation was repeated two times. Then, the vial was irradiated in the microwave for intervals of 30-60 min at the required temperature to complete the conversion into the cyclooctatriene. The reaction mixture was then filtered through celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography.

N-{[(3*aR**,4*S**,9*bS**)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9*b*-dihydro-5*H*-3*a*,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl]methyl}aniline



C₂₉H₃₃NO₂
Mol. Wt.: 427.58
yellow oil
53 %

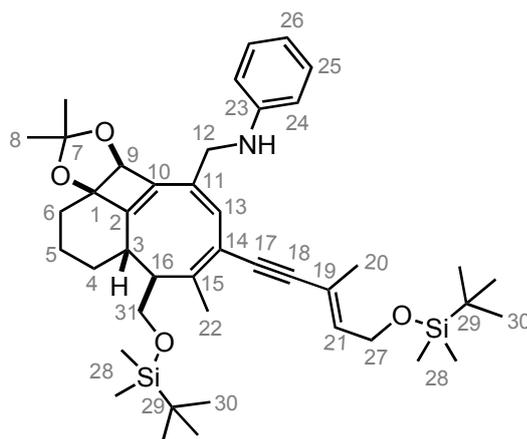
The general procedure X was followed using: fenestradiene **120a** (19.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.). Irradiation intervals: t₁ = 30 min, 110 °C ; t₂ = 30 min, 120 °C ; t₃ = 30 min, 130 °C ; t₄ = 30 min, 130 °C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to pentane/Et₂O = 8/2) and 10.0 mg (53 %) of the cyclooctatriene **121a** were isolated as a yellow oil.

R_f = 0.49 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 6.66 (m, 3 H, H_{arom}), 6.04 (s, 1 H, H-13), 5.21 (d, 2 H, ²J = 23.6 Hz, H-21), 4.95 (s, 1 H, H-9), 4.02 (d, ²J = 14.1 Hz, 1 H, H-12), 3.89 (bs, 1 H, NH), 3.87 (d, ²J = 14.1 Hz, 1 H, H-12), 2.52 (m, 1 H, H-3), 2.23 (t, ³J = 11.2 Hz, 1 H, H-16a), 2.12 (m, 1 H, H-4a), 2.03 (s, 3 H, H-22), 1.90 (s, 3 H, H-20), 1.73 (m, 5 H, H-16b, H-6a, H-5 and H-4b), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1.36 (s, 3 H, H-8), 0.88 (m, 1 H, H-6b). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.3 (C-2), 149.8 (C-15), 147.8 (C-23), 137.2 (C-10), 129.9 (C-11), 129.1 (C-25), 128.1 (C-13), 127.2 (C-19), 120.7 (C-21), 117.6 (C-26), 117.2 (C-14), 114.9 (C-7), 113.5 (C-24), 93.5 (C-18), 88.1 (C-1), 84.4 (C-17), 84.2 (C-9), 49.0 (C-12), 38.6 (C-16), 37.9 (C-3), 33.9 (C-6), 33.2 (C-4), 29.4 (C-8), 28.7 (C-8), 23.6 (C-22), 23.3 (C-20), 23.2 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3395, 2929, 2856, 2364, 1602, 1506, 1452, 1431, 1370, 1310, 1287, 1238, 1142, 1075,

1036, 891, 873, 748, 692, 509. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{29}H_{33}NO_2$ [M^+] 427.25113, found 427.25226 (Diff.: 2.65 ppm).

Cyclooctatriene **121b**

N-{[(3*aR**,4*S**,5*S**,9*bS**)-5-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-7-((3*E*)-5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-2,2,6-trimethyl-4,9*b*-dihydro-5*H*-3*a*,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl]methyl}aniline



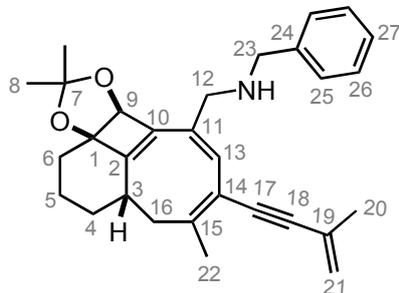
$C_{43}H_{65}NO_4Si_2$
Mol. Wt.: 716.15
yellow oil
25 %

The general procedure X (page 280) was followed using: fenestradiene **120b** (15.6 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv.). Irradiation intervals: $t_1 = 30$ min, 110 °C ; $t_2 = 30$ min, 130 °C ; $t_3 = 60$ min, 150 °C ; $t_4 = 60$ min, 180 °C ; $t_5 = 60$ min, 180 °C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to pentane/Et₂O = 8/2) and 3.70 mg (25 %) of the cyclooctatriene **121b** were isolated as a yellow oil. 2.0 mg of the not transformed fenestradiene **120b** were also isolated.

Rf = 0.43 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.17 (m, 2 H, H_{arom}), 6.66 (m, 3 H, H_{arom}), 6.06 (s, 1 H, H-13), 5.85 (d, 1 H, ³J = 6.40 Hz, H-21), 4.91 (s, 1 H, H-9), 4.24 (d, ³J = 6.40 Hz, 2 H, H-27), 3.95 (m, 2 H, H-12), 3.86 (bs, 1 H, NH), 3.62 (m, 2 H, H-31), 2.63 (m, 1 H, H-3), 2.48 (m, 1 H, H-16), 2.12 (m, 1 H, H-6a), 1.98 (s, 3 H, H-22), 1.82 (m, 1 H, H-4a), 1.78 (s, 3 H, H-20), 1.71 (m, 3 H, H-16b, H-6b and H-5), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1.32 (s, 3 H, H-8), 0.90 (s, 9 H, H-30), 0.87 (s, 9 H, H-30), 0.88 (m, 1 H, H-4b), 0.07 (s, 6 H, H-28), 0.02 (s, 6 H, H-28). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.2 (C-2), 152.3 (C-15), 148.0 (C-23), 137.2 (C-10), 135.8 (C-21), 130.9 (C-11), 129.1 (C-25), 128.4 (C-13), 119.5 (C-14), 118.4 (C-19), 117.8 (C-26), 114.9 (C-7), 113.6 (C-24), 95.6 (C-18), 86.6 (C-1), 84.5 (C-17), 84.5 (C-9), 62.0 (C-31), 60.2 (C-27), 48.8 (C-12), 46.3 (C-3), 39.2 (C-16), 33.5 (C-6), 31.7 (C-4), 29.7 (C-8), 28.6 (C-8), 26.1 (4 x C-30), 23.5 (C-5), 18.6 (C-22), 18.3 (C-29), 18.0 (C-29), 17.8 (C-20), -5.05 (4 x C-28). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3397, 2929, 2856, 2359, 1603, 1505, 1471, 1431, 1377, 1256, 1184, 1077, 1036, 835, 775, 747, 692, 541, 509. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{43}H_{65}NO_4Si_2$ [M]⁺ 715.44521, found 715.44518 (Diff.: 0.04 ppm).

Cyclooctatriene **121d**

benzyl{[(3a*R**,4*S**,9*bS**)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9*b*-dihydro-5*H*-3*a*,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl)methyl}amine



$C_{30}H_{35}NO_2$
Mol. Wt.: 441.60
yellow oil
28 %

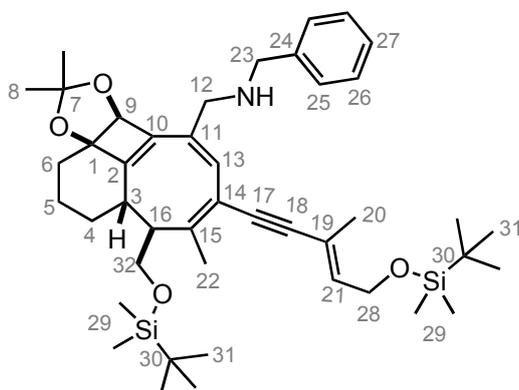
The general procedure X (page 280) was followed using: fenestradiene **120d** (19.0 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv.). Irradiation intervals: $t_1 = 30$ min, 110 °C ; $t_2 = 60$ min, 130 °C ; $t_3 = 60$ min, 150 °C ; $t_4 = 60$ min, 180 °C ; $t_5 = 60$ min, 200 °C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 7/3 to pentane/Et₂O = 6/4) to afford 16.0 mg (28 %) of the cyclooctatriene **121d** as a yellow oil.

Rf = 0.46 (pentane/ EtOAc = 6/4). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.28 (m, 5 H, H_{arom}), 5.93 (s, 1 H, H-13), 5.22 (d, 2 H, ²J = 27.0 Hz, H-21), 5.03 (s, 1 H, H-9), 3.78 (s, 2 H, H-23), 3.45 (m, 2 H, H-12), 2.53 (m, 1 H, H-3), 2.28 (t, ³J = 11.4 Hz, 1 H, H-16a), 2.13 (m, 1 H, H-4a), 2.03 (s, 3 H, H-22), 1.92 (s, 3 H, H-20), 1.73 (m, 5 H, H-16b, H-6a, H-5 and H-4b), 1.40 (s, 3 H, H-8), 1.35 (s, 3 H, H-8), 1.02 (m, 1 H, H-6b). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.7 (C-2), 149.7 (C-15), 140.6 (C-10), 138.2 (C-24), 131.2 (C-11), 128.5 (C-26/C-25), 128.4 (C-26/C-25), 128.2 (C-13), 127.4 (C-17), 127.0 (C-27), 120.8 (C-21), 117.4 (C-14), 114.8 (C-7), 93.6 (C-18), 88.5 (C-1), 84.6 (C-9), 84.2 (C-17), 53.7 (C-12), 52.6 (C-23), 38.9 (C-16), 38.1 (C-3), 34.2 (C-6), 33.4 (C-4), 29.5 (C-8), 28.9 (C-8), 23.8 (C-22), 23.4 (C-5), 23.3 (C-20). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3350, 2927, 2854, 2359, 1605, 1452, 1378, 1308, 1257, 1199, 1142, 1074, 1033, 891, 873, 841, 737, 698, 518. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₃₀H₃₅NO₂ [M⁺] 441.26678, found 441.26543 (Diff.: 3.06 ppm).

Cyclooctatriene **121e**

The general procedure X (page 280) was followed using: the inseparable mixture of fenestradiene **120e**/cyclooctatriene **121e** (58.0 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv.). Irradiation intervals: $t_1 = 30$ min, 110 °C ; $t_2 = 30$ min, 130 °C ; $t_3 = 60$ min, 130 °C ; $t_4 = 60$ min, 150 °C ; $t_5 = 60$ min, 180 °C. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 9/1 to pentane/EtOAc = 7/3) to afford as only product 20 mg (34 %) of the cyclooctatriene **121e** as a yellow oil.

benzyl{[(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)methyl}amine



C₄₄H₆₇NO₄Si₂
Mol. Wt.: 730.18
yellow oil
34 %

R_f = 0.45 (pentane/EtOAc = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.28 (m, 5 H, H_{arom}), 5.96 (s, 1 H, H-13), 5.87 (t, ³J = 6.20 Hz, 1 H, H-21), 4.99 (s, 1 H, H-9), 4.24 (d, ³J = 6.20 Hz, 2 H, H-28), 3.78 (m, 2 H, H-23), 3.63 (s, 2 H, H-31), 3.45 (m, 2 H, H-12), 2.69 (m, 1 H, H-3), 2.49 (m, 1 H, H-16), 2.12 (m, 1 H, H-6a), 1.99 (s, 3 H, H-22), 1.83 (m, 1 H, H-4a and H-21), 1.79 (s, 3 H, H-20), 1.69 (m, 3 H, H-6b and H-5), 1.39 (s, 3 H, H-8), 1.32 (s, 3 H, H-8), 1.05 (m, 1 H, H-4b), 0.90 (s, 9 H, H-30), 0.85 (s, 9 H, H-30), 0.07 (s, 6 H, H-28), 0.02 (s, 6 H, H-28). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156.4 (C-2), 152.0 (C-15), 140.6 (C-10), 138.0 (C-24), 135.7 (C-21), 132.0 (C-11), 128.5 (C-26/C-25), 128.4 (C-26/C-25), 128.3 (C-13), 127.0 (C-27), 119.5 (C-14), 118.4 (C-19), 114.7 (C-7), 95.5 (C-18), 86.9 (C-1), 84.5 (C-17), 84.3 (C-9), 62.0 (C-32), 60.2 (C-28), 53.3 (C-12), 52.7 (C-23), 46.4 (C-3), 39.3 (C-16), 33.5 (C-6), 31.8 (C-4), 29.7 (C-8), 28.6 (C-8), 26.1 (4 x C-30), 23.5 (C-5), 18.5 (C-29), 18.2 (C-29), 18.0 (C-22), 17.7 (C-20), -5.25 (4 x C-28). **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₄₄H₆₇NO₄Si₂ [M⁺] 729.46086, found 729.46279 (Diff.: 2.65 ppm).

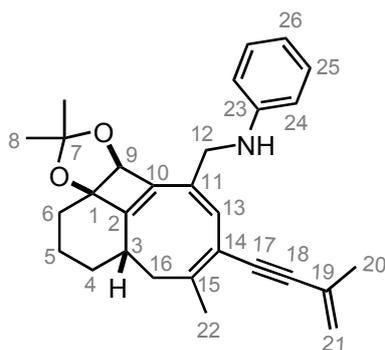
7.4.3.4 One-pot synthesis of the cyclooctatrienes

Cyclooctatriene **121a**

General procedure XI

In a 2-5 mL microwave vial were added the compound **1**, **105** or **106 etc.** (1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (0.05 equiv.), copper iodide (0.10 equiv.), and PPh₃ (0.10 equiv.). The vial was sealed with a teflon cap and the reaction mixture was then dissolved in diisopropylamine (c = 0.05 M). The reaction mixture was degazed with two freeze-pump-thaw cycles. Then, the enyne (3.0 equiv.) was added to the reaction mixture. The vial was irradiated in the microwave at 130°C for 60 min. 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.

N-{[(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)methyl}aniline

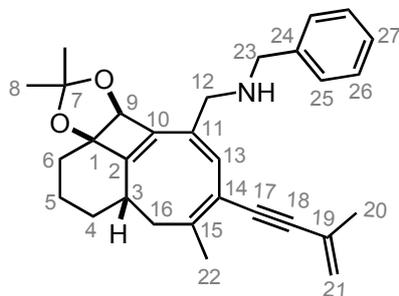


$C_{29}H_{33}NO_2$
Mol. Wt.: 427.58
yellow oil
65 %

The general procedure XI was followed using: phenylamine **106** (50.8 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (1.50 mg, 6.80 mmol, 0.05 equiv.), PPh_3 (3.70 mg, 14.0 mmol, 0.10 equiv.), CuI (2.70 mg, 14.0 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **12** (38.0 mL, 0.41 mmol, 3.0 equiv.). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/ Et_2O = 9/1 to pentane/ Et_2O = 6/4) to afford 26.7 mg (23 %) of the fenestradiene **120a** (analytical data see page 270) and 37.7 mg (65 %) of the desired cyclooctatriene **121a** (analytical data see page 280) as yellow oils.

Cyclooctatriene **121d**

benzyl{[(3a*R**,4*S**,9b*S**)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5*H*-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl]methyl}amine



$C_{30}H_{35}NO_2$
Mol. Wt.: 441.60
yellow oil
66 %

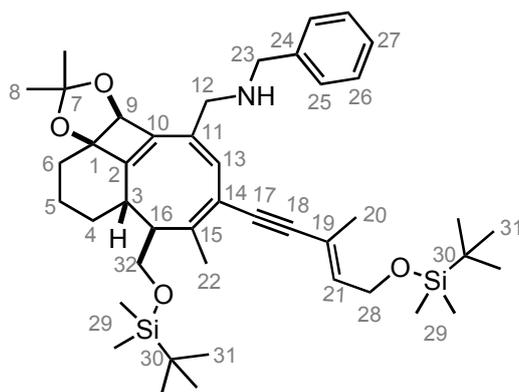
The general procedure XI (page 283) was followed using: benzylamine **105** (57.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (1.60 mg, 7.30 mmol, 0.05 equiv.), PPh_3 (3.90 mg, 15.0 mmol, 0.10 equiv.), CuI (2.90 mg, 15.0 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **12** (43.0 mL, 0.45 mmol, 3.0 equiv.). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/ Et_2O = 7/3 to pentane/ Et_2O = 6/4) to afford 43.5 mg (66 %) of the desired cyclooctatriene **121d** as a yellow oil (analytical data see page 282).

Fenestradiene **120e** and cyclooctatriene **121e**

The general procedure XI (page 283) was followed using: benzylamine **105** (46.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.), $Pd(OAc)_2$ (1.30 mg, 5.90 mmol, 0.05 equiv.), PPh_3 (3.20 mg, 12.0 mmol, 0.10 equiv.), CuI (2.30 mg, 12.0 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **E-125** (75.0 mg, 0.36 mmol, 3.0 equiv.). The

crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 7/3 to pentane/Et₂O = 6/4). A mixture of 22.4 mg (26 %) containing both the fenestradiene **120e** and the desired cyclooctatriene **121e** was isolated as a yellow oil (analytical data see page 282). Those two products could not be separated (**120e/121e** ~ 1/3).

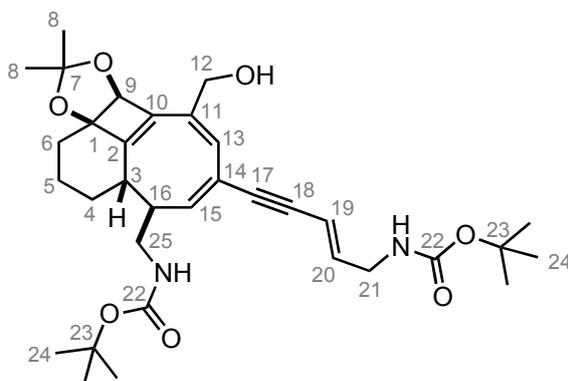
benzyl{[(3*aR**,4*S**,5*S**,9*bS**)-5-({*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-7-((3*E*)-5-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-2,2,6-trimethyl-4,9*b*-dihydro-5*H*-3*a*,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl)methyl]amine



C₄₄H₆₇NO₄Si₂
Mol. Wt.: 730.18
yellow oil
120e + 121e: 26 %

Cyclooctatriene **121j**

{(2*E*)-5-[(3*aR**,4*S**,5*R**,9*bS**)-5-{{(*tert*-butoxycarbonyl)amino}methyl)-9-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-4,9*b*-dihydro-5*H*-3*a*,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-7-yl}pent-2-en-4-yn-1-yl}carbamate



C₃₃H₄₆N₂O₇
582.73
yellow oil
41 %

The general procedure XI (page 283) was followed using: propargylic alcohol **1** (47.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (1.80 mg, 8.0 mmol, 0.05 equiv.), PPh₃ (4.20 mg, 16.0 mmol, 0.10 equiv.), CuI (3.10 mg, 16.0 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **139a** (85.0 mg, 0.47 mmol, 3.0 equiv.). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 6/4 to pentane/Et₂O = 5/5). 37.4 mg (41 %) of the desired cyclooctatriene **121j** were isolated as a yellow oil.

R_f = 0.18 (pentane/EtOAc = 7/3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.03 (m, 2 H, H-15, H-20), 5.99 (s, 1 H, H-13), 5.70 (d, ³J = 16.1 Hz, 1 H, H-19), 4.93 (s, 1 H, H-9), 4.61 (bs, 1 H, NH), 4.51

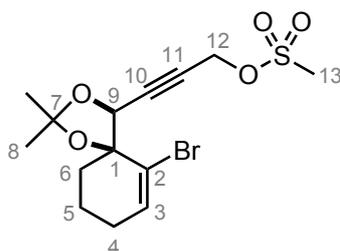
(bs, 1 H, NH), 4.27 (m, 2 H, H-12), 3.79 (m, 2 H, H-21), 3.47 (m, 1 H, H-25a), 2.96 (m, 1 H, H-25b), 2.63 (m, 1 H, H-16), 2.47 (m, 1 H, H-3), 2.10 (m, 1 H, H-6a), 1.93-1.64 (m, 5 H, OH, H-4a, H-5, H-6b), 1.46-1.38 (m, 35 H, H-8, H-24), 1.05 (m, 1 H, H-4b). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157.4 (C-2), 156.0 (C-22), 155.7 (C-22), 145.9 (C-15), 137.3 (C-20), 137.3 (C-10), 135.1 (C-11), 126.2 (C-13), 123.6 (C-14), 115.2 (C-7), 111.1 (C-19), 89.8 (C-18), 86.1 (C-17), 84.9 (C-1), 84.3 (C-9), 79.8 (C-23), 79.7 (C-23), 65.2 (C-12), 42.8 (C-16), 42.4 (C-21), 42.1 (C-25), 40.8 (C-3), 33.3 (C-6), 31.6 (C-4), 29.6 (C-8), 29.0 (C-8), 28.5 (C-24), 23.2 (C-5). IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3344, 2977, 2932, 2361, 1689, 1509, 1455, 1392, 1366, 1249, 1078, 1022, 951, 911, 851, 730, 646. HRMS (EI+) calculated $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7$ [M^+] 582.33050, found 582.33180 (Diff.: 2.24 ppm).

7.4.4 Free amine

7.4.4.1 Synthesis of the free propargylic amine

Mesyate **142**

3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl methanesulfonate



$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrO}_5\text{S}$
 MW = 379.27
 colorless oil
 100 %

To a solution of propargylic alcohol **1** (111 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (7.70 mL) at 0 °C were added Et_3N (0.08 mL, 0.56 mmol, 1.50 equiv.), MsCl (57.0 mL, 0.74 mmol, 2.0 equiv.) and DMAP (22.6 mg, 0.18 mmol, 0.50 equiv.). The mixture was stirred for 30 min at 0 °C, then diluted with DCM. The organic phase was washed with HCl (1 M), water, brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual colorless oil was not further purified; 141 mg (100 %) of **142** were isolated.

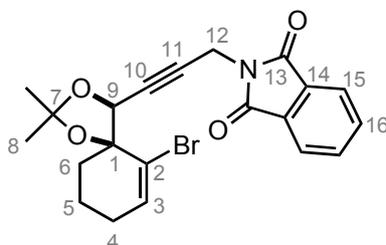
Rf = 0.32 (pentane/EtOAc = 8/2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.33 (t, $^3J = 4.2$ Hz, 1 H, H-3), 4.90 (s, 2 H, H-12), 4.73 (s, 1 H, H-9), 3.11 (s, 3 H, H-13), 2.22-0.99 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.65 (s, 3 H, H-8), 1.38 (s, 3 H, H-8).

Phthalimide **131**

The bromide **144** (124 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMF (1.10 mL) in a microwave tube. Potassium phthalimide (63 mg, 0.34 mmol, 1.0 equiv.) was added and the tube was sealed. The mixture was heated for 10 min at 80 °C in the microwave, then the solvent was removed under

reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 9/1 to pentane/EtOAc = 8/2) yielding 132 mg (90 %) of the phthalimide **131** as a white solid.

2-{3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl}-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione



$C_{21}H_{20}BrNO_4$
 MW = 430.29
 white solid
 90 %

Rf = 0.27 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.87 (m, 2 H, H-Ar), 7.74 (m, 2 H, H-Ar), 6.08 (t, ³J = 4.1 Hz, 1 H, H-3), 4.65 (t, ⁵J = 1.7 Hz, 1 H, H-9), 4.55 (dd, ²J = 17.1 Hz, ⁵J = 1.7 Hz, 1 H, H-12), 4.45 (dd, ²J = 17.1 Hz, ⁵J = 1.7 Hz, 1 H, H-12), 2.02-1.63 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.63 (s, 3 H, H-8), 1.35 (s, 3 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.0 (C-13), 135.0 (C-3), 134.3 (C-15 or C-16), 132.2 (C-14), 124.3 (C-2), 123.5 (C-15 or C-16), 110.7 (C-7), 84.0 (C-10), 82.9 (C-1), 78.2 (C-11), 75.4 (C-9), 38.5 (C-6), 27.6 (C-4), 27.5 (C-12), 26.5 (C-8), 26.5 (C-8), 19.8 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3777, 3253, 2985, 2938, 2864, 1772, 1714, 1612, 1467, 1420, 1388, 1208, 1189, 1165, 1116, 1065, 1038, 941, 902, 723, 709, 631, 529. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₁H₂₄BrN₂O₄ [M+NH₄⁺] 429.05757, found 429.05957 (Diff.: 4.66 ppm).

Free amine **145**

Via the phthalimide

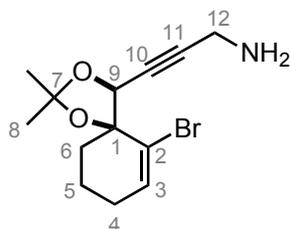
The phthalimide **131** (78 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in EtOH (3 mL) in a microwave tube. Ethylenediamine (48 mL, 0.73 mmol, 4 equiv.) was added and the tube was sealed. The mixture was irradiated for 10 min at 80 °C in the microwave, then the solvent was removed under reduced pressure. The residual orange oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 95/5) yielding 51 mg (94 %) of the primary amine **145** as a yellow oil.

Free amine via Mitsunobu

To a solution of propargylic alcohol **1** (472 mg, 1.57 mmol, 1.0 equiv.) in THF (12.0 mL) at 0 °C were added PPh₃ (481 mg, 2.04 mmol, 1.3 equiv.), phthalimide (323 mg, 2.20 mmol, 1.4 equiv.) and dropwise DIAD (0.46 mL, 2.36 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and 4 h at room temperature, then the solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 10/0 to pentane/Et₂O = 8/2) yielding 944 mg of the phthalimide **131** as a mixture with a byproduct. The unpure product was used in the following step: after dilution with EtOH (15.7 mL) in a microwave tube, ethylenediamine (0.42 mL, 6.28 mmol, 4.0 equiv.) was added and the tube was sealed. The

mixture was irradiated 10 min at 80 °C in the microwave, then the solvent was removed under reduced pressure. The residual orange oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 95/5) yielding 393 mg (83 % over 2 steps) of the primary amine **145** as a yellow oil.

3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-amine

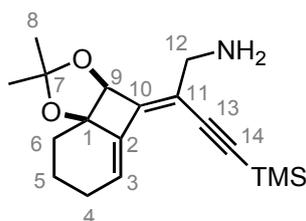


$C_{13}H_{18}BrNO_2$
Mol. Wt.: 300.19
yellow oil
94 %

Rf = 0.35 (DCM/MeOH = 95/5). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.33 (t, 3J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 4.68 (s, 1 H, H-9), 3.45 (s, 2 H, H-12), 2.14-1.66 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.66 (s, 3 H, H-8), 1.53 (sl, 2 H, NH_2), 1.37 (s, 3 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 135.0 (C-3), 124.6 (C-2), 110.4 (C-7), 90.2 (C-10), 83.7 (C-1), 76.9 (C-11), 75.6 (C-9), 38.4 (C-6), 31.9 (C-12), 27.7 (C-4), 26.5 (C-8), 26.4 (C-8), 19.8 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3376, 2984, 2936, 2863, 2359, 1632, 1455, 1377, 1252, 1209, 1164, 1064, 898, 710, 521. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{13}H_{18}BrNO_4$ [M^+] 299.05209, found 299.05323 (Diff.: 3.82 ppm).

Dienyne **141**

[(2*Z*)-2-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]amine



$C_{18}H_{27}NO_2Si$
Mol. Wt.: 317.50
yellow oil
55 %

The general procedure I (220) was followed using: primary amine **145** (174 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (12 mL), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0.03 mmol, 0.05 equiv.), CuI (15 mg, 0.06 mmol, 0.10 equiv.), PPh_3 (11 mg, 0.06 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (120 mL, 0.87 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 5/5) to afford 102 mg (55 %) of the desired product **141** as a yellow oil (product with traces of impurities).

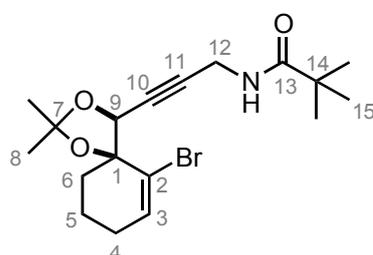
Rf = 0.14 (pentane/EtOAc = 6/4). **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.22 (t, 3J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 4.90 (s, 1 H, H-9), 3.41 (d, 2J = 14.4 Hz, 1 H, H-12), 3.33 (d, 2J = 14.4 Hz, 1 H, H-12), 2.45-1.41 (m, 7 H, H-4, H-5, H-6 and NH), 1.50 (s, 3 H, H-8), 1.41 (s, 3 H, H-8), 0.20 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 149.5 (C-10), 138.2 (C-2), 125.4 (C-3), 119.2 (C-11), 114.3

(C-7), 103.3 (C-13 or C-14), 102.3 (C-13 or C-14), 86.4 (C-1), 81.5 (C-9), 43.6 (C-12), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.5 (C-8), 25.8 (C-4), 19.2 (C-5), 0.2 (TMS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3378, 2985, 2938, 2359, 2342, 2132, 1656, 1455, 1379, 1369, 1250, 1195, 1148, 1039, 999, 843, 760, 698, 638. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₁₈H₂₇NO₂Si [M⁺] 317.18111, found 317.18106 (Diff.: 0.15 ppm).

7.4.4.2 Protection of the amine and first cascade reactions

Boc protected amine **147**

tert-butyl {3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl}carbamate



C₁₈H₂₆BrNO₃
Mol. Wt.: 384.31
yellow oil
97 %

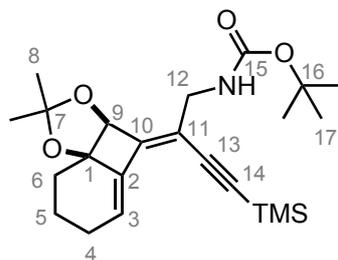
The primary amine **145** (122 mg, 0.41 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in dry DCM (3 mL). Et₃N (110 mL, 0.81 mmol, 2.0 equiv.) and Boc₂O (97.6 mg, 0.45 mmol, 1.1.0 equiv.) were added and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The solvent was then removed under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 6/4) yielding 158 mg (97 %) of the amine **147** as a yellow oil.

Rf = 0.44 (pentane/Et₂O = 6/4). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.34 (t, ³J = 4.2 Hz, 1 H, H-3), 4.71 (sl, 1 H, NH), 4.67 (t, ⁵J = 1.8 Hz, 1 H, H-9), 3.96 (m, 2 H, H-12), 2.15-1.66 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.66 (s, 3 H, H-8), 1.42 (s, 9 H, H-15), 1.38 (s, 3 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.3 (C-13), 135.1 (C-3), 124.4 (C-2), 110.6 (C-7), 85.5 (C-10), 83.8 (C-1), 80.0 (C-14), 77.8 (C-11), 75.5 (C-9), 38.3 (C-6), 30.9 (C-12), 28.5 (C-15), 27.6 (C-4), 26.5 (C-8), 26.5 (C-8), 19.8 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3358, 2979, 2937, 2866, 1716, 1504, 1455, 1379, 1366, 1249, 1211, 1167, 1066, 1037, 903.

Dienyne **148**

The general procedure I (page 220) was followed, but 30 min irradiation at 110 °C were necessary for total conversion: Boc-protected amine **147** (100 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (5 mL), Pd(OAc)₂ (2.80 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), CuI (6.60 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.), PPh₃ (4.80 mg, 0.03 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (53 mL, 0.38 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 9/1 to pentane/Et₂O = 8/2) to afford 98 mg (94 %) **148** as a yellow oil.

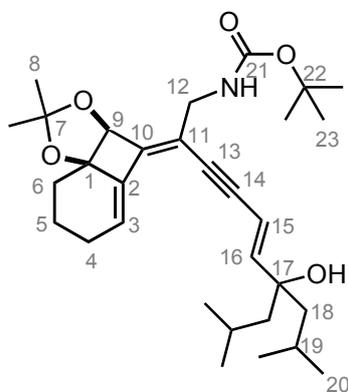
tert-butyl [(2*Z*)-2-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-yl]carbamate



$C_{23}H_{35}NO_4Si$
Mol. Wt.: 417.61
yellow oil
94 %

Rf = 0.34 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.23 (t, ³J = 4.0 Hz, 1 H, H-3), 4.97 (sl, 1 H, NH), 4.90 (s, 1 H, H-9), 3.88 (m, 2 H, H-12), 2.45-1.39 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.48 (s, 3 H, H-8), 1.44 (s, 9 H, H-17), 1.39 (s, 3 H, H-8), 0.18 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.7 (C-15), 150.7 (C-10), 137.8 (C-2), 125.9 (C-3), 114.7 (C-11), 114.3 (C-7), 102.7 (C-13 or C-14), 102.1 (C-13 or C-14), 86.4 (C-1), 81.4 (C-9), 79.3 (C-16), 41.7 (C-12), 29.4 (C-6), 28.7 (C-8), 28.4 (C-8), 28.3 (C-8), 25.8 (C-4), 19.1 (C-5), 0.0 (TMS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3364, 2936, 2362, 2133, 1901, 1717, 1503, 1366, 1247, 1038, 839, 759. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₂₃H₃₅NO₄Si [M⁺] 417.23354, found 417.23380 (Diff.: 0.64 ppm).

Trienyne **114g**



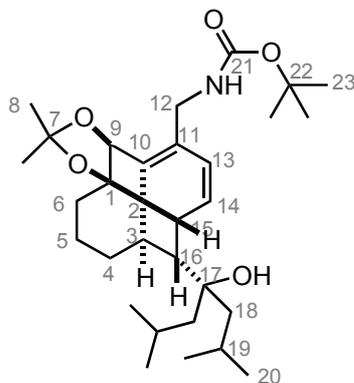
$C_{31}H_{47}NO_5$
Mol. Wt.: 513.71
yellow oil
72 %

The general procedure II (page 229) was followed using: Dienyne **148** (193 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv.), K₂CO₃ (64.0 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv.), vinyl iodide **180** (164 mg, 0.55 mmol, 1.20 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (27.0 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv.) and CuI (13.0 mg, 0.07 mmol, 0.15 equiv.). The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 85/15 to pentane/Et₂O = 7/3) and 171 mg (72 %) of the desired product **114g** were isolated as a yellow oil.

Rf = 0.31 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.20 (bs, 1 H, H-3), 6.10 (d, ³J = 15.6 Hz, 1 H, H-16), 5.90 (d, ³J = 15.6 Hz, 1 H, H-15), 4.98 (bs, 1 H, NH), 4.93 (s, 1 H, H-9), 3.91 (m, 2 H, H-12), 2.41 (m, 1 H, H-4a), 2.11 (m, 1 H, H-4b), 2.03-1.15 (m, 11 H, OH, H-5, H-6, H-18 and H-19), 1.50 (s, 3 H, H-8), 1.46 (s, 9 H, H-23), 1.41 (s, 2 H, H-8), 0.94-0.88 (4 s, 12 H, H-20). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.8 (C-21), 150.1 (C-16), 149.4 (C-10), 138.1

(C-2), 125.4 (C-3), 115.2 (C-11), 114.3 (C-7), 107.8 (C-15), 95.4 (C-14), 87.7 (C-13), 86.4 (C-1), 81.5 (C-9), 79.3 (C-22), 77.0 (C-17), 51.2 (2 x C-18), 41.1 (C-12), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.6 (C-23), 28.5 (C-8), 25.8 (C-4), 24.8-24.6 (4 x C-24), 24.1 (2 x C-19), 19.2 (C-5).

Fenestradiene 115g



$C_{31}H_{49}NO_5$
Mol. Wt.: 515.72
colorless oil
53 %

The general procedure III (page 230) was followed using: $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (100 mg, 0.40 mmol, 3.0 equiv.), $NaBH_4$ (15.2 mg, 0.40 mmol, 3.0 equiv.), trienyne **114g** (69.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) and ethylenediamine (0.09 mL, 1.37 mmol, 10.5 equiv.). The reaction was stirred for 16 h. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et_3N (elution: pentane/ Et_2O = 9/1 to pentane/ Et_2O = 8/2) and 36.7 mg (53 %) of the desired product **115g** were isolated as a colorless oil. A fraction with ~7.5 mg (11 %) of the starting material was also isolated.

Rf = 0.42 (pentane/ Et_2O = 8/2). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.89 (m, 2 H, H-14 and H-13), 5.06 (s, 1 H, H-9), 5.04 (bs, 1 H, NH), 3.90 (m, 1 H, H-12a), 3.56 (m, 1 H, H-12b), 3.18 (m, 1 H, H-15), 3.00 (m, 1 H, H-3), 2.64 (t, $^3J = 9.60$ Hz, 1 H, H-16), 2.00-1.54 (m, 10 H, OH, H-6, H-5 and H-4), 1.38 (s, 9 H, H-23), 1.37 (s, 3 H, H-8), 1.27 (s, 3 H, H-8), 1.47-1.05 (m, 6 H, H-18, H-6, H-5 and H-4), 0.90-0.81 (m, 14 H, H-19 and H-20). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 156.9 (C-21), 135.9 (C-10), 130.0 (C-14), 127.7 (C-11), 126.3 (C-13), 115.7 (C-7), 89.9 (C-1), 83.9 (C-9), 79.3 (C-17), 77.8 (C-17), 61.2 (C-16), 47.7 (C-18), 46.2 (C-18), 45.9 (C-12), 43.6 (C-2), 39.1 (C-3), 35.6 (C-15), 33.2 (C-6), 31.3 (C-4), 29.9 (C-8), 28.5 (C-23), 28.4 (C-8), 25.4-24.0 (C-20 and C-19), 22.4 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3565, 3367, 2930, 2360, 1704, 1506, 1456, 1366, 1237, 1165, 1099, 1078, 1042, 919, 854, 733, 647, 510. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{31}H_{49}NO_5$ [M^+] 515.36107, found 515.36022 (Diff.: 1.65 ppm).

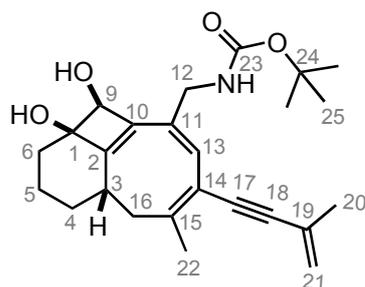
7.4.4.3 Search for an adequate protecting group

Deprotection of the cyclooctatriene 149

To a solution of the amine **121m** (29.0 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) in dry Et_2O (2.10 mL) at room temperature was added a solution of HCl in dry Et_2O (64.0 μ L, 0.13 mmol, 2.0 equiv., $c = 2.0$ M).

The reaction mixture was stirred for 5 h at room temperature. Then was added more HCl in dry Et₂O (0.58 mL in small portions, 1.08 mmol, 18.0 equiv., c = 2.0 M) until no starting material could be observed in the TLC. After a total of 48 h, the reaction was quenched with a saturated, aqueous solution of NaHCO₃, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 5/5) to afford 21.6 mg (82 %) of the free diol **149** as a yellow oil.

tert-butyl {[*(1R*,4aS*,11S*)*-1,11-dihydroxy-6-methyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-1,10-methanobenzo[8]annulen-9-yl]methyl}carbamate



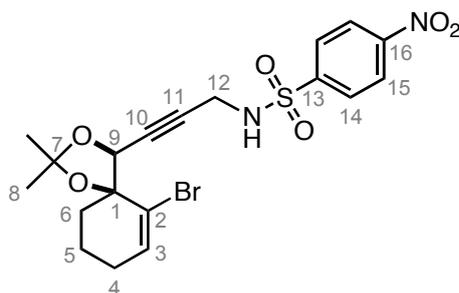
C₂₅H₃₃NO₄
Mol. Wt.: 411.53
yellow oil
82 %

R_f = 0.08 (pentane/EtOAc = 6/4). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.91 (s, 1 H, H-13), 5.21 (d, ²J = 25.2 Hz, 2 H, H-21), 5.01 (bs, 1 H, NH), 4.55 (bs, 1 H, H-9), 3.85 (m, 2 H, H-12), 3.01 (bs, 1 H, OH), 2.57 (m, 1 H, H-3), 2.51 (bs, 1 H, OH), 2.26 (t, ³J = 11.2 Hz, 1 H, H-16a), 2.04 (s, 3 H, H-22), 1.95 (m, 1 H, H-4a), 1.91 (s, 3 H, H-20), 1.90-1.55 (m, 3H, H-16b, H-6a and H-5a), 1.68 (m, 1 H, H-5b), 1.45 (s, 9 H, H-25), 1.31 (m, 1 H, H-4b), 1.05 (m, 1 H, H-6b). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.1 (C-23), 156.0 (C-2), 150.6 (C-15), 138.0 (C-10), 130.4 (C-11), 128.1 (C-13), 127.7 (C-19), 120.9 (C-21), 117.4 (C-14), 94.1 (C-18), 88.2 (C-17), 79.9 (C-24), 77.9 (C-9), 75.8 (C-1), 44.9 (C-12), 39.0 (C-16), 37.6 (C-3), 36.6 (C-6), 34.8 (C-4), 28.6 (C-25), 23.7 (C-22), 23.3 (C-20), 22.3 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3344, 2976, 2927, 2362, 1693, 1511, 1452, 1366, 1249, 1168, 1046, 911, 732, 647. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₂₅H₃₃NO₄ [M⁺·] 411.24096, found 411.24164 (Diff.: 1.65 ppm).

Ns protected amines **151** and **152**

To a solution of the free amine **145** (65.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (2.0 mL) were added, at 0 °C, Et₃N (37 μL, 0.26 mmol, 1.20 equiv.) and NsCl (62.0 mg, 0.28 mmol, 1.30 equiv.). The solution was allowed to warm up to room temperature and stirred for 6 h, while turning in to a yellow suspension. The reaction was quenched with water, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 96/4 to DCM/MeOH = 9/1) to afford two products: 58.0 mg (54 %) of the desired mono-protected amine **151** as brown oil and 54.0 mg (37 %) of the di-protected amine **152** as a white solid.

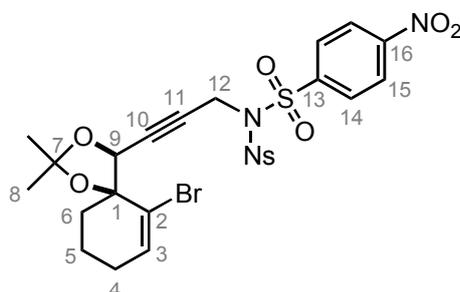
N-{3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl}-4-nitrobenzenesulfonamide **151**



$C_{19}H_{21}BrN_2O_6S$
Mol. Wt.: 485.35
brown oil
54 %

Rf = 0.84 (DCM/MeOH = 99/1). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.34 (m, 2 H, H_{arom}), 8.08 (m, 2 H, H_{arom}), 6.28 (t, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, H-3), 5.15 (bs, 1 H, NH), 4.39 (s, 1 H, H-9), 3.99 (s, 2 H, H-12), 2.15-1.60 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.59 (s, 3 H, H-8), 1.30 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.3 (C-13), 145.8 (C-2), 135.4 (C-3), 128.8 (C-14/C-15), 124.5 (C-14/C-15), 124.1 (C-16), 110.8 (C-7), 83.5 (C-10), 83.8 (C-11), 80.2 (C-1), 75.1 (C-9), 38.3 (C-12), 33.5 (C-6), 27.6 (C-4), 26.3 (C-8), 26.2 (C-8), 19.7 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3292, 3105, 2938, 2359, 1662, 1528, 1346, 1161, 1035, 902, 858, 736, 617, 463.

N-{3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl}-4-nitro-*N*-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]benzenesulfonamide **152**



$C_{25}H_{24}BrN_3O_{10}S_2$
Mol. Wt.: 670.51
white solid
37 %

Rf = 0.45 (DCM/MeOH = 99/1). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.42 (m, 2 H, H_{arom}), 8.32 (m, 2 H, H_{arom}), 6.31 (t, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, H-3), 4.69 (s, 2 H, H-12), 4.47 (s, 1 H, H-9), 2.19-1.50 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.67 (s, 3 H, H-8), 1.36 (s, 3 H, H-8). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 151.1 (C-13), 144.6 (C-2), 135.5 (C-3), 130.2 (C-14/C-15), 124.6 (C-14/C-15), 111.0 (C-7), 83.7 (C-10), 81.4 (C-11), 81.4 (C-1), 75.3 (C-9), 39.5 (C-12), 38.4 (C-6), 27.6 (C-4), 26.4 (C-8), 26.3 (C-8), 19.8 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3108, 2940, 1608, 1533, 1348, 1127, 1064, 1036, 795, 737, 619, 546, 465.

Deprotection of **152**

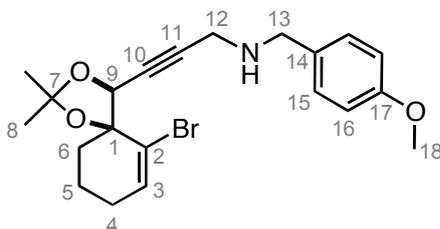
To a solution of the protected amine **152** (53.0 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.80 mL) at room temperature were added K_2CO_3 (65.5 mg, 0.47 mmol, 6.0 equiv.) and PhSH (22.0 μ L, 0.21 mmol, 2.60 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature, then quenched with an aqueous, saturated solution of $NaHCO_3$. The phases were separated and the

aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 96/4 to DCM/MeOH = 9/1) to afford 32.2 mg (84 %) of the mono-protected amine **151** as brown oil.

Analytical data see page above.

 PMB protected amine **153**

3-[(4*S**,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]-*N*-(4-methoxybenzyl)prop-2-yn-1-amine

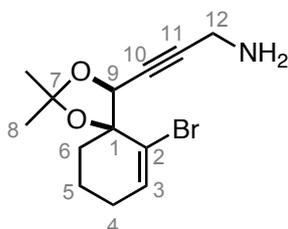


C₂₁H₂₆BrNO₃
Mol. Wt.: 420.34
orange oil
61 %

The general procedure V (241) was followed using: propargylic alcohol **1** (229 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv.), dry DCM (19.0 mL), *p*-methoxybenzylamine (0.13 mL, 0.76 mmol, 1.3 equiv.) and MgSO₄ (152 mg) and MnO₂ (660 mg, 7.60 mmol, 10.0 equiv.), then MeOH (3.50 mL) and NaBH₄ (32.0 mg, 0.84 mmol, 1.10 equiv.) The brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 5/5) to afford 194 mg (61 %) amine **153** as an orange oil, mixed with some residual *p*-methoxybenzylamine.

R_f = 0.08 (pentane/EtOAc = 6/4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.25 (m, 2 H, H_{arom}), 6.85 (m, 2 H, H_{arom}), 6.37 (t, ³J = 3.90 Hz, 1 H, H-3), 4.76 (s, 1 H, H-9), 3.83 (s, 1 H, H-12/H-13), 3.80 (s, 3 H, H-18), 3.73 (s, 1 H, H-12/H-13), 3.48 (m, 2 H, H-12/H-13), 2.16-1.65 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.70 (s, 3 H, H-8), 1.46 (bs, 1 H, NH), 1.41 (s, 3 H, H-8).

 Deprotection of **153** to obtain the free amine **145**



C₁₃H₁₈BrNO₂
Mol. Wt.: 300.19
yellow oil
<15 %

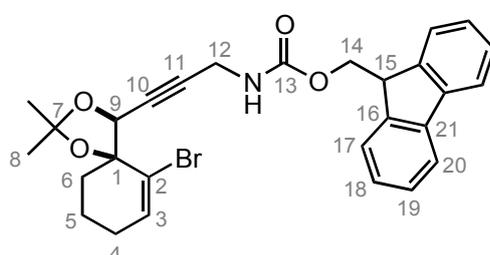
To a solution of the propargylic amine **153** (65.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) in MeCN (2.0 mL) at room temperature was added a solution of CAN (337 mg, 0.62 mmol, 4.0 equiv.) in water (0.62 mL). The yellow solution was stirred for 30 min, until the yellow color nearly disappeared. The reaction was quenched with water, the phases were separated and the aqueous phase was

extracted with EtOAc. 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: DCM/MeOH = 96/4 to DCM/MeOH = 9/1) to afford 15.0 mg of the desired free amine **145** as a yellow oil, but the isolated compound was not pure.

Analytical data see page 287.

Fmoc protected amine **154**

9H-fluoren-9-ylmethyl {3-[(4*S,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl]prop-2-yn-1-yl}carbamate**

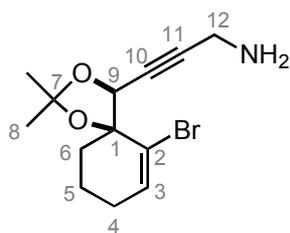


$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{BrNO}_4$
Mol. Wt.: 522.43
white solid
81 %

To a solution of the free amine **145** (65.0 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (2.20 mL) was added, at room temperature, FmocCl (56.0 mg, 0.22 mmol, 1.1.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 5 h at room temperature, then quenched with an aqueous, saturated solution of NaHCO_3 . The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were 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: DCM) to afford 93.2 mg (81 %) of the protected amine **154** as a white solid.

Rf = 0.74 (DCM/MeOH = 95/5). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.77-7.29 (m, 8 H, H_{arom}), 6.32 (t, $^3J = 4.0$ Hz, 1 H, H-3), 5.28 (bs, 1 H, NH), 4.67 (s, 1 H, H-9), 4.39 (m, 2 H, H-12/H-14), 4.41 (m, 1 H, H-15), 4.07 (m, 2 H, H-12/H-14), 2.13-1.65 (m, 6 H, H-4, H-5 and H-6), 1.69 (s, 3 H, H-8), 1.37 (s, 3 H, H-8). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.9 (C-13), 143.9 (C-16), 141.4 (C-21), 135.2 (C-17), 127.8 (C-18), 127.1 (C-19), 124.9 (C-20), 124.4 (C-2), 120.1 (C-3), 110.6 (C-7), 85.0 (C-10), 83.8 (C-11), 78.4 (C-1), 75.4 (C-9), 67.2 (C-12), 47.2 (C-15), 38.3 (C-6), 31.4 (C-14), 27.6 (C-4), 26.5 (C-8), 26.4 (C-8), 19.7 (C-5).

Deprotection of **154 to give free amine **145****

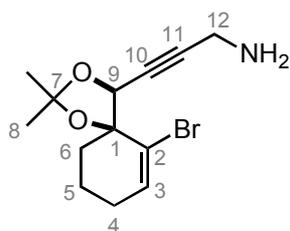


$C_{13}H_{18}BrNO_2$
Mol. Wt.: 300.19
yellow oil
73 %

To a solution of the protected amine **154** (90.0 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (0.80 mL) was added, at room temperature, piperidine (1.70 μ L, 0.02 mmol, 0.10 equiv.). The reaction mixture was stirred for 5 h at room temperature, then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 97/3 to DCM/MeOH = 95/5) to afford 37.0 mg (73 %) of the free amine **145** as brown oil.

Analytical data see page 287.

Deprotection of **147** to give free amine **145**



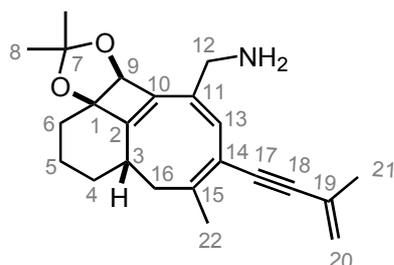
$C_{13}H_{18}BrNO_2$
Mol. Wt.: 300.19
yellow oil
98 %

To a solution of the protected amine **147** (58.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (1.50 mL) at room temperature was added 2,6-lutidine (0.13 mL, 1.16 mmol, 8.0 equiv.) and then TMSOTf (0.11 mL, 0.58 mmol, 4.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature, and quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were 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: DCM/MeOH = 98/2 to DCM/MeOH = 95/5) to afford 45.5 mg (98 %) of the free amine **145** as a yellow oil.

Analytical data see page 287.

Deprotection of **121m** to give free amine **121l**

1-[(3a*R**,4*S**,9b*S**)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5*H*-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl]methanamine



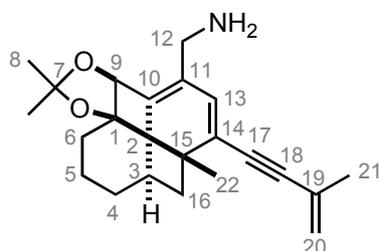
$C_{23}H_{29}NO_2$
Mol. Wt.: 351.48
yellow oil
66 %

To a solution of the protected amine **121m** (52.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (1.20 mL) at 0 °C were added 2,6-lutidine (0.08 mL, 0.96 mmol, 8.0 equiv.) and then TMSOTf (0.11 mL, 0.46 mmol, 4.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 5 min at 0 °C, and quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were 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: DCM/MeOH = 95/5 to DCM/MeOH = 7/3) to afford 27.3 mg (66 %) of the free amine **121l** as a yellow oil.

Rf = 0.46 (DCM/MeOH = 8/2). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.91 (s, 1 H, H-13), 5.21 (d, 2J = 27.2 Hz, 2 H, H-20), 4.98 (s, 1 H, H-9), 3.45 (m, 2 H, H-12), 2.51 (m, 1 H, H-3), 2.30 (t, 3J = 11.2 Hz, 1 H, H-16a), 2.10-1.40 (m, 9 H, NH_2 , H-16b, H-6a, H-5, H-4 and H-12), 2.03 (s, 3 H, H-22), 1.91 (s, 3 H, H-21), 1.38 (s, 3 H, H-8), 1.33 (s, 3 H, H-8), 1.02 (m, 1 H, H-6b). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 157.0 (C-2), 149.9 (C-15), 137.6 (C-10), 127.3 (C-11), 126.8 (C-13), 120.9 (C-20), 117.4 (C-17), 117.4 (C-14), 115.1 (C-7), 93.6 (C-18), 88.5 (C-17), 84.4 (C-1), 84.3 (C-9), 38.8 (C-16), 38.2 (C-3), 34.1 (C-6), 33.4 (C-4), 29.8 (C-12), 29.5 (C-8), 28.8 (C-8), 23.8 (C-22), 23.4 (C-20), 23.3 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 3376, 2972, 2855, 1611, 1451, 1368, 1308, 1238, 1200, 1076, 1033, 873, 737, 520. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $C_{23}H_{29}NO_2$ [M^+] 351.21983, found 351.22005 (Diff.: 0.62 ppm).

Deprotection of **120m** to give free amine **120l**

1-[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**)-6,6,11-trimethyl-10-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]methanamine



$C_{23}H_{29}NO_2$
Mol. Wt.: 351.48
yellow oil
74 %

To a solution of the protected amine **120m** (24.0 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.) in DCM (0.53 mL) at -20 °C were added 2,6-lutidine (19.0 μ L, 0.21 mmol, 4.0 equiv.) and then TMSOTf (25.0 μ L, 0.11 mmol, 2.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 30 min at -20 °C, and quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were 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: DCM/MeOH = 95/5 to DCM/MeOH = 8/2) to afford 14.6 mg (74 %) of the free amine **120l** as a yellow oil.

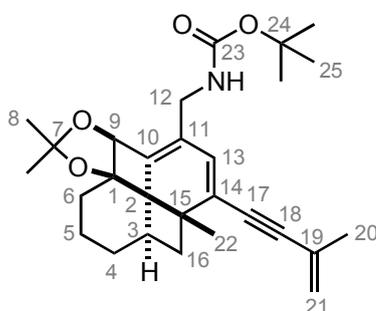
Rf = 0.30 (DCM/MeOH = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.00 (s, 1 H, H-13), 5.23 (d, ²J = 19.2 Hz, 2 H, H-20), 5.17 (s, 1 H, H-9), 4.16 (bs, 1 H, NH), 3.51 (bs, 2 H, H-12), 2.53 (m, 2 H, H-16a and H-3), 2.05-1.65 (m, 5 H, H-16b, H-6, H-5a, H-4a), 1.90 (s, 3 H, H-22), 1.45 (s, 3 H, H-21), 1.41 (s, 3 H, H-8), 1.38 (s, 3 H, H-8), 1.45-1.21 (m, 2 H, H-5b, H-4b). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 137.7 (C-10), 129.7 (C-14), 127.8 (C-13), 127.1 (C-19), 127.0 (C-11), 121.6 (C-20), 116.1 (C-7), 93.7 (C-18), 90.9 (C-17), 87.8 (C-1), 82.4 (C-9), 47.5 (C-2), 47.2 (C-15), 40.1 (C-3), 39.5 (C-16), 34.1 (C-6), 32.4 (C-4), 30.1 (C-8), 29.9 (C-12), 28.6 (C-8), 24.2 (C-22), 23.6 (C-20), 22.0 (C-5). **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₂₃H₂₉NO₂ [M⁺] 351.21983, found 351.21940 (Diff.: 1.26 ppm).

7.4.4.4 Examples for one-pot synthesis of the polycycles with a *NHBoc* group in position 12

Fenestradiene **120m**, cyclooctatriene **121m** and trienyne **118m**

The general procedure IX (page 270) was followed using: Boc-protected amine **147** (78.0 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), PPh₃ (5.0 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), Cul (4.0 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and 2-methyl-1-buten-3-yne (56 μL, 0.59 mmol, 3 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 100 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 9/1 to pentane/EtOAc = 8/2). The following products were isolated: a mixture of the starting material **147** (5.0 mg, 6 %) and the corresponding cyclooctatriene **121m** (6.0 mg, 7 %), 15.0 mg (20 %, in unpure fractions) of the trienyne **118m** and 42.0 mg (48 %) of the desired fenestradiene **120m** as yellow oils.

tert-butyl{[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**)-6,6,11-trimethyl-10-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]methyl}carbamate

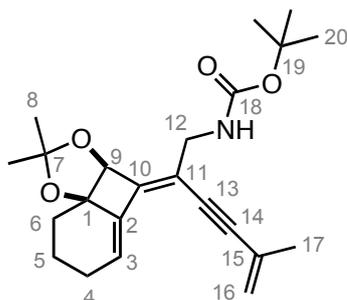


C₂₈H₃₇NO₄
451.60
yellow oil
48 %

Rf = 0.38 (pentane/ Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.03 (s, 1 H, H-13), 5.29 (bs, 1 H, NH), 5.23 (d, ²J = 21.0 Hz, 2 H, H-21), 5.05 (s, 1 H, H-9), 4.04 (m, 1 H, H-12), 3.65 (m, 1 H, H-12), 2.52 (m, 2 H, H-16a, H-3), 2.05-1.65 (m, 5 H, H-16b, H-6, H-5a, H-4a), 1.90 (s, 3 H, H-20),

1.46 (s, 9 H, H-25), 1.45 (s, 3 H, H-22), 1.41 (s, 3 H, H-8), 1.36 (s, 3 H, H-8), 1.60-1.14 (m, 2 H, H-5b, H-4b). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156.2 (C-23), 137.6 (C-10), 129.5 (C-14), 127.8 (C-13), 127.1 (C-19), 126.7 (C-11), 121.5 (C-21), 115.8 (C-7), 93.5 (C-18), 90.8 (C-17), 88.0 (C-1), 82.5 (C-9), 79.4 (C-24), 47.5 (C-15), 47.3 (C-16), 41.6 (C-12), 40.2 (C-3), 39.5 (C-2), 34.2 (C-6), 32.4 (C-4), 30.2 (C-8), 28.6 (C-25), 28.6 (C-8), 24.2 (C-22), 23.7 (C-20), 22.0 (C-5). HRMS (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$ 451.27556, found 451.27215 (Diff.: 0.24 ppm).

tert-butyl{(2*Z*)-2-[(3*aS**, 8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6 H)-ylidene]-5-methylhex-5-en-3-yn-1-yl}carbamate

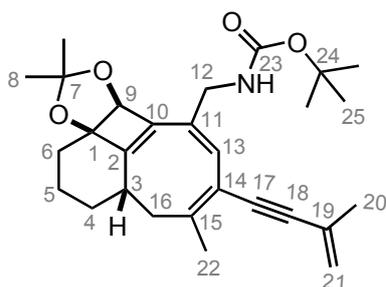


$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_4$
385.50
yellow oil
20 %

Rf = 0.30 (pentane/ Et_2O = 8/2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.22 (t, ^3J = 3.80 Hz, 1 H, H-3), 5.28 (d, ^2J = 21.0 Hz, 2 H, H-16), 4.96 (bs, 1 H, NH), 4.93 (s, 1 H, H-9), 3.92 (m, 2 H, H-12), 2.52 (m, 2 H, H-16a, H-3), 2.42 (m, 1 H, H-4a), 2.15 (m, 1 H, H-4b), 2.05-1.16 (m, 4 H, H-6, H-5), 1.92 (s, 3 H, H-17), 1.50 (s, 3 H, H-8), 1.45 (s, 9 H, H-20), 1.41 (s, 3 H, H-8).

Cyclooctatriene **121m**

tert-butyl{[(3*aR**, 4*S**, 9*bS**)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9*b*-dihydro-5*H*-3*a*,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl]methyl}carbamate



$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$
Mol. Wt.: 451.60
yellow oil
62 %

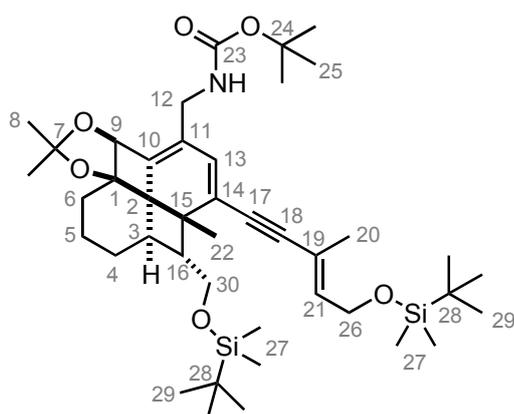
The general procedure XI (page 283) was followed using: Boc-protected amine **147** (74.0 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.1 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), PPh_3 (5.0 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), CuI (3.60 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **12** (53 mL, 0.56 mmol, 3.0 equiv.). The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/ EtOAc = 8/2 to pentane/ EtOAc = 6/4) to afford the cyclooctatriene **121m** (52.0 mg, 62 %) as a yellow oil.

Rf = 0.24 (pentane/ Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.90 (s, 1 H, H-13), 5.22 (d, ²J = 25.2 Hz, 2 H, H-21), 4.94 (s, 1 H, H-9), 4.76 (bs, 1 H, NH), 3.88 (m, 2 H, H-12), 2.50 (m, 1 H, H-3), 2.26 (t, ³J = 11.6 Hz, 1 H, H-16a), 2.05-1.65 (m, 5 H, H-16b, H-6a, H-5a and H-4a), 2.02 (s, 3 H, H-22), 1.90 (s, 3 H, H-20), 1.46 (s, 9 H, H-25), 1.37 (s, 3 H, H-8), 1.32 (s, 3 H, H-8), 1.60-1.14 (m, 2 H, H-5b and H-4b), 1.01 (m, 1 H, H-6b). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.3 (C-2), 155.7 (C-23), 150.2 (C-15), 137.1 (C-10), 130.0 (C-11), 127.8 (C-13), 127.3 (C-19), 120.9 (C-21), 117.2 (C-14), 115.0 (C-7), 93.6 (C-18), 88.3 (C-17), 84.6 (C-1), 84.2 (C-9), 79.6 (C-24), 45.0 (C-12), 38.7 (C-16), 38.1 (C-3), 34.2 (C-6), 33.3 (C-4), 29.2 (C-8), 28.8 (C-8), 28.5 (C-25), 23.7 (C-22), 23.4 (C-20), 23.3 (C-5). **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₂₈H₃₇NO₄ [M⁺] 451.27226, found 451.27325 (Diff.: 2.19 ppm).

Fenestradiene **120n** and trienyne **118n**

The general procedure IX (page 270) was followed using: Boc-protected amine **147** (52.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.), Pd(OAc)₂ (1.5 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv.), PPh₃ (3.40 mg, 0.01 mmol, 0.10 equiv.), CuI (2.50 mg, 0.01 mmol, 0.10 equiv.) and enyne **E-125** (82 mg, 0.39 mmol, 3.0 equiv.). The mixture was irradiated in the microwave for 60 min at 100 °C. The crude residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 9/1 to pentane/EtOAc = 8/2). The following products were isolated: an impure mixture of the trienyne with another product, probably the cyclooctatriene (14 mg), 30.9 mg (45 %) of the trienyne **118n** as a yellow oil and 13.2 mg (13 %) of the fenestradiene **120n** mixed with impurities.

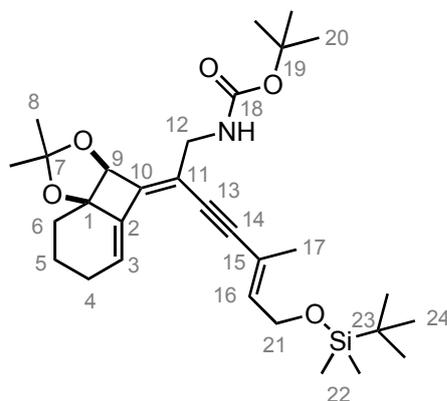
tert-butyl {[[(1*R**,4*aR**,7*aS**,11*S**,12*R**)-12-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-10-((3*E*)-5-{{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-methylpent-3-en-1-yn-1-yl)-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7*a*,11-hexahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-8-yl]methyl]carbamate



C₄₂H₆₉NO₆Si₂
Mol. Wt.: 740.17
yellow oil
13 %

Rf = 0.54 (pentane/ Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.12 (s, 1 H, H-13), 5.87 (t, ³J = 4.80 Hz, 1 H, H-21), 5.26 (bs, 1 H, NH), 5.06 (s, 1 H, H-9), 4.25 (d, ³J = 6.0 Hz, 2 H, H-26), 3.98 (m, 2 H, H-30a and H-12a), 3.67 (m, 1 H, H-12b), 3.52 (m, 1 H, H-31b), 2.25 (m, 2 H, H-16 and H-3), 2.01-1.15 (m, 6 H, H-6, H-5 and H-4), 1.80 (s, 3 H, H-20), 1.46 (s, 9 H, H-25), 1.43 (s, 3 H, H-22), 1.41 (s, 3 H, H-8), 1.35 (s, 3 H, H-8), 1.39-0.90 (s, 9 H, H-29), 0.86 (s, 9 H, H-29), 0.07 (s, 6 H, H-27), 0.01 (s, 6 H, H-28).

tert-butyl {(2*Z*,5*E*)-7-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-[(3*aS**,8*aR**)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-3*aH*-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-4(6*H*)-ylidene]hept-5-en-3-yn-1-yl}carbamate



C₃₀H₄₇NO₅Si
Mol. Wt.: 529.78
yellow oil
45 %

R_f = 0.46 (pentane/ Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.21 (t, ³J = 3.70 Hz, 1 H, H-3), 5.93 (t, ³J = 6.10 Hz, 1 H, H-16), 4.96 (bs, 1 H, NH), 4.92 (s, 1 H, H-9), 4.26 (d, ³J = 6.10 Hz, 3 H, H-21), 3.92 (m, 2 H, H-12), 2.41 (m, 1 H, H-4a), 2.14 (m, 1 H, H-4b), 2.02-1.73 (m, 3 H, H-6a and H-5), 1.81 (s, 3 H, H-17), 1.58 (m, 1 H, H-6b), 1.49 (s, 3 H, H-8), 1.45 (s, 9 H, H-20), 1.41 (s, 3 H, H-8), 0.90 (s, 9 H, H-24), 0.07 (s, 6 H, H-22). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155.8 (C-18), 149.4 (C-10), 138.1 (C-2), 137.8 (C-16), 125.4 (C-3), 118.9 (C-15), 115.0 (C-11), 114.3 (C-7), 99.1 (C-14), 86.5 (C-1), 85.1 (C-19), 81.5 (C-9), 79.4 (C-13), 60.2 (C-21), 41.8 (C-12), 29.5 (C-6), 28.9 (C-8), 28.6 (C-20), 28.5 (C-8), 26.1 (C-24), 25.8 (C-4), 19.2 (C-5), 18.5 (C-23), 18.5 (C-24), 17.7 (C-17), 5.00 (C-22). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3367, 2930, 2857, 1718, 1502, 1456, 1367, 1247, 1168, 1092, 1062, 833, 775, 666, 527. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₃₀H₄₇NO₅Si [M⁺] 529.3224, found 529.3235 (Diff.: 2.16 ppm).

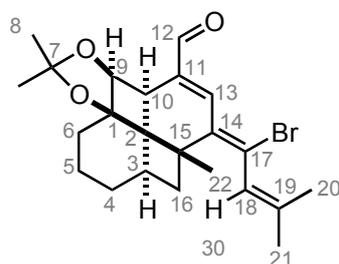
7.5 Platform

7.5.1 Transformation of the alcohol in position C-12 into an amine

161

To a solution of the fenestrane **14a** (45.0 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) in Et₂O (1.30 mL) at 0 °C was added PBr₃ (4.80 μL, 0.05 mmol, 0.40 equiv.). The reaction mixture was stirred for 3 h at 0 °C, and quenched with H₂O. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 10/0 to pentane/Et₂O = 8/2) to afford 20.0 mg (35 %) of **161** as a yellow oil.

(1*R**,4*aR**,7*aS**,7*bR**,10*E*,11*R**)-10-(1-bromo-3-methylbut-2-en-1-ylidene)-6,6,11-trimethyl-1,2,3,4,7*a*,7*b*,10,11-octahydro-1,11-methanodibenzo[1,4:3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxole-8-carbaldehyde

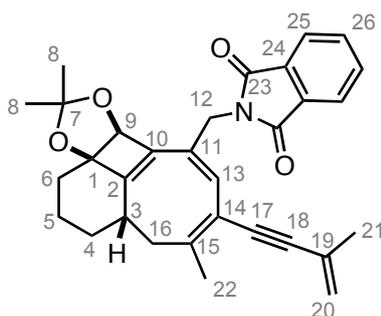


$C_{23}H_{29}BrO_3$
Mol. Wt.: 433.38
yellow oil
35 %

R_f = 0.21 (pentane/Et₂O = 8/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.53 (s, 1 H, H-12), 7.10 (s, 1 H, H-13), 5.91 (s, 1 H, H-21), 4.67 (d, ³J = 6.80 Hz, 1 H, H-9), 2.81 (d, ³J = 6.80 Hz, 1 H, H-10), 2.46 (m, 1 H, H-16a), 2.18 (m, 4 H, H-3, H-16b, H-6a and H-4a), 1.88 (s, 3 H, H-21/H-20), 1.84 (s, 3 H, H-21/H-20), 1.83 (m, 2 H, H-6b and H-5a), 1.57 (s, 3 H, H-22), 1.45 (m, 1 H, H-4b), 1.28 (s, 3 H, H-8), 1.24 (s, 3 H, H-8), 1.23 (m, 1 H, H-5b). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 193.4 (C-12), 143.9 (C-13), 142.6 (C-14), 140.3 (C-11), 137.5 (C-19), 126.5 (C-17), 125.1 (C-18), 112.5 (C-7), 87.2 (C-1), 76.3 (C-9), 43.0 (C-10), 42.4 (C-2/C-15), 41.8 (C-2/C-15), 40.7 (C-16), 40.3 (C-3), 35.5 (C-6), 31.1 (C-4), 29.2 (C-8), 26.8 (C-8), 25.3 (C-21), 23.9 (C-20), 22.3 (C-5), 19.7 (C-22). **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₂₃H₂₉BrO₃ [M⁺] 432.13001 and 434.12796, found 432.13113 and 434.12800 (Diff.: 5.35 ppm and 0.04 ppm).

121g

2-[[[(3*aR**,4*S**,9*bS**)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9*b*-dihydro-5*H*-3*a*,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl]methyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione



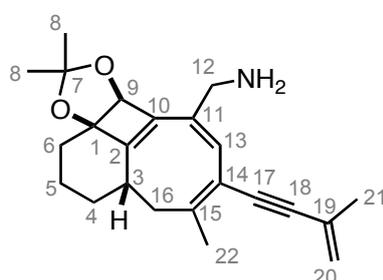
$C_{31}H_{31}NO_4$
Mol. Wt.: 481.58
yellow oil
93 %

To a solution of propargylic alcohol **15a** (57.0 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.20 mL) at 0 °C were added PPh₃ (55.0 mg, 0.21 mmol, 1.30 equiv.), phthalimide (33.0 mg, 0.22 mmol, 1.40 equiv.) and dropwise DIAD (0.47 μL, 0.24 mmol, 1.50 equiv.). The mixture was stirred for 4 h at 0 °C and the solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 7/3 to pentane/ Et₂O = 6/4) yielding 71.5 mg (93 %) of the phthalimide **121g** with traces of a byproduct.

R_f = 0.39 (pentane/Et₂O = 6/4). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.80 (m, 2 H, H_{arom}), 7.68 (m, 2 H, H_{arom}), 6.07 (s, 1 H, H-13), 5.16 (d, 2 H, ²J = 25.6 Hz, H-20), 5.17 (s, 1 H, H-9), 4.42 (m, 2 H,

H-12), 2.44 (m, 1 H, H-3), 2.15 (t, $^3J = 11.2$ Hz, 1 H, H-16a), 2.05 (m, 1 H, H-4a), 1.97 (s, 3 H, H-22), 1.86 (s, 3 H, H-20), 1.80-1.55 (m, 6 H, H-16b, H-6a, H-5 and H-4b), 1.31 (s, 3 H, H-8), 1.27 (s, 3 H, H-8), 0.87 (m, 1 H, H-6b). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 168.0 (C-23), 157.7 (C-2), 150.6 (C-15), 136.7 (C-10), 134.1 (C-26), 132.9 (C-11), 132.1 (C-24), 130.6 (C-13), 127.2 (C-19), 123.5 (C-25), 120.8 (C-21), 116.9 (C-14), 114.9 (C-7), 93.8 (C-18), 87.9 (C-17), 84.7 (C-9), 84.0 (C-1), 41.9 (C-12), 38.5 (C-3), 37.9 (C-16), 34.0 (C-6), 33.0 (C-4), 29.4 (C-8), 28.6 (C-8), 23.6 (C-22), 23.3 (C-20), 23.3 (C-5). **IR** (neat) ν (cm^{-1}) = 2984, 2930, 2857, 2359, 1772, 1712, 1604, 1431, 1387, 1199, 1141, 1035, 908, 717, 647, 530. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ [M^+] 481.22531, found 481.22461 (Diff.: 1.44 ppm).

121I



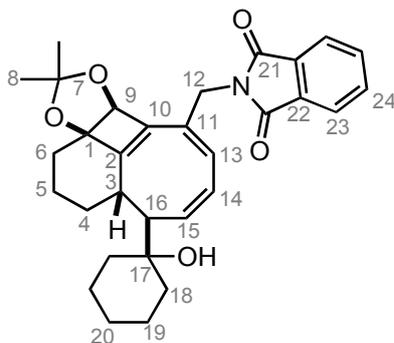
$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_2$
Mol. Wt.: 351.48
yellow oil
66 %

The phtalimide **121g** (71.0 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in EtOH (1.50 mL) in a microwave tube, then ethylenediamine (0.04 mL, 0.60 mmol, 4.0 equiv.) was added and the tube was sealed. The mixture was irradiated 10 min at 80 °C in the microwave, then the solvent was removed under reduced pressure. The residual orange oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM to DCM/MeOH = 9/1) yielding 35.1 mg (66 %) of the primary amine **121I** as a yellow oil.

Analytical data see page 297.

Phtalimide 162

2-[[[(3a*R**,4*S**,5*R**,9b*S**)-5-(1-hydroxycyclohexyl)-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5*H*-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl]methyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione



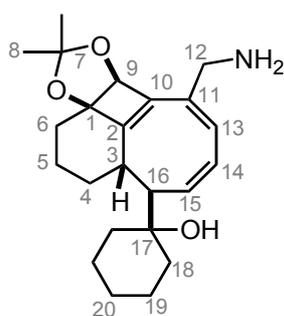
$\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_5$
Mol. Wt.: 501.61
yellow oil
86 %

To a solution of propargylic alcohol **5d** (45.0 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.0 mL) at 0 °C were added PPh₃ (41.3 mg, 0.16 mmol, 1.30 equiv.), phthalimide (25.0 mg, 0.17 mmol, 1.40 equiv.) and dropwise DIAD (0.36 μL, 0.18 mmol, 1.50 equiv.). The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and 3 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: pentane/Et₂O = 6/4 to pentane/Et₂O = 4/6) yielding 52.2 mg (86 %) of the phthalimide **162** as yellow oil.

Rf = 0.25 (pentane/Et₂O = 5/5). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.85 (m, 2 H, H_{arom}), 7.71 (m, 2 H, H_{arom}), 6.06 (d, ³J = 4.40 Hz, 1 H, H-13), 5.95 (m, 1 H, H-14), 5.69 (m, 1 H, H-15), 5.02 (s, 1 H, H-9), 4.42 (m, 2 H, H-12), 2.46 (m, 1 H, H-3), 2.45 (t, ³J = 10.0 Hz, 1 H, H-16), 2.15 (m, 1 H, H-4a), 2.05 (m, 1 H, H-4b), 1.75-1.35 (m, 11 H, OH, H-5, H-6, H-19 and H-20), 1.30 (s, 6 H, H-8), 1.12 (m, 4 H, H-18). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.0 (C-21), 157.7 (C-2), 141.1 (C-15), 136.8 (C-10), 134.0 (C-24), 132.2 (C-11), 129.8 (C-13), 129.0 (C-22), 126.7 (C-14), 123.3 (C-23), 114.6 (C-7), 85.1 (C-1), 84.3 (C-9), 73.4 (C-17), 51.2 (C-16), 41.7 (C-12), 40.7 (C-3), 37.8 (CH₂), 34.5 (CH₂), 33.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 29.7 (C-8), 28.7 (C-8), 25.8 (CH₂), 23.9 (CH₂), 21.6 (CH₂), 21.5 (CH₂). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3522, 2931, 2856, 2359, 2244, 1771, 1709, 1615, 1430, 1392, 1342, 1259, 1185, 1143, 1031, 955, 909, 839, 727, 647, 530. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₃₁H₃₅NO₅ [M⁺] 501.25152, found 501.25151 (Diff.: 0.03 ppm).

Amine **163**

1-[(3a*R**,4*S**,5*R**,9b*S**)-9-(aminomethyl)-2,2-dimethyl-4,9b-dihydro-5*H*-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-5-yl]cyclohexanol



C₂₃H₃₃NO₃
Mol. Wt.: 317.51
yellow oil
55 %

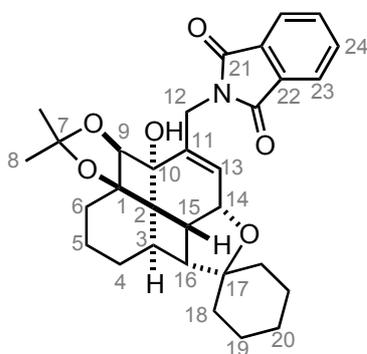
The phthalimide **162** (52.2 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in EtOH (1.0 mL) in a microwave tube, then ethylenediamine (28.0 μL, 0.42 mmol, 4.0 equiv.) was added and the tube was sealed. The mixture was irradiated for 10 min at 80 °C in the microwave, then the solvent was removed under reduced pressure. The residual orange oil was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: DCM/MeOH = 95/5 to DCM/MeOH = 9/1) yielding 20.4 mg (55 %) of the primary amine **163** as yellow oil.

Rf = 0.15 (DCM/MeOH = 9/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.95 (m, 2 H, H-13 and H-14), 5.68 (m, 1 H, H-15), 4.91 (s, 1 H, H-9), 3.47 (m, 2 H, H-12), 3.45 (bs, 2 H, NH₂), 2.70 (m, 1 H, H-3), 2.55 (t, ³J = 10.0 Hz, 1 H, H-16), 2.25 (m, 1 H, H-4a), 2.08 (m, 1 H, H-4b), 1.83-1.01 (m, 17 H, OH,

H-5, H-6, H-18, H-19 and H-20), 1.38 (s, 3 H, H-8), 1.35 (m, 3 H, H-8). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157.6 (C-2), 140.3 (C-15), 137.2 (C-10), 133.9 (C-11), 127.2 (C-13), 126.4 (C-14), 114.7 (C-7), 85.2 (C-1), 84.0 (C-9), 73.5 (C-17), 51.6 (C-16), 45.8 (C-12), 45.7 (C-3), 37.8 (CH_2), 34.5 (CH_2), 33.4 (CH_2), 31.1 (CH_2), 29.7 (C-8), 28.8 (C-8), 25.7 (CH_2), 24.0 (CH_2), 21.6 (CH_2), 21.5 (CH_2). IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3545, 2931, 2855, 2360, 2244, 1615, 1542, 1447, 1378, 1260, 1204, 1143, 1030, 963, 914, 839, 732, 647, 501. HRMS (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ [M^+] 371.24604, found 371.24561 (Diff.: 1.17 ppm).

Phtalimide **164**

2-[[[(3a*R**,6a*R**,6b*R**,9*S**,9a*R**,10*R**,10a*S**)-10-hydroxy-2,2-dimethyldecahydro-7-cyclohexyl-9,10-ethenofuro[3''',4''':3'',4'']cyclobuta[1'',2'':2',3']benzo[1',2':2,3]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-11-yl)methyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione



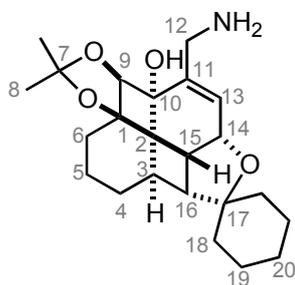
$\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_6$
Mol. Wt.: 517.61
colorless oil
57 %

To a solution of propargylic alcohol **6d** (51.6 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.) in THF (1.0 mL) at 0 °C were added PPh_3 (45.4 mg, 0.17 mmol, 1.3 equiv.), phthalimide (27.0 mg, 0.18 mmol, 1.4 equiv.) and dropwise DIAD (0.38 μL , 0.20 mmol, 1.5 equiv.). The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and 2 h at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et_3N (elution: pentane/ Et_2O = 6/4 to pentane/ Et_2O = 2/8) yielding 38.5 mg (57 %) of the phtalimide **164** as colorless oil.

R_f = 0.16 (pentane/ Et_2O = 6/4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.81 (m, 2 H, H_{arom}), 7.68 (m, 2 H, H_{arom}), 6.15 (d, $^3\text{J} = 5.60$ Hz, 1 H, H-13), 4.62 (d, $^2\text{J} = 14.0$ Hz, 2 H, H-12a), 4.33 (t, $^3\text{J} = 5.60$ Hz, 1 H, H-14), 4.19 (d, $^2\text{J} = 14.0$ Hz, 2 H, H-12a), 3.92 (s, 1 H, H-9), 3.29 (bs, 1 H, OH), 3.05 (t, $^3\text{J} = 5.60$ Hz, 1 H, H-15), 2.44 (m, 1 H, H-3), 2.24 (m, 1 H, H-16), 1.87 (m, 1 H, H-4a), 1.75-1.15 (m, 17 H, H-4b, H-5, H-6, H-18, H-19 and H-20), 1.37 (s, 3 H, H-8), 0.92 (s, 3 H, H-8). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 168.7 (C-21), 137.2 (C-11), 133.8 (C-24), 132.6 (C-22), 128.9 (C-13), 123.1 (C-23), 113.4 (C-7), 86.3 (C-9), 85.6 (C-1), 80.7 (C-10), 68.4 (C-17), 68.0 (C-14), 45.6 (C-16), 39.7 (C-2), 39.0 (C-12), 37.6 (C-15), 34.2 (CH_2), 33.5 (CH_2), 31.3 (CH_2), 28.4 (CH_2), 27.8 (C-3), 26.7 (C-8), 26.2 (C-8), 26.1 (CH_2), 24.1 (CH_2), 23.0 (CH_2), 18.6 (CH_2). IR (neat) ν (cm^{-1}) = 3463, 2931, 2856, 2359, 2250, 1772, 1708, 1430, 1392, 1335, 1202, 1087, 998, 956, 908, 870, 727, 647, 530. HRMS (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_6$ [M^+] 517.24664, found 517.24628 (Diff.: 0.30 ppm).

Free amine **165**

(3a*R**,6a*R**,6b*R**,9*S**,9a*R**,10*R**,10a*S**)-11-(aminomethyl)-2,2-dimethyloctahydro-7-cyclohexyl-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



$C_{23}H_{33}NO_4$
Mol. Wt.: 387.51
yellow oil
75 %

The phthalimide **164** (38.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in EtOH (0.70 mL) in a microwave tube, then ethylenediamine (20.0 μ L, 0.42 mmol, 4.0 equiv.) was added and the tube was sealed. The mixture was irradiated for 10 min at 80 °C in the microwave, then the solvent was removed under reduced pressure. The residual orange oil was purified by flash chromatography over silica gel, treated with 5 % of Et₃N (elution: DCM/MeOH = 9/1 to DCM/MeOH = 8/2) yielding 21.3 mg (75 %) of the primary amine **165** as yellow oil.

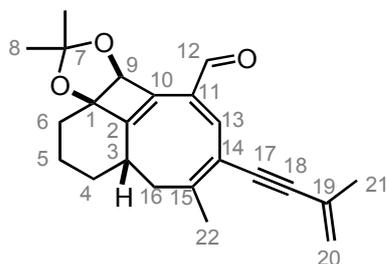
R_f = 0.17 (DCM/MeOH = 9/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.04 (d, ³J = 6.0 Hz, 1 H, H-13), 4.33 (t, ³J = 6.0 Hz, 1 H, H-14), 4.25 (s, 1 H, H-9), 3.29 (bs, 3 H, OH and NH₂), 3.48 (m, 2 H, H-12), 3.03 (t, ³J = 6.0 Hz, 1 H, H-15), 2.52 (m, 1 H, H-3), 2.28 (m, 1 H, H-16), 1.85 (m, 1 H, H-4a), 1.71-1.15 (m, 17 H, H-4b, H-5, H-6, H-18, H-19 and H-20), 1.37 (s, 3 H, H-8), 1.30 (s, 3 H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 140.3 (C-11), 126.6 (C-13), 113.4 (C-7), 87.4 (C-9), 85.6 (C-1), 80.8 (C-10), 70.4 (C-17), 68.5 (C-14), 45.5 (C-16), 45.2 (C-12), 40.2 (C-2), 37.4 (C-15), 34.1 (CH₂), 33.7 (CH₂), 31.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 27.4 (C-3), 27.1 (C-8), 26.4 (C-8), 26.1 (CH₂), 24.3 (CH₂), 23.2 (CH₂), 18.6 (CH₂). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3250, 2929, 2856, 2359, 2243, 1569, 1451, 1370, 1268, 1202, 1145, 1048, 999, 911, 870, 732, 646, 523. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₂₃H₃₃NO₄ [M⁺] 387.24096, found 387.24117 (Diff.: 0.55 ppm).

7.5.2 Other modifications of the position C-12

Oxidation to give **166**

To a solution of propargylic alcohol **15a** (64.9 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) in dry DCM (1.60 mL) was added MnO₂ (136 mg, 1.56 mmol, 8.50 equiv.). The reaction mixture was stirred 3 h at room temperature, then another portion of MnO₂ (136 mg, 1.56 mmol, 8.50 equiv.) was added. After additional 2 h stirring at room temperature, the mixture was filtered through celite and the solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was not purified; 64.7 mg (100 %) of the aldehyde **166** were obtained.

(3a*R**,4*S**,9b*S**)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5*H*-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxole-9-carbaldehyde

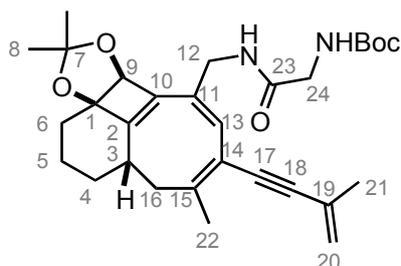


$C_{23}H_{26}O_3$
Mol. Wt.: 350.45
yellow oil
100 %

R_f = 0.17 (DCM/MeOH = 9/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.55 (s, 1 H, H-12), 6.74 (s, 1 H, H-13), 5.51 (s, 1 H, H-9), 5.25 (d, ²J = 20.4 Hz, 2 H, H-20), 2.55 (m, 1 H, H-3), 2.30 (t, ³J = 11.2 Hz, 1 H, H-16a), 2.17 (s, 4 H, H-22 and H-4a), 2.01-1.65 (m, 5 H, H-16b, H-6a, H-5 and H-4b), 1.90 (s, 3 H, H-21), 1.38 (s, 3 H, H-8), 1.30 (s, 3 H, H-8), 1.04 (m, 1 H, H-6b). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 193.7 (C-12), 160.3 (C-2), 155.6 (C-10), 147.9 (C-13), 133.5 (C-15), 132.6 (C-11), 126.8 (C-17), 121.8 (C-20), 117.0 (C-14), 115.1 (C-7), 95.0 (C-18), 86.3 (C-17), 85.8 (C-1), 85.3 (C-9), 39.2 (C-16), 37.7 (C-3), 34.0 (C-6), 33.2 (C-4), 29.4 (C-8), 28.9 (C-8), 24.0 (C-22), 23.5 (C-20), 23.3 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 2982, 2931, 2857, 2359, 2342, 1693, 1586, 1456, 1377, 1310, 1201, 1143, 1075, 1039, 875, 842, 743, 645, 517. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₂₃H₂₆O₃ [M⁺] 350.18819, found 350.18823 (Diff.: 0.10 ppm).

Peptide coupling to give **167**

*N*¹-{[(3a*R**,4*S**,9b*S**)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5*H*-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-*d*][1,3]dioxol-9-yl)methyl}glycinamide tert-butylcarbamate



$C_{30}H_{40}N_2O_5$
Mol. Wt.: 307.35
yellow oil
60 %

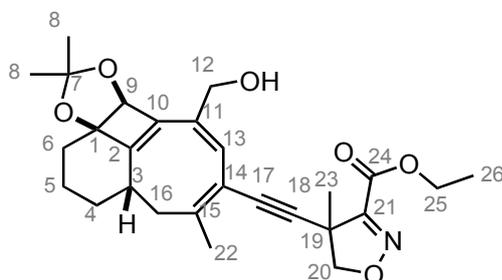
BOP (48.5 mg, 0.11 mmol, 1.10 equiv.) and Boc-Gly-OH (19.3 mg, 0.11 mmol, 1.10 equiv.) were dissolved in dry DCM (1.0 mL) at room temperature. DIEA (21.0 μL, 0.11 mmol, 1.10 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature. The amine **121I** (35.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DCM (1.0 mL) and added to the mixture. After 2 h stirring, the reaction was quenched with a saturated, aqueous solution of NaHCO₃. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM. The combined organic phases were washed with a saturated, aqueous solution of NaHCO₃, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 6/4) yielding 30.0 mg (60 %) of **167** as yellow oil.

Rf = 0.50 (pentane/EtOAc = 6/4). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.25 (bs, 1-H, NH), 5.95 (s, 1 H, H-13), 5.59 (bs, 1-H, NH), 5.23 (d, ²J = 23.2 Hz, 2 H, H-20), 4.79 (s, 1 H, H-9), 4.31 (m, 1 H, H-12a), 4.10 (m, 1 H, H-24a), 3.78 (m, 1 H, H-12b), 3.64 (m, 1 H, H-24b), 2.49 (m, 1 H, H-3), 2.22 (t, ³J = 11.2 Hz, 1 H, H-16a), 2.05 (m, 1 H, H-4a), 2.03 (s, 3 H, H-22), 1.91 (s, 3 H, H-20), 1.91-1.52 (m, 6 H, H-16b, H-6a, H-5 and H-4b), 1.44 (s, 9 H, Boc), 1.38 (s, 3 H, H-8), 1.34 (s, 3 H, H-8), 1.03 (m, 1 H, H-6b). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 169.3 (C-23), 157.2 (C-2), 156.0 (Boc), 151.0 (C-15), 136.9 (C-10), 130.3 (C-13), 128.2 (C-11), 127.2 (C-19), 121.1 (C-20), 117.0 (C-14), 115.1 (C-7), 93.8 (C-18), 88.1 (C-17), 84.9 (C-9), 84.7 (C-1), 60.5 (Boc), 44.8 (C-24), 44.7 (C-12), 38.8 (C-16), 38.2 (C-3), 34.1 (C-6), 33.2 (C-4), 29.5 (C-8), 28.8 (C-8), 28.5 (Boc), 23.7 (C-20), 23.5 (C-22), 23.2 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3324, 2979, 2929, 2856, 2358, 2247, 1666, 1519, 1453, 1367, 1239, 1167, 1143, 1076, 1031, 911, 731, 647, 519. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₃₀H₄₁N₂O₅ [M⁺] 508.29372, found 508.29278 (Diff.: 1.85 ppm).

7.5.3 Modifications of the enyne substituent

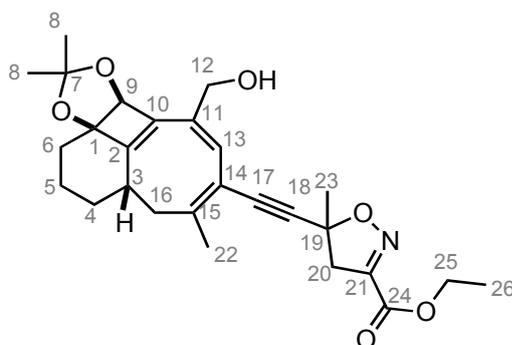
168 and 169

ethyl 5-[[[(3aR*,4S*,9bS*)-9-(hydroxymethyl)-2,2,6-trimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]ethynyl]-5-methyl-4,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate



C₂₇H₃₃NO₆
Mol. Wt.: 350.45
yellow oil

ethyl 4-[[[(3aR*,4S*,9bS*)-9-(hydroxymethyl)-2,2,6-trimethyl-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl]ethynyl]-4-methyl-4,5-dihydroisoxazole-3-carboxylate



C₂₇H₃₃NO₆
Mol. Wt.: 350.45
yellow oil

To a solution of DABCO (7.90 mg, 0.07 mmol, 0.50 equiv.) in dry CHCl_3 at room temperature were added $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{NO}_2$ (0.04 mL, 0.35 mmol, 2.50 equiv.) followed by **15a** (50.0 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.). The mixture was stirred 60 h at room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. The residual oil was dissolved in Et_2O . The organic phase was washed with HCl (1 M), a saturated solution of Na_2CO_3 , dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/EtOAc = 6/4 to pentane/EtOAc = 4/6) yielding two fractions of 12.1 mg and 10.9 mg, containing the two possible regioisomers **168** and **169** (Σ 35 %). Both fractions were not pure, significant peaks could, however, be identified in the ^1H NMR spectra.

Rf₁ = 0.44 (pentane/EtOAc = 5/5). **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ [M^+] 467.23079, found 467.22997 (Diff.: 1.74 ppm).

Rf₂ = 0.29 (pentane/EtOAc = 5/5). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.94 (s, 1 H, H-13), 5.00 (s, 1 H, H-9), 4.31 (m, 1 H, H-12a), 4.10 (m, 1 H, H-24a), 4.55 (m, 2 H, H-25), 4.29 (m, 2 H, H-12), 2.51 (m, 1 H, H-3), 2.26 (m, 1 H, H-16a), 2.15-1.52 (m, 7 H, OH, H-16b, H-6a, H-5 and H-4), 1.98 (s, 3 H, H-22), 1.61 (s, 3 H, H-20), 1.40 (s, 3 H, H-8), 1.33 (s, 3 H, H-8), 1.25 (s, 3 H, C-26), 1.06 (m, 1 H, H-6b). **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ [M^+] 467.23079, found 467.23079 (Diff.: 0.0 ppm).

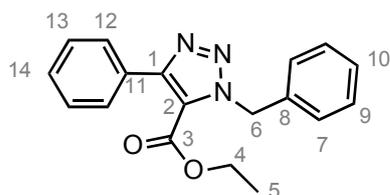
Benzylazide

NaN_3 (760 mg, 11.7 mmol, 2.0 equiv.) was stirred for 8 h in dry DMSO (23.4 mL). BnBr (0.68 mL, 5.80 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in dry DMSO (11.6 mL) and added to the solution of the azide. The mixture was stirred for 14 h at room temperature, then cooled to 0 °C and quenched with H_2O . The aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic phases were washed three times with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residual yellow oil was not further purified; 731 mg (95 %) of benzylazide were obtained with some residual DMSO as impurity.

Rf₁ = 0.25 (pentane). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.36 (m, 5 H, H_{arom}), 4.35 (s, 2 H, CH_2N_3). The analytical values were consistent with the published data.

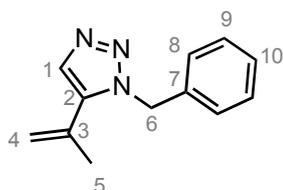
170

A flask with $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$ (1.70 mg, 4.50 μmol , 0.02 equiv.) was three times evacuated and flushed with argon, then the catalyst was dissolved in PhMe (1 mL). Ethyl 3-phenylprop-2-ynoate (40.1 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) and benzylazide (30.3 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in PhMe (1.30 mL) and added to the catalysts at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and then directly absorbed on silica gel. Purification by flash chromatography (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 7/3) yielded 69.5 mg (98 %) of **170** as yellow oil.

ethyl 1-benzyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole-5-carboxylate

$C_{18}H_{17}N_3O_2$
Mol. Wt.: 307.35
yellow oil
98 %

Rf = 0.45 (pentane/EtOAc = 7/3). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.45 (m, 3 H, H_{arom}), 7.26 (m, 5 H, H_{arom}), 6.98 (m, 2 H, H_{arom}), 5.44 (s, 2-H, H-6), 4.29 (q, $^3J = 7.20$ Hz, 2 H, H-4), 1.26 (t, $^3J = 7.20$ Hz, 3 H, H-5). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 161.0 (C-3), 141.4 (C-1/C-2/C-8/C-10), 137.3 (C-1/C-2/C-8/C-10), 134.8 (C-1/C-2/C-8/C-10), 130.2-127.6 (C-7, C-9, C-10, C-12, C-13 and C-14), 126.1 (C-1/C-2/C-8/C-10), 61.1 (C-6), 52.3 (C-4), 14.2 (C-5). **GCMS** (CI- NH_4 , positive ion): 308.21 [$M+H^+$].

1711-benzyl-5-isopropenyl-1*H*-1,2,3-triazole

$C_{12}H_{13}N_3$
Mol. Wt.: 199.25
yellow oil
48 %

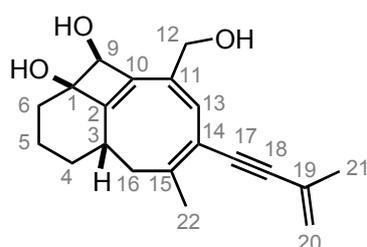
A flask with $Cp^*RuCl(COD)$ (1.70 mg, 4.50 mmol, 0.02 equiv.) was three times evacuated and flushed with argon, then the catalyst was dissolved in PhMe (1 mL). 2-methylbut-1-en-3-yne (19.8 μ L, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) and benzylazide (30.3 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in PhMe (1.30 mL) and added to the catalysts at room temperature. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and then directly absorbed on silica gel. Purification by flash chromatography (elution: pentane/EtOAc = 8/2 to pentane/EtOAc = 7/3) yielded 13.5 mg (48 %) of **171** as yellow oil.

Rf = 0.48 (pentane/EtOAc = 7/3). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.63 (s, 1-H, H-1), 7.30 (m, 3 H, H_{arom}), 7.11 (m, 2 H, H_{arom}), 5.61 (s, 2-H, H-6), 5.18 (d, 80.0 Hz, 2 H, H-4), 1.98 (s, 3 H, H-5). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.4 (C-2/C-3/C-7), 135.7 (C-2/C-3/C-7), 132.9 (C-1), 129.0 (C-7/C-9/C-10), 128.2 (C-7/C-9/C-10), 127.0 (C-7/C-9/C-10), 118.9 (C-4), 52.3 (C-6), 23.4 (C-5). **GCMS** (CI- NH_4 , positive ion): 200.12 [$M+H^+$].

7.5.4 Deprotection of the acetonide to give the free diol

Free diol **172**

(1*R**,4*aS**,11*S**)-9-(hydroxymethyl)-6-methyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-3,4,4*a*,5-tetrahydro-1,10-methanobenzo[8]annulene-1,11(2*H*)-diol



C₂₀H₂₄O₃
Mol. Wt.: 312.40
white solid
100 %

Cyclooctatriene **15a** (36.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in MeOH (0.34 mL) and the solution was cooled to 0 °C. PPTS (2.60 mg, 0.01 mmol, 0.10 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 2.5 h at 0 °C, then quenched with a saturated, aqueous solution of NaHCO₃. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with H₂O and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 98/2 to DCM/MeOH = 9/1) yielding 32.8 mg (100 %) of the free diol **172** as white solid.

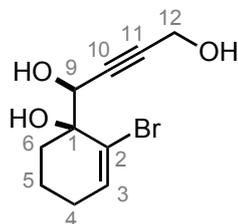
Rf = 0.12 (DCM/MeOH = 98/2). **¹H NMR** (400 MHz, MeOH-D₄) δ (ppm) = 6.01 (s, 1 H, H-13), 5.19 (s, 2 H, H-21), 4.55 (s, 1 H, H-9), 4.30 (m, 2 H, H-12), 2.61 (m, 1 H, H-3), 2.42 (t, ³J = 11.2 Hz, 1 H, H-16a), 2.07 (s, 3 H, H-22), 1.93 (m, 4 H, H-4a, H-16b, H-6a and H-5a), 1.91 (s, 3 H, H-21), 1.73 (m, 1 H, H-5b), 1.40 (m, 1 H, H-4b), 1.15 (m, 1 H, H-6b). **¹³C NMR** (100 MHz, MeOH-D₄) δ (ppm) = 158.3 (C-2), 152.0 (C-15), 139.6 (C-10), 135.6 (C-11), 129.3 (C-19), 128.0 (C-13), 121.7 (C-20), 119.3 (C-14), 95.6 (C-18), 89.8 (C-17), 79.9 (C-22), 79.9 (C-9), 78.6 (C-1), 65.8 (C-12), 40.5 (C-16), 39.4 (C-3), 37.9 (C-6), 36.4 (C-4), 24.6 (C-22), 24.0 (C-20), 23.9 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3306, 2919, 2854, 2452, 1614, 1434, 1371, 1305, 1184, 1106, 1054, 891, 739. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₂₀H₂₄O₃ [M⁺] 312.17254, found 312.17252 (Diff.: 0.09 ppm).

Free diol **173**

Propargylic alcohol **1** (260 mg, 0.86 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in MeOH (3.0 mL). PPTS (21.7 mg, 0.09 mmol, 0.10 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred 3 h at room temperature. Only the starting material was observed in the TLC. Some APTS was then added, the reaction mixture was stirred 14 h at room temperature, and no starting material remained in the TLC. The reaction was then quenched with a saturated, aqueous solution of NaHCO₃ and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with H₂O and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (elution: pentane/Et₂O = 8/2 to

pentane/Et₂O = 7/3) yielding 95.7 mg (43 %) of the free diol **173** as a colorless oil, along with a second fraction with 18 mg (7 %) of the starting material **1**.

(1*S**)-1-[(1*S**)-2-bromo-1-hydroxycyclohex-2-en-1-yl]but-2-yne-1,4-diol

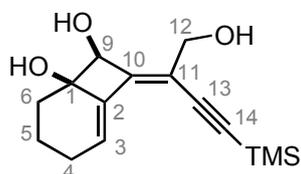


C₁₀H₁₃BrO₃
Mol. Wt.: 261.11
colorless oil
43 %

R_f = 0.18 (pentane/Et₂O = 7/3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.41 (m, 1 H, H-3), 4.79 (ms 1 H, H-9), 4.31 (s, 2 H, H-12), 3.64 (bs, 1 H, OH), 3.23 (bs, 1 H, OH), 3.16 (bs, 1 H, OH), 2.09 (m, 4 H, H-4, H-5 and H-6), 1.79 (m, 2 H, H-4, H-5 and H-6). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 137.5 (C-3), 126.1 (C-2), 85.4 (C-10/C-11), 83.3 (C-10/C-11), 74.7 (C-9), 68.1 (C-1), 50.9 (C-12), 31.9 (C-6), 28.3 (C-4), 18.2 (C-5). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3357, 2933, 2867, 2369, 2341, 1635, 1427, 1091, 1038, 987, 970, 873, 714, 669, 568. **HRMS** (ESI, 120 eV): calculated for C₁₀H₁₃BrO₃ [M⁺] 260.00481, found 260.00413 (Diff.: 2.61 ppm).

Dienyne **174**

(1*R**,8*S**)-7-[1-(hydroxymethyl)-4,4-dimethylpent-2-yn-1-ylidene]bicyclo[4.2.0]oct-5-ene-1,8-diol



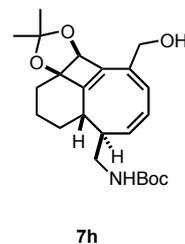
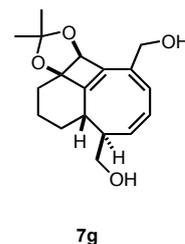
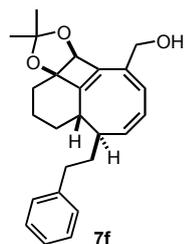
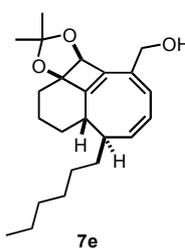
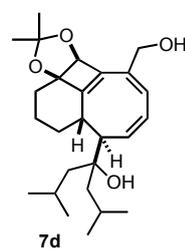
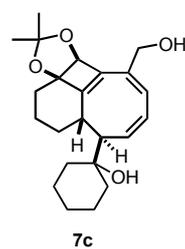
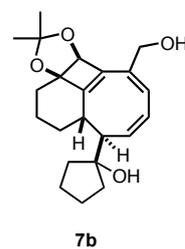
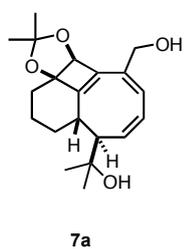
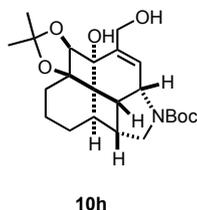
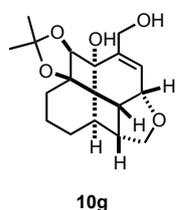
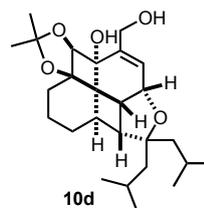
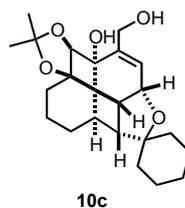
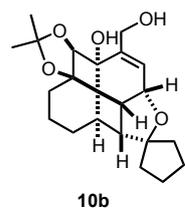
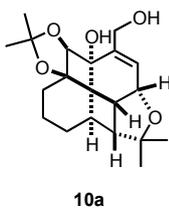
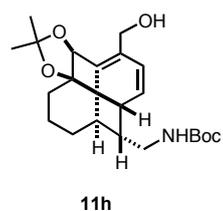
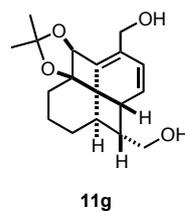
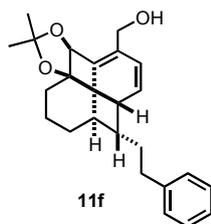
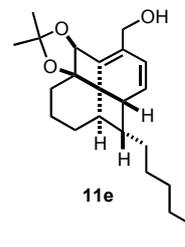
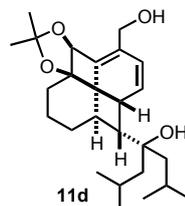
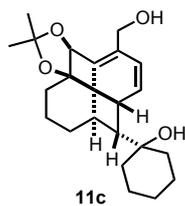
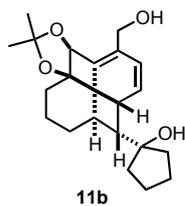
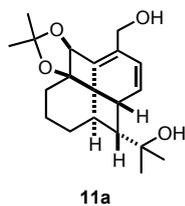
C₁₅H₂₂O₃Si
Mol. Wt.: 278.42
yellow oil
70 %

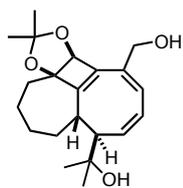
The general procedure I (page 220) was followed using: triol **173** (43.5 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.), diisopropylamine (3.30 mL), Pd(OAc)₂ (1.90 mg, 8.30 μmol, 0.05 equiv.), CuI (3.20 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.), PPh₃ (4.50 mg, 0.02 mmol, 0.10 equiv.) and TMS-acetylene (36.0 μL, 0.96 mmol, 1.5 equiv.). The crude brown residue was purified by flash chromatography over silica gel (elution: DCM/MeOH = 98/2 to DCM/MeOH = 95/5) to afford 33.0 mg (70 %) of the desired product **174** as yellow oil, along with a second fraction with 4.70 mg (11 %) of the starting material **173**.

R_f = 0.25 (DCM/MeOH = 98/2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.23 (t, ³J = 3.8 Hz, 1 H, H-3), 4.49 (s, 1 H, H-9), 4.39 (bs, 1 H, OH), 4.26 (m, 2 H, H-12), 3.66 (bs, 1 H, OH), 3.42 (bs, 1 H, OH), 2.40 (m, 1 H, H-4a), 2.09 (m, 1 H, H-4b), 1.90 (m, 3 H, H-5 and H-6a), 1.31 (m, 1 H, H-6), 0.18 (s, 9 H, TMS). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.0 (C-10), 137.2 (C-2), 126.9 (C-3), 116.5 (C-11), 102.4 (C-13 or C-14), 101.6 (C-13 or C-14), 75.6 (C-1), 75.1 (C-9), 62.8 (C-12), 31.1 (C-6), 26.0 (C-4), 18.2 (C-5), 0.09 (TMS). **IR** (neat) ν (cm⁻¹) = 3316, 2939, 2359, 2134, 1660, 1422, 1248, 993, 836, 730, 635, 542.

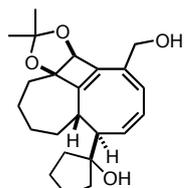
Annexes

Série « OH »

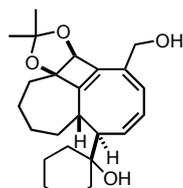




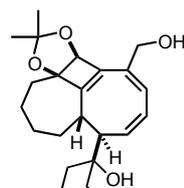
6a



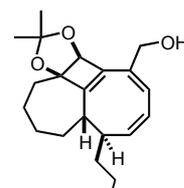
6b



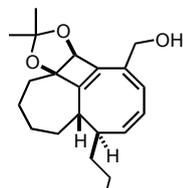
6c



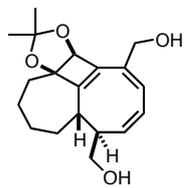
6d



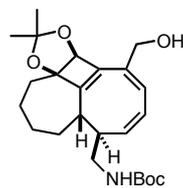
6e



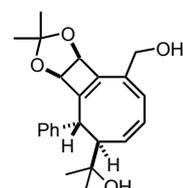
6f



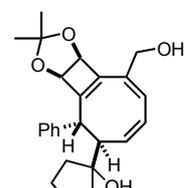
6g



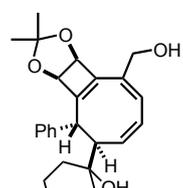
6h



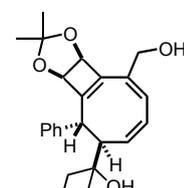
8a



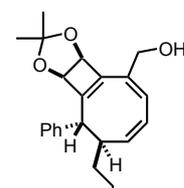
8b



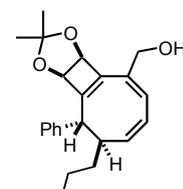
8c



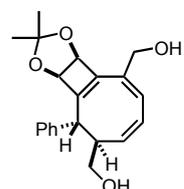
8d



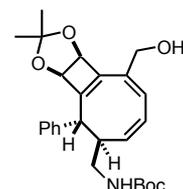
8d



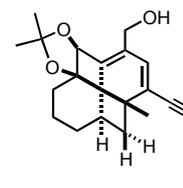
8f



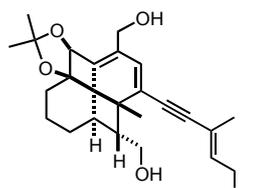
8g



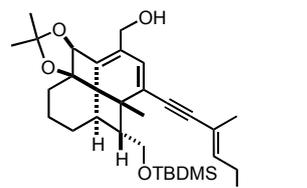
8h



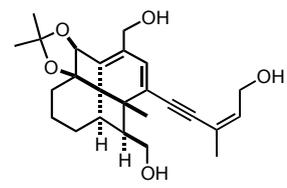
12a



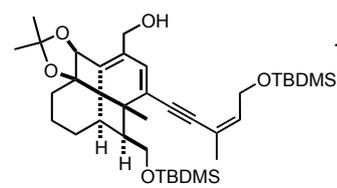
12b



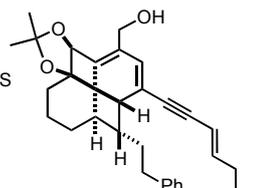
12c



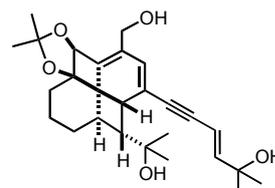
12d



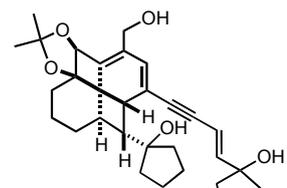
12e



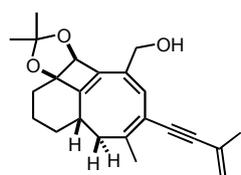
12f



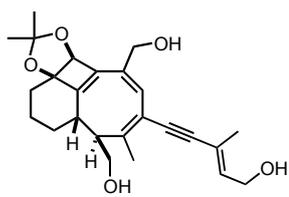
12g



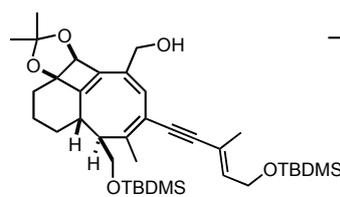
12h



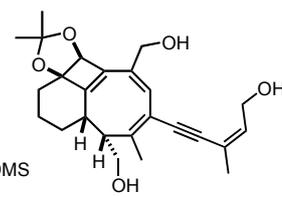
13a



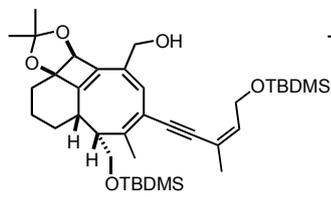
13b



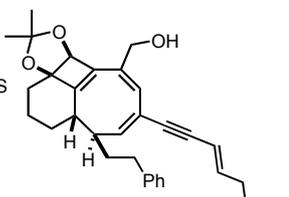
13c



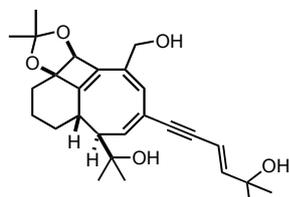
13d



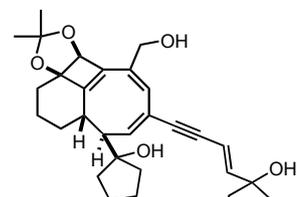
13e



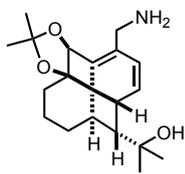
13f



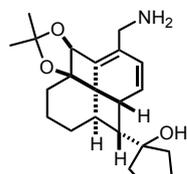
13g



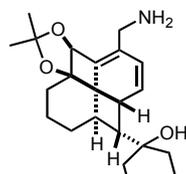
13h

Série « NH₂ »

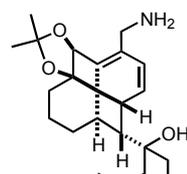
14a



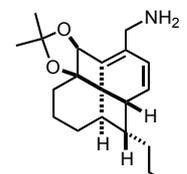
14b



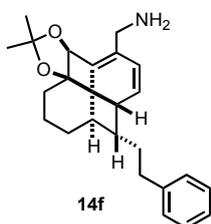
14c



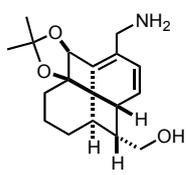
14d



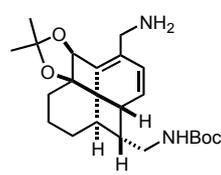
14e



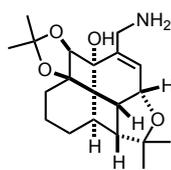
14f



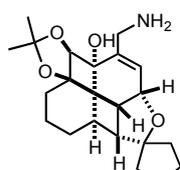
14g



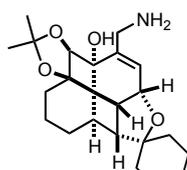
14h



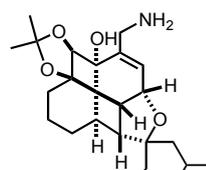
15a



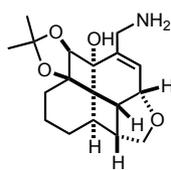
15b



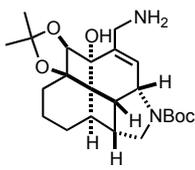
15c



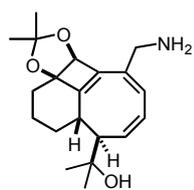
15d



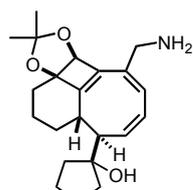
15g



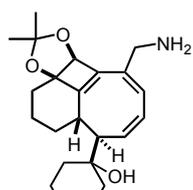
15h



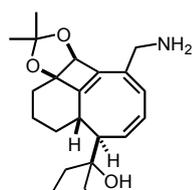
16a



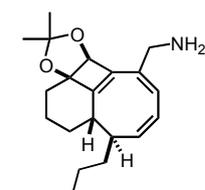
16b



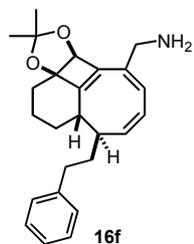
16c



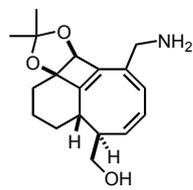
16d



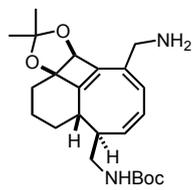
16e



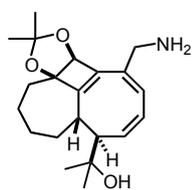
16f



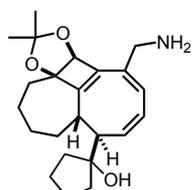
16g



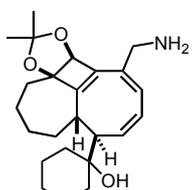
16h



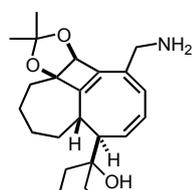
17a



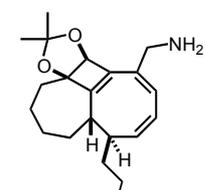
17b



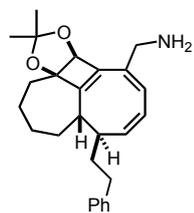
17c



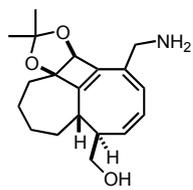
17d



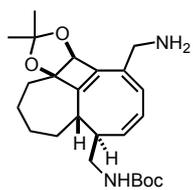
17e



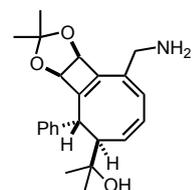
17f



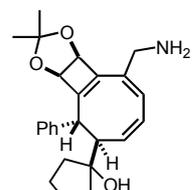
17g



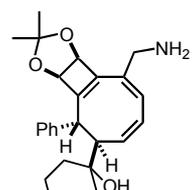
17h



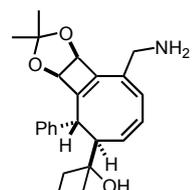
18a



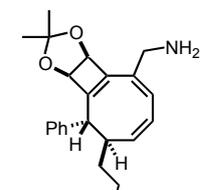
18b



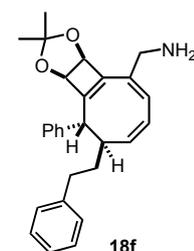
18c



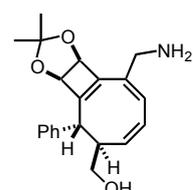
18d



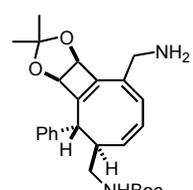
18d



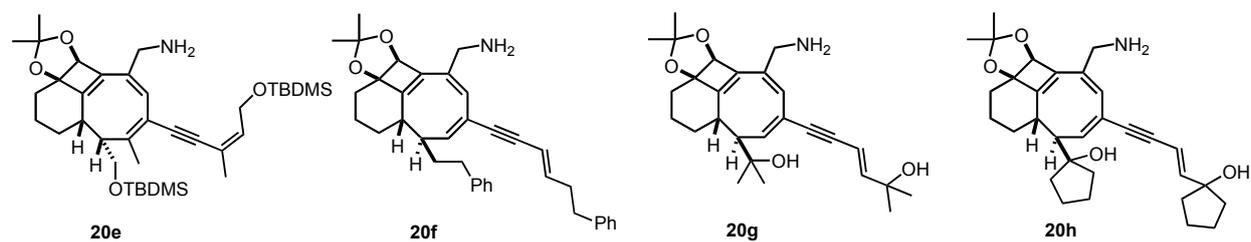
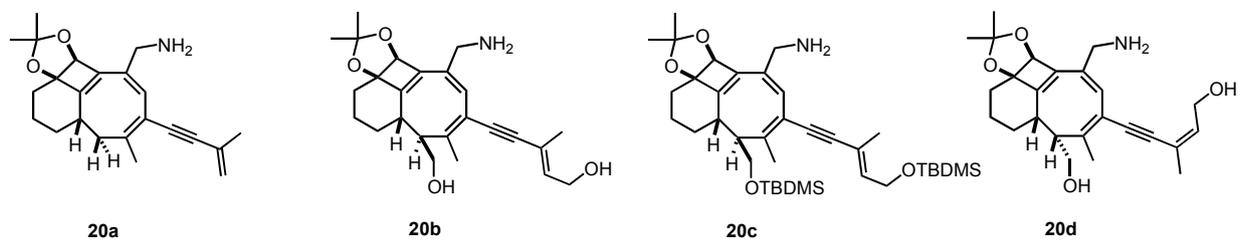
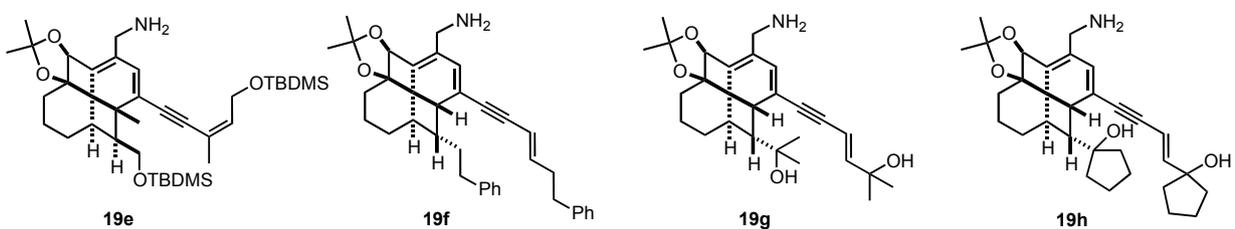
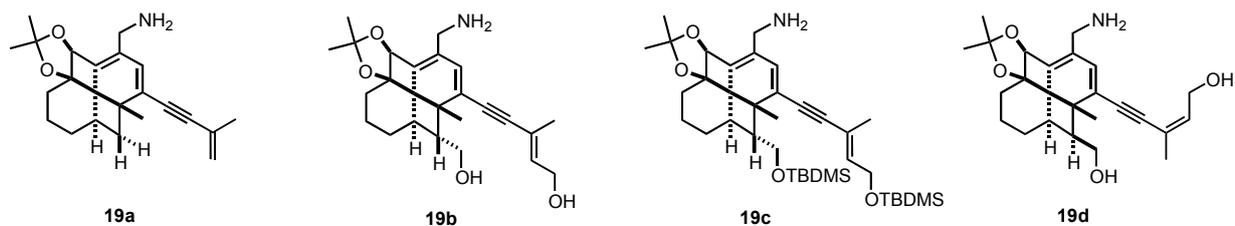
18f



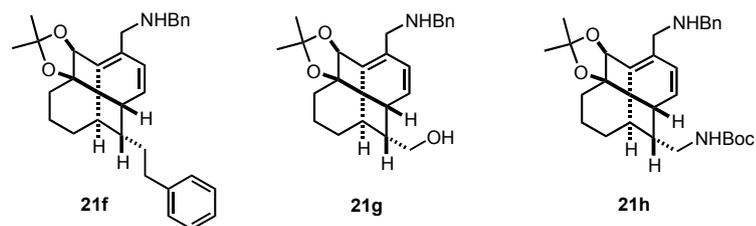
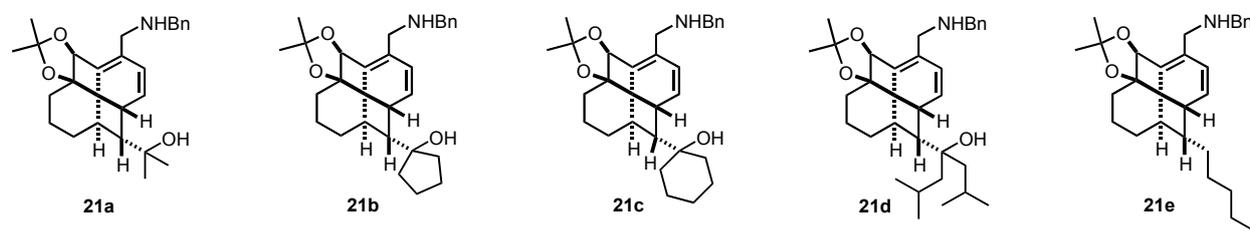
18g

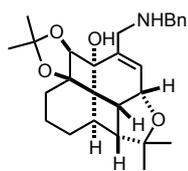


18h

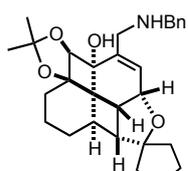


Série « NHBn »

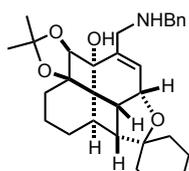




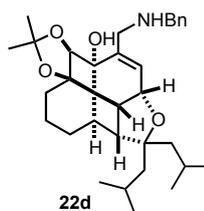
22a



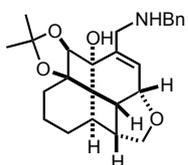
22b



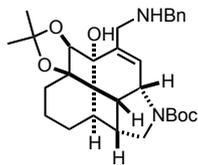
22c



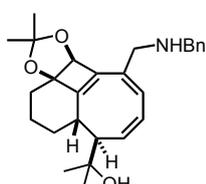
22d



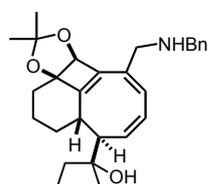
22g



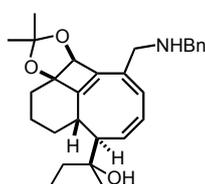
22h



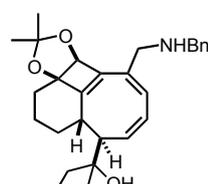
23a



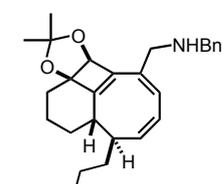
23b



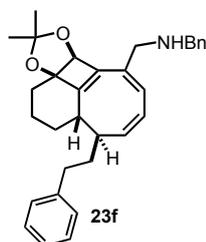
23c



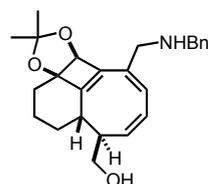
23d



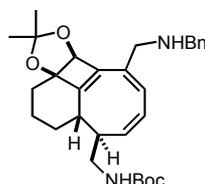
23e



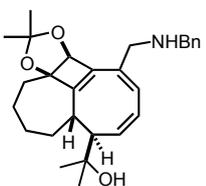
23f



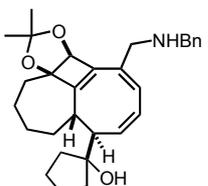
23g



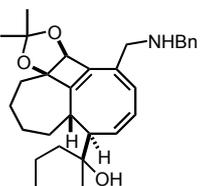
23h



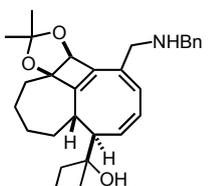
24a



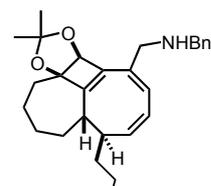
24b



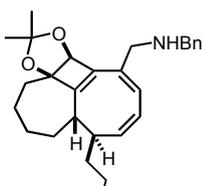
24c



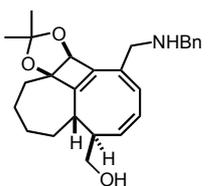
24d



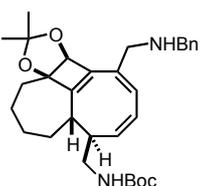
24e



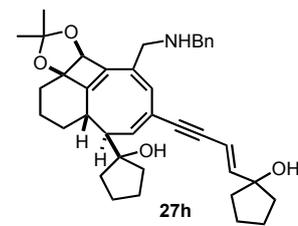
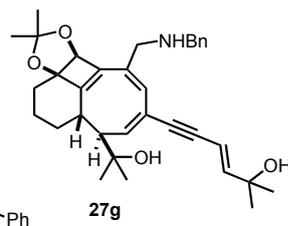
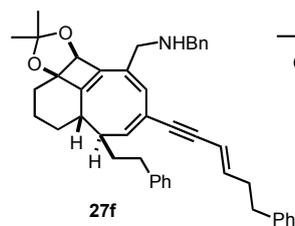
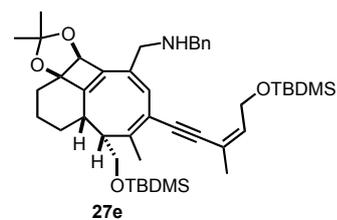
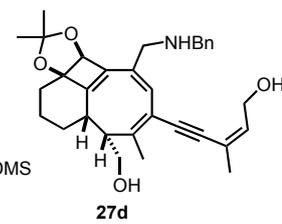
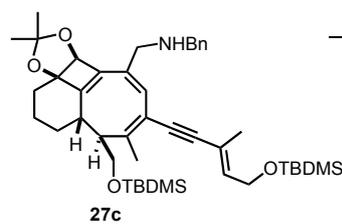
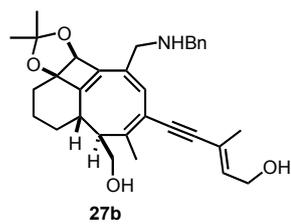
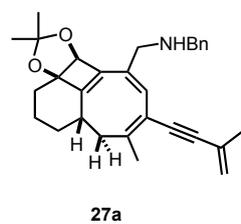
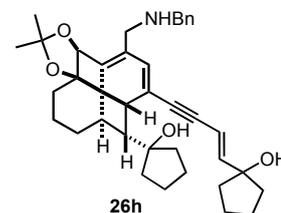
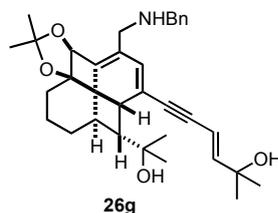
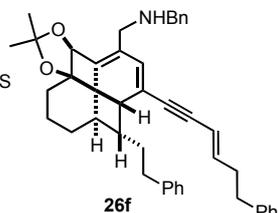
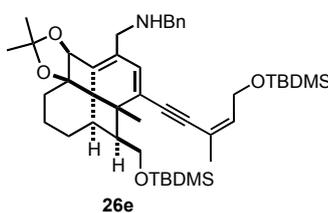
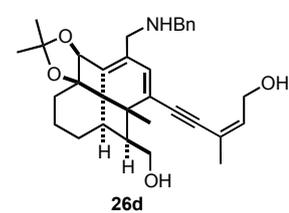
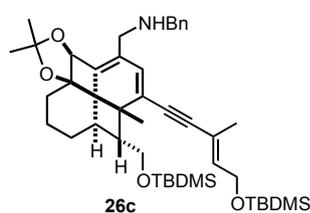
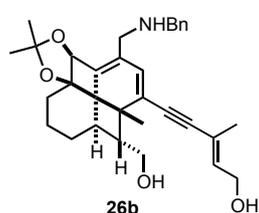
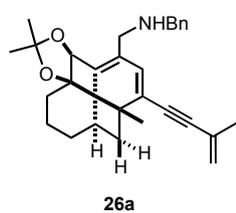
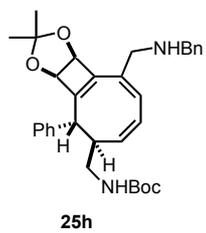
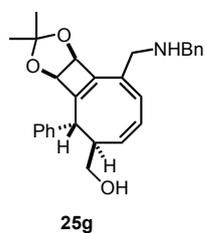
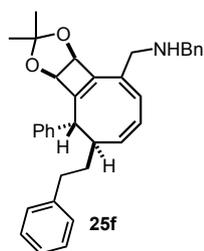
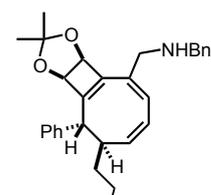
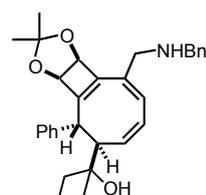
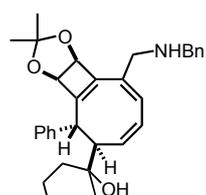
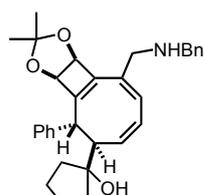
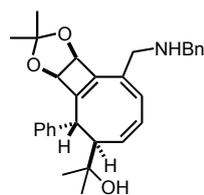
24f



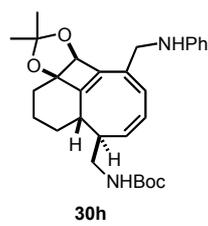
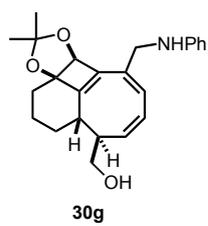
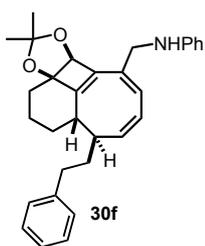
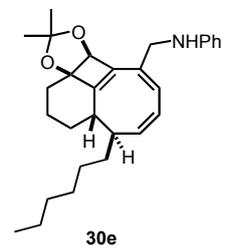
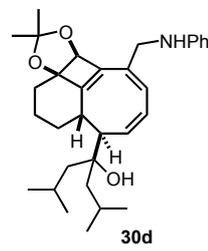
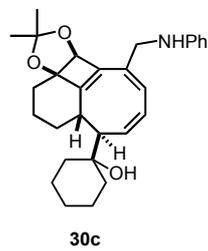
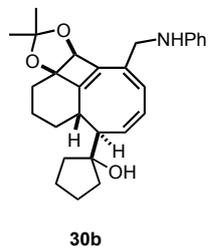
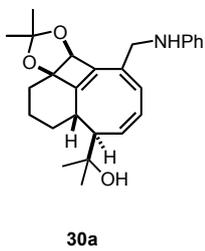
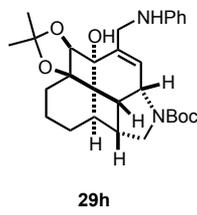
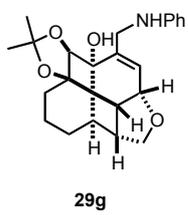
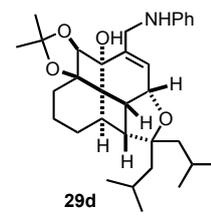
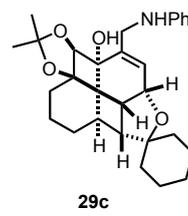
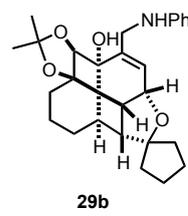
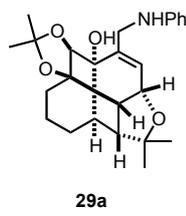
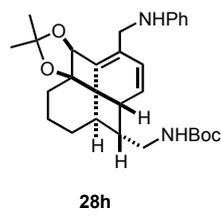
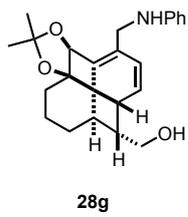
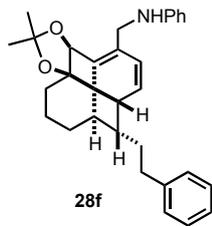
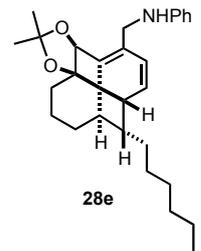
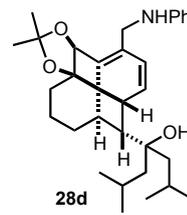
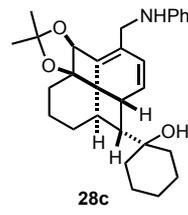
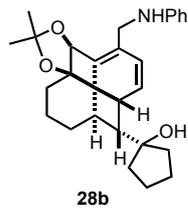
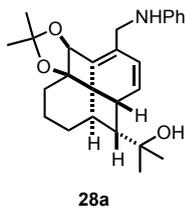
24g

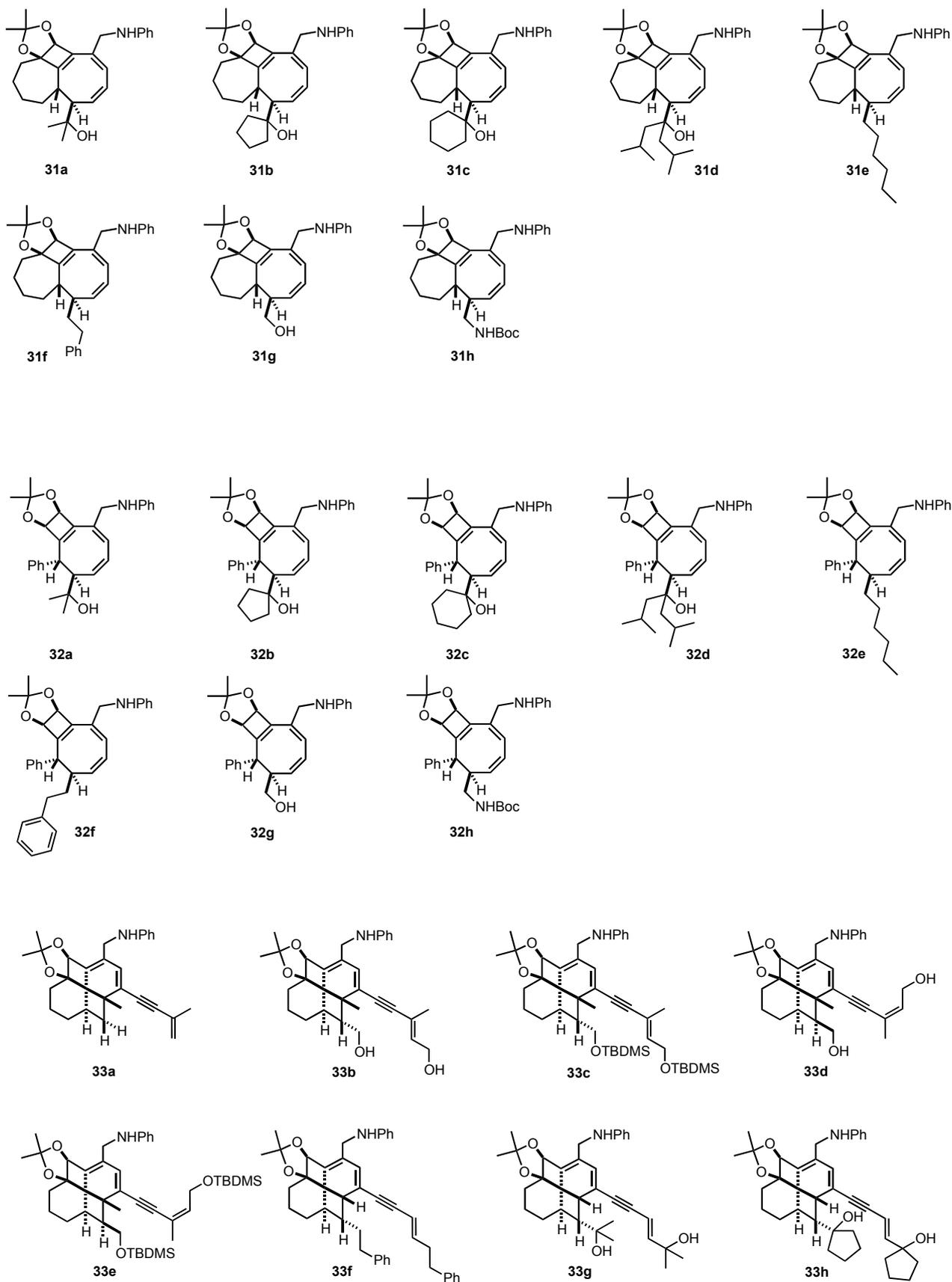


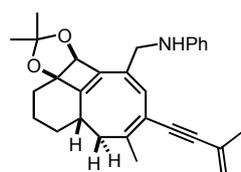
24h



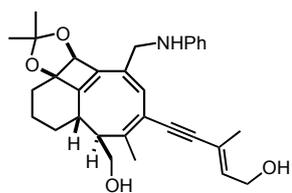
Série « NHPH »



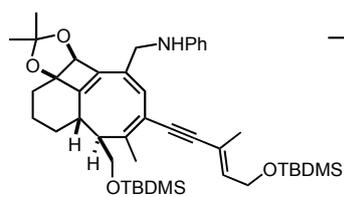




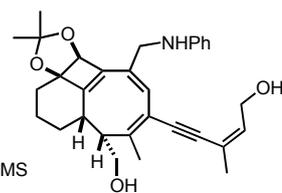
34a



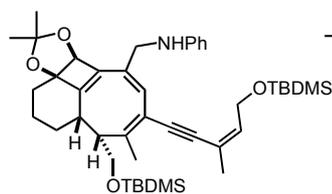
34b



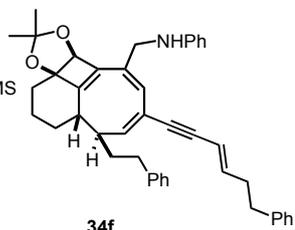
34c



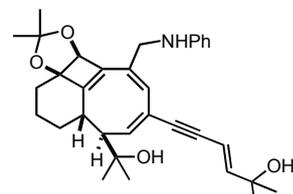
34d



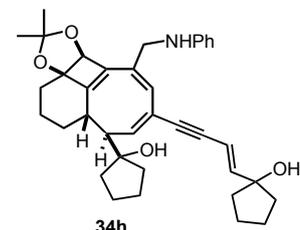
34e



34f



34g



34h

Publications

« *Expedient Economical Synthesis of a New Generation of Substituted [4.6.4]Fenestradienes* »
M. Charpenay, A. Boudhar, G. Blond, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, accepté Janvier **2012**.

« *New palladium catalyzed cascades: 4-exo-dig cyclocarbopalladation reaction followed by Suzuki-Miyaura or Sonogashira cross-coupling* »
M. Charpenay, A. Boudhar, A. Siby, S. Schigand, G. Blond, J. Suffert, *Adv. Synth. Cat.* **2011**, 353, 3151-3156.

« *Step-Economical Synthesis of Taxol-like Tricycles through a Palladium-Catalyzed Domino Reaction* »
J. Petrignet, A. Boudhar, G. Blond, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3285-3289.

Communications

- Orale :** Séminaire Jeunes Chercheurs, Université de Strasbourg, 06.02.2012.
« *Fenestranes, Cyclooctatriènes et leurs dérivés comme châssis moléculaires innovants pour le développement de plateformes modulables* »
Résultats des travaux de thèse, présentée par Aicha Boudhar
- Poster :** Swiss Chemical Society Fall Meeting, Lausanne, 09.19.2011.
« *New Cascade Reactions based on the Cyclocarbopalladation 4-exo-dig* »
A. Boudhar, M. Charpenay, J. Petrignet, C. Hulot, B. Giethlen, T. Langer, G. Blond, J. Suffert.
- Poster :** Doctoriales d'Alsace, 14.-19.11.2010.
« *Synthèse de nouveaux fenestranes ou Comment construire une fenêtre avec les atomes C, H, N et O?* »
A. Boudhar, B. Giethlen, T. Langer, G. Blond, J. Suffert.
- Poster :** FACS XIII, Obernai, 08.06.2010.
« *New synthesis strategies around palladium catalysis: A one-pot access to [4.6.4]fenestradienes and cyclooctatriènes* »
M. Charpenay, A. Boudhar, S. Schigand, G. Blond, J. Suffert.
- Poster :** Journée Campus d'Illkirch, 04.05.2010.
« *New Heteroatomic Derivates of Fenestradienes and Cyclooctatrienes : Synthesis of polycycles via cascades using the 4-exo-dig cyclocarbopalladation* »
A. Boudhar, B. Giethlen, T. Langer, G. Blond, J. Suffert.

Références

-
- ¹ L. F. Tietze *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136.
- ² E. J. Corey, S. C. Virgil, S. Sarshar *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8171-8172.
- ³ L. F. Tietze, G. von Kiedrowski, B. Berger *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 222-223; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 221-222.
- ⁴ a) K. C. Nicolaou, T. Montagnona, S. A. Snyder *Chem. Commun.* **2003**, 551-564 ; b) K. C. Nicolaou, J. S. Chen *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993-3009.
- ⁵ a) J. H. van't Hoff *Arch. Neerl. Sci. Exactes Nat.* **1874**, *9*, 44 ; b) J. A. Le Bel *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, *22*, 337.
- ⁶ R. Hoffmann, R. W. Alder, C. F. Wilcox Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 4993-4993.
- ⁷ K. Sorger, P. v. R. Schleyer *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1995**, *338*, 317-346.
- ⁸ R. M. Minyaev, T. N. Gribanova, V. I. Minkin, A. G. Starikov, R. Hoffmann *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6693-6704.
- ⁹ M. Su *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 4829-4833.
- ¹⁰ B. R. Venepalli, W. C. Agosta *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 399-410 et ses références cités.
- ¹¹ R. Keese *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4787-4808 et ses références cités.
- ¹² H. Dodziuk, J. Leszczyrski, K. S. Nowirinski *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6860-6863.
- ¹³ M. P. McGrath, L. Radom, H. F. Schaefer III *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4847-4850.
- ¹⁴ M. P. McGrath, L. Radom *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3320-3321.
- ¹⁵ Z.-X. Wang, P. v. R. Schleyer *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 994-995.
- ¹⁶ V. Georgian, M. Saltzman *Tet. Lett.* **1972**, *42*, 4315-4317.
- ¹⁷ J. F. Liebman, A. Greenberg *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 311-365.
- ¹⁸ a) E. Lewars *J. Mol. Struct.* **2000**, *507*, 165-184 ; b) J. P. Kenny, K. M. Krueger, J. C. Rienstra-Kiracofe, H. F. Schaefer *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 7745-7750.
- ¹⁹ a) E. U. Wuerthwein, J. Chandrasekhar, E. D. Jemmis, P. v. R. Schleyer *Tet. Lett.* **1981**, *22*, 843-846 ; b) J. Schulman, M. L. Sabio, R. L. Disch, Raymond *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 743-744 ; c) R. M. Minyaev, V. I. Minkin *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 732-749.
- ²⁰ M. Thommen, R. Keese *Synlett* **1997**, 231-240.
- ²¹ A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder, J. M. Cook *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3665-3710.
- ²² D. Hirschi, W. Luef, P. Gerber, R. Keese *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1897-1908.
- ²³ a) L. A. Paquette *Topics in Current Chemistry* **1984**, *119*, 1-163 ; b) K. Kakiuchi, M. Ue, I. Wakaki, Y. Tobe, Y. Odaira, M. Yasuda, K. Shima *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3, 282 ; c) M. T. Crimmins, J. A. DeLoach *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 800-806 ; d) Y. K. Rao, M. Nagarajan *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5678-5683 ; e) K. Kakiuchi, M. Ue, H. Tsukahara, T. Shimizu, T. Miyao, Y. Tobe, Y. Odaira, M. Yasuda, K. Shima *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3701-3712 ; f) U. H. Brinker, T. Schrievers, L. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8609-8611 ; g) G. Mehta, A. Srikrishna *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 671-719 ; h) N. T. Tzvetkov, T. Arndt, J. Mattay *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10497-10510 et leurs références cités.
- ²⁴ R. Mitschka, J. M. Cook, U. Weiss *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3973-3974.
- ²⁵ M. N. Deshpande, M. Jawdosiuk, G. Kubiak, M. Venkatachalam, U. Weiss, J. M. Cook *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4786-4788.
- ²⁶ R. Keese, A. Pfenninger, A. Roesle *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 326.
- ²⁷ a) M. Luyten, R. Keese *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 358-359 ; b) M. Luyten, R. Keese *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2242-2245.
- ²⁸ J. Brunvoll, R. Guidetti-Grept, I. Hargittai, R. Keese *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2838-2846.
- ²⁹ J. Mani, R. Keese *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5697-5701.
- ³⁰ P. A. Wender, T. M. Dore, M. A. DeLong *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 7687-7690.

- ³¹ P. A. Wender, M. A. DeLong, F. C. Wireko *Acta Cryst.* **1997**, C53, 954-956.
- ³² D. Kuck, H. Boegge *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 8107-8109.
- ³³ D. Kuck, A. Schuster, R. A. Krause *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3472-3475.
- ³⁴ M. Thommen, P. Gerber, R. Keese *Chimia* **1991**, 45, 21-24.
- ³⁵ A. Van der Waals, R. Keese *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 570-571.
- ³⁶ M. Thommen, A. L. Veretenov, R. Guidetti-Grept, R. Keese *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 461-476.
- ³⁷ R. Keese, R. Guidetti-Grept, B. Herzog *Tet. Lett.* **1992**, 33, 1207-1210.
- ³⁸ D. H. Kim, S. U. Son, Y. K. Chung, S.-G. Lee *Chem. Comm.* **2002**, 56-57.
- ³⁹ S. U. Son, Young A. Yoon, D. S. Choi, J. K. Park, B. M. Kim, Y. K. Chung *Org. Lett.* **2001**, 3, 1065-1067.
- ⁴⁰ S. U. Son, K. H. Park, Y. K. Chung *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6838-6839.
- ⁴¹ W. G. Dauben, D. M. Walker *Tet. Lett.* **1982**, 23, 711-14.
- ⁴² V. B. Rao, S. Wolff, W. C. Agosta *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1984**, 293-294.
- ⁴³ S. Wolff, B. R. Venepalli, C. F. George, W. C. Agosta *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6785-6790.
- ⁴⁴ B. R. Venepalli, C. F. George, S. Wolff, W. C. Agosta *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5732-5739.
- ⁴⁵ V. B. Rao, S. Wolff, W. C. Agosta *Tetrahedron* **1986**, 42, 1549-1553.
- ⁴⁶ R. Keese *Angew. Chem.* **1992**, 104, 307-309.
- ⁴⁷ D. Hirschi, W. Luef, P. Gerber, R. Keese *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1897-1908.
- ⁴⁸ M. Thommen, R. Keese *Synlett* **1997**, 231-240.
- ⁴⁹ M. Thommen, M. Frötsch, R. Keese *Acta Cryst.* **1996**, C52, 2051-2053.
- ⁵⁰ M. Thommen, L. Prevot, M. K. Eberle, P. Bigler, R. Keese *Tetrahedron* **2011**, 67, 3868-3873.
- ⁵¹ a) P. Weyermann, R. Keese *Tetrahedron* **2011**, 67, 3874-3880 ; b) P. Weyermann, R. Keese, H. Stoeckli-Evans *Acta Cryst.* **2010**, E66, o340.
- ⁵² a) A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder, J. M. Cook *Tetrahedron* **1991**, 47, 3665-3710 ; b) X. Fu, G. Kubiak, W. Zhang, W. Han, A. K. Gupta, J. M. Cook *Tetrahedron* **1993**, 49, 1511-1524.
- ⁵³ a) M. Seifert, D. Kuck *Tetrahedron* **1996**, 52, 13167-13180 ; b) D. Kuck *Synlett* **1996**, 949-965.
- ⁵⁴ a) B. Bredenkotter, D. Barth, D. Kuck, *Chem. Comm.* **1999**, 847-848 ; b) B. Bredenkotter, U. Florke, D. Kuck *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3387-3400.
- ⁵⁵ R. E. Corbett, D. R. Lauren, R. T. Weavers *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1774-1790.
- ⁵⁶ a) R. E. Corbett, C. M. Couldwell, D. R. Lauren, R. T. Weavers *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1791-1794 ; b) R. T. Weavers *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6453-6461.
- ⁵⁷ M. T. Crimmins, L. D. Gould *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6199-6200.
- ⁵⁸ a) T. Tsunoda, M. Amaike, U. S. F. Tambunan, Y. Fujise, S. Ito, M. Kodama *Tet. Lett.* **1987**, 28, 2537-2540 ; b) L. A. Paquette, M. E. Okazaki, J.-C. Caille *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 477-481.
- ⁵⁹ P. A. Wender, T. W. v. Geldern, B. H. Levine *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4858-4860.
- ⁶⁰ G. Mehta, K. S. Rao *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 425-427.
- ⁶¹ W. A. Smit, S. M. Bukhanyuk, S. O. Simonyan, A. S. Shashkov, Y. T. Struchkov, A. I. Yanovskii, R. Caple, A. S. Gybin, L. G. Anderson, J. A. Whiteford *Tet. Lett.* **1991**, 32, 2105-2108.
- ⁶² S. E. Denmark, L. A. Kramps, J. I. Montgomery *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4122-4125.
- ⁶³ a) S. E. Denmark, J. I. Montgomery *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3732-3736 ; b) étude mécanistique : R. L. Davis, D. J. Tantillo *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1693-1700.
- ⁶⁴ S. E. Denmark, J. I. Montgomery, L. A. Kramps *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11620-11630.
- ⁶⁵ C. S. Penkett, J. A. Woolford, I. J. Day, M. P. Coles *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4-5.
- ⁶⁶ C. S. Penkett, J. A. Woolford, T. W. Read, R. J. Kahan *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1295-1304.
- ⁶⁷ a) J. E. Richman, H. E. Simmons *Tetrahedron* **1974**, 30, 1769 ; b) V. Galasso, D. Jones, J. E. Richman *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **1998**, 429, 247-253 ; c) B. Ding, R. Keese, H. Stoeckli-Evans *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 375-376 ; d) M. Ullrich, R. J. F. Berger, C. Lustig, R. Froehlich, N. W. Mitzel *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4219-4224.
- ⁶⁸ a) S. H. Shim, J. B. Gloer, D. T. Wicklow *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1601-1605 ; b) S. H. Shim, D. C. Swenson, J. B. Gloer, P. F. Dowd, D. T. Wicklow *Org. Lett.* **2006**, 8, 1225-1228.

- ⁶⁹ T. Gaich, J. Mulzer *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 452-453.
- ⁷⁰ T. Gaich, J. Mulzer *Org. Lett.* **2010**, *12*, 272-275.
- ⁷¹ N. Ingavat, C. Mahidol, S. Ruchirawat, P. Kittakoop *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1650-1652.
- ⁷² N. A. Petasis, M. A. Patane *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757-5821.
- ⁷³ G. Mehta, V. Singh *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 881-930.
- ⁷⁴ a) J. B. Hendrickson *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7047-7061 ; b) F. A. L. Anet *Top. Curr. Chem.* **1974**, *45*, 169-220.
- ⁷⁵ E. Ayanoglu, T. Gebreyeeus, C. M. Beechan, C. Djerassi *Tetrahedron* **1978**, *35*, 1035.
- ⁷⁶ A. San Felicjano, A. F. Barrero, M. Medarde, J. M. M del Corral *Tet. Lett.* **1985**, *26*, 733.
- ⁷⁷ R. R. Izac, W. Fenical, B. Tagle, J. Clardy *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2569.
- ⁷⁸ I. Ahlberg, A.-M. Eklund, T. Nishida, C. R. Enzell, *Tet. Lett.* **1983**, *24*, 643.
- ⁷⁹ H. H. Sun, F. J. McEnroe, W. Fenical *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1903-1906.
- ⁸⁰ N. Enoki, A. Furusaki, K. Suehiro, R. Ishida, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4341.
- ⁸¹ M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325-2327.
- ⁸² a) R. A. Holton, C. Somoza, H. B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597-1599; b) K. C. Nicolaou, Z. J. Yang, J. Liu, H. P. Ueno, G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630-634; c) J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886-1888; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723-1726; d) P. A. Wender et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755-2757; e) H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811-3820; f) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. I. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 121-161.
- ⁸³ D. Guénard, F. Guéritte-Voegelein, P. Potier *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160-167.
- ⁸⁴ T. Rios, F. Colunga, *Chem. Ind. (London)* **1965**, 1184.
- ⁸⁵ F. Sugawara, N. Takahashi, G. Strobel, C.-H. Yun, G. Gray, Y. Fu, J. Clardy *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2170-2171.
- ⁸⁶ R.-T. Li, Q.-S. Zhao, S.-H. Li, Q.-B. Han, H.-D. Sun, Y. Lu, L.-L. Zhang, Q.-T. Zheng *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1023-1026.
- ⁸⁷ R.-T. Li, Y.-H. Shen, W. Xiang, H.-D. Sun *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 807-811.
- ⁸⁸ a) D. A. Whiting *Nat. Prod. Rep.* **1985**, *2*, 191-211 ; b) S. Suzuki, T. Umezawa *J. Wood Sci.* **2007**, *53*, 273-284.
- ⁸⁹ S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo, R. F. Bryan *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 1135-1136.
- ⁹⁰ Y. Ikeya, H. Taguchi, H. Mitsuhashi, S. Takeda, Y. Kase *Phytochemistry* **1988**, 27,569.
- ⁹¹ a) G. Aguilar-Santos *J. Chem. Soc. Perkin C : Org.* **1970**, *6*, 842-843 ; b) J. G. Schwede, J. H. II Cardellina, S. H. Grode, T. R. James Jr., A. J. Blackman *Phytochemistry* **1987**, *26*, 155-158.
- ⁹² L. Yet *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963-3007.
- ⁹³ G. A. Molander, K. O. Cameron *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 830-846 ; b) G. A. Molander *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603-609.
- ⁹⁴ G. A. Molander, P. R. Eastwood *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4559-4565.
- ⁹⁵ E. Brown, R. Dhal, J.-P. Robin *Tet. Lett.* **1979**, *20*, 733-736.
- ⁹⁶ R. Dhal, E. Brown, J.-P. Robin *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2787-2794.
- ⁹⁷ C. S. Swindell, W. Fan *Tet. Lett.* **1996**, *37*, 2321-2324.
- ⁹⁸ K. C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu, P. G. Nantermet, C. F. Claiborne, J. Renaud, R. K. Guy, K. Shibayama *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 645-652.
- ⁹⁹ P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698.
- ¹⁰⁰ G. A. Molander, J. A. McKie *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186-3192.
- ¹⁰¹ G. A. Molander, K. M. George, L. G. Monovich *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9533-9540.

- ¹⁰² S. J. Miller, S.-H. Kim, Z.-R. Chen, R. H. Grubbs *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108-2109.
- ¹⁰³ A. Srikrishna, G. Nagaraju, G. Ravi *Synlett* **2010**, *20*, 3015-3018.
- ¹⁰⁴ Z.-X. Yu, Y. Wang, Y. Wang *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1072-1088.
- ¹⁰⁵ K. J. Shea, P. D. Davis *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 419-420.
- ¹⁰⁶ P. A. Brown, P. R. Jenkins, J. Fawcett, D. R. Russell *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 253-255.
- ¹⁰⁷ H. Shigemori, M.-A. Bae, K. Yazawa, T. Sasaki, J. Kobayashi *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4317-4320.
- ¹⁰⁸ P. A. Wender, J. M. Nuss, D. B. Smith, A. Suarez-Sobrinho, J. Vagberg, D. Decosta, J. J. Bordner *Org. Chem.* **1997**, *62*, 4908-4909.
- ¹⁰⁹ G. Hilt, J. Janikowski *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5243-5245.
- ¹¹⁰ P. de Mayo *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 41-47.
- ¹¹¹ W. Oppolzer *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 135-141.
- ¹¹² H. Stach, M. Hesse *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1573-1590.
- ¹¹³ a) H.-J. Kang, L. A. Paquette *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3253-3255 ; b) L. A. Paquette, H.-J. Kang *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2610-2621.
- ¹¹⁴ a) R. B. Woodward, R. Hoffmann *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853 ; b) R. Hoffmann, R. B. Woodward *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17-22.
- ¹¹⁵ a) R. Hoffmann, R. B. Woodward *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046-2048 ; b) R. Hoffmann, R. B. Woodward *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388-4389.
- ¹¹⁶ a) R. B. Woodward, R. Hoffmann *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511-2513 ; b) R. Hoffmann, R. B. Woodward *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4389-4390.
- ¹¹⁷ R. B. Woodward, R. Hoffmann *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.
- ¹¹⁸ N. G. Rondan, K. N. Houk *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2099-2111.
- ¹¹⁹ a) E. Thomas, J. D. Evanseck, K. N. Houk *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4165-4169 ; b) B. Lecea, A. Arrieta, F. P. Cossio *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1035-1041.
- ¹²⁰ a) A. C. Cope, A. C. Haven Jr., F. L. Ramp, E. R. Trumbull *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4867-4871 ; b) R. Huisgen, G. Boche, A. Dahmen, W. Hecht *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5215-5219.
- ¹²¹ A. J. Fry, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2101-2103.
- ¹²² G. Pohnert, W. Boland *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 108-122.
- ¹²³ C. M. Beaudry, J. P. Malerich, D. Trauner *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4757-4778.
- ¹²⁴ a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin, J. Uenishi *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5555 ; b) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5557 ; c) K. C. Nicolaou, R. E. Zipkin, N. A. Petasis *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5558 ; d) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, R. E. Zipkin *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5560.
- ¹²⁵ a) K. Kurosawa, K. Takahashi, E. Tsuda *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 541 ; b) K. Takahashi, E. Tsuda, K. Kurosawa *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 548 ; c) K. Kurosawa, K. Takahashi, N. Fujise, Y. Yamashita, N. Washida, E. Tsuda *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 71 ; d) C. M. Beaudry, D. Trauner *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2221 ; e) K. Kakinuma, C. A. Hanson, K. L. Rinehart *Tetrahedron* **1976**, *32*, 217 ; f) J. E. Moses, J. E. Baldwin, R. Marquez, R. M. Adlington, A. R. Cowley *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3731 ; g) K. A. Parker, Y. H. Lim *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15968 ; h) C. M. Beaudry, D. Trauner *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4475 ; i) M. F. Jacobsen, J. E. Moses, R. M. Adlington, J. E. Baldwin *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2473.
- ¹²⁶ a) J. E. Moses, R. M. Adlington, R. Rodriguez, S. J. Eade, J. E. Baldwin *Chem. Commun.* **2005**, 13, 1687 ; b) A. K. Miller, D. Trauner *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4602 ; c) E. Manzo, M. L. Ciavatta, M. Gavagnin, E. Mollo, S. Wahidulla, G. Cimino *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 465 ; d) M. Cueto, L. D'Croz, J. L. Mate, A. San-Martin, J. Darias *Org. Lett.* **2005**, *7*, 415.
- ¹²⁷ J. E. Barbarow, A. K. Miller, D. Trauner *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2901.
- ¹²⁸ R. Hayashi, S. Fernandez, W. H. Okamura *Org. Lett.* **2002**, *4*, 851-854.
- ¹²⁹ D. J. Kerr, A. C. Willis, B. L. Flynn *Org. Lett.* **2004**, *6*, (4), 457-460.
- ¹³⁰ S. Ma, Z. Gu *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4942-4943.

- ¹³¹ a) N. A. Magomedov, P. L. Ruggiero, Y. Tang *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1624-1625 ; b) N. A. Magomedov, P. L. Ruggiero, Y. Tang *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3373-3375.
- ¹³² a) J. Suffert, B. Salem, P. Klotz *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12107-12108 ; b) B. Salem, P. Klotz, J. Suffert *Org. Lett.* **2003**, *5*, 845-848 ; c) B. Salem, P. Klotz, J. Suffert *Synthesis* **2004**, *2*, 298-307 ; d) C. Bour, J. Suffert *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1390-1395 ; e) C. Bour, G. Blond, B. Salem, J. Suffert *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10567-10581 ; f) G. Blond, C. Bour, B. Salem, J. Suffert *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1075.
- ¹³³ C. Hulot, G. Blond, J. Suffert *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5046-5047.
- ¹³⁴ C. Hulot, S. Amiri, G. Blond, P. R. Schreiner, J. Suffert *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13387-13398.
- ¹³⁵ M. Charpenay, A. Boudhar, A. Siby, S. Schigand, G. Blond, J. Suffert *Adv. Synth. Cat.* **2011**, *353*, 3151-3156.
- ¹³⁶ C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3-26.
- ¹³⁷ S. Claessens, D. Naidoo, D. Mulholland, L. Verschaeve, J. van Staden, N. De Kimpe *Synlett* **2006**, *4*, 0621-0623.
- ¹³⁸ S. Claessens, J. Jacobs, N. De Kimpe *Synlett* **2007**, *5*, 0741-0744.
- ¹³⁹ G. D. Ainge, N. A. Parlane, M. Denis, B. S. Dyer, A. Härer, C. M. Hayman, D. S. Larsen, G. F. Painter *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5291-5296.
- ¹⁴⁰ B. Schmidt, A. Biernat *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 105-108.
- ¹⁴¹ C. Taillier, T. Hameury, V. Bellosta, J. Cossy *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4472-4490.
- ¹⁴² R. F. Hudson, P. A. Chopard *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2446-2447.
- ¹⁴³ J. Cossy, C. Taillier, V. Bellosta *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7263-7266.
- ¹⁴⁴ S. J. Hecker, C. H. Heathcock *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5159-5166.
- ¹⁴⁵ Thèse C. Taillier, *Université Paris VI*, 19 novembre **2004**.
- ¹⁴⁶ B. M. Trost *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281.
- ¹⁴⁷ R. Laliberté, G. Médawar, Y. Lefebvre *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1084-1089.
- ¹⁴⁸ O. Achmatowicz, Jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973-1996.
- ¹⁴⁹ M. D. Lewis, J. K. Cha, Y. Kishi *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4978.
- ¹⁵⁰ J. A. Henderson, K. L. Jackson, A. J. Phillips *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5299-5302.
- ¹⁵¹ M. A. Ciufolini, C. Y. W. Hermann, Q. Dong, T. Shimizu, S. Swaminathan, N. Xi *Synlett* **1998**, 105-114.
- ¹⁵² J. C. P. Hopman, E. van den Berg, L. O. Ollero, H. Hiemstra, W. N. Speckamp *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 4315-4318.
- ¹⁵³ N. Matzanke, R. J. Gregg, S. M. Weinreb, M. Parvez *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1920-1921.
- ¹⁵⁴ D. P. Furkert, S. M. Husbands *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 3769-3771.
- ¹⁵⁵ S. Caddick, S. Khan, L. M. Frost, N. J. Smith, S. Cheung, G. Pairaudeau *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8953-8958.
- ¹⁵⁶ C. Chassaing, A. Haudrechy, Y. Langlois *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 4415-4416.
- ¹⁵⁷ J. A. Vona, P. C. Merker *J. Org. Chem.* **1949**, 1048-1050.
- ¹⁵⁸ W. G. Dauben, A. M. Warshawsky *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3075-3087.
- ¹⁵⁹ P. Bovonsombat, R. Rujiwarangkul, T. Bowornkiengkai, J. Leykajarakul *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 8607-8610.
- ¹⁶⁰ V. Bolitt, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812-5813.
- ¹⁶¹ F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet, J. M. Conia *Synthesis* **1978**, 63-65.
- ¹⁶² Travaux stage post-doctoral J. Petrignet, résultats non publiés.
- ¹⁶³ K. Tanino, T. Shimizu, M. Kuwahara, I. Kuwajima *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2422-2423.
- ¹⁶⁴ a) S. Knapp, C. Yang, S. Pabbaraja, B. Rempel, S. Reid, S. G. Withers, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7715-7720. b) R. Sebesta, M. G. Pizzuti, A. J. Boersma, A. J. Minnaard, B. L. Feringa *Chem. Commun.* **2005**, 1711-1713.
- ¹⁶⁵ Imamoto, T. ; *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 747-752.
- ¹⁶⁶ Commins, D. L. ; Chen, X. ; Goehring, R. R. ; *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 9275-9278.

- ¹⁶⁷ B. Salem, P. Klotz, J. Suffert, *J. Org. Lett.* **2003**, 5, 845-848.
- ¹⁶⁸ a) B. Salem, P. Klotz, J. Suffert *Synthesis* **2004**, 2, 298-307 ; b) Thèse B. Salem, Université Louis Pasteur, **2006**.
- ¹⁶⁹ T. Nakai, K. Mikami *Chem. Rev.* **1986**, 86, 885-902.
- ¹⁷⁰ K. Mikami, Y. Kimura, N. Kishi, T. Nakai *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 279-281.
- ¹⁷¹ a) H. Yamaoka, T. Hakucho, K.-Y. Akiba *Heterocycles* **1981**, 15, 1159-1162 ; b) G. A. Olah, B. P. Singh *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5168-5172 ; c) Y. Sugihara, H. Kawanaka, I. Murata *Angew. Chem.* **1989**, 101, 1258-1259.
- ¹⁷² Blackburn, L. ; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1637-1639.
- ¹⁷³ C. A. Brown, V. K. Ahuja *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2226-2230.
- ¹⁷⁴ Travaux de thèse C. Hulot, résultats non publiés.
- ¹⁷⁵ a) B. M. Trost, M. T. Sorum, C. Chan, A. E. Harms, G. Rüter *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 698-708 ; b) B. M. Trost, J. L. Gunzner, T. Yasukata *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3775-3778 ; c) B. M. Trost, B. R. Taft, J. T. Masters, J.-P. Lumb *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8502-8505.
- ¹⁷⁶ M. Rubina, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11107-11108.
- ¹⁷⁷ Y.-T. Wu, W.-C. Lin, C.-J. Liu, C.-Y. Wu *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1841-1849.
- ¹⁷⁸ C. Yang, S. P. Nolan *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 591-593.
- ¹⁷⁹ Les résultats concernant ce nouveau accès aux fenestrandiènes *via* la cascade réactionnelle 4-*exo-dig*/Sonogashira/alcynylation/ $8\pi/6\pi$ ont été publiés tout récemment : M. Charpenay, A. Boudhar, G. Blond, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, accepté Janvier **2012**
- ¹⁸⁰ C. Li, T. R. Greenwood, Z. M. Bhujwalla, K. Glunde *Org. Lett.* **2006**, 8, 3623-3626.
- ¹⁸¹ a) B. Lal, B. N. Pramanik, M. S. Manhas, A. K. Bose *Tetrahedron Lett.* **1977**, 23, 1977-1980 ; b) F. W. Foss Jr., A. H. Snyder, M. D. Davis, M. Rouse, M. D. Okusa, K. R. Lynch, T. L. Macdonald *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 663-677.
- ¹⁸² J. Xie *Carbohydrate Research* **2003**, 338, 399-406 ; I. Van Daele, H. Munier-Lehmann, M. Froeyen, J. Balzarini, S. Van Calenbergh *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5281-5292.
- ¹⁸³ a) M. S. Gibson, R. W. Bradshaw *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, 7, 919-930 ; b) P. Serrano, A. Llebaria, A. Delgado *J. Org. Chem.* 2005, 70, 7829-7840.
- ¹⁸⁴ a) B. M. Trost, R. C. Bunt, R. C. Lemoine, T. L. Calkins *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5968-5976 ; b) R. Weihofen, O. Tverskoy, G. Helmchen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5546-5549.
- ¹⁸⁵ a) Y. G. Gololobov *Tetrahedron* **1981**, 37, 437-472 ; b) P. Blom, B. Ruttens, S. Van Hoof, I. Hubrecht, J. Van der Eycken, B. Sas, J. Van hemel, J. Vandekerckhove *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10109-10112.
- ¹⁸⁶ P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^{ième} édition, Wiley-Interscience 2006.
- ¹⁸⁷ E. F. Evans, N. J. Lewis, I. Kapfer, G. Macdonald, R. J. K. Taylor *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1819-1825.
- ¹⁸⁸ J. R. Hwu, M. L. Jain, S.-C. Tsay, G. H. Hakimelahi *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 2035-2038.
- ¹⁸⁹ T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6373-6374.
- ¹⁹⁰ H. Fujioka, H. Hirose, Y. Ohba, K. Murai, K. Nakahara, Y. Kita *Tetrahedron* **2007**, 63, 625-637.
- ¹⁹¹ L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3404-3409.
- ¹⁹² A. J. Zhang, D. H. Russell, J. Zhu, K. Burgess *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 7439-7442.
- ¹⁹³ Travaux de thèse Mélanie Charpenay, résultats non publiés.
- ¹⁹⁴ a) O. Mitsunobu *Synthesis* **1981**, 1-28 ; b) S. E. Sen, S. L. Roach *Synthesis* **1995**, 756-758.
- ¹⁹⁵ L. Cecchi, F. De Sarlo, F. Machetti, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4852-4860 et ses références.
- ¹⁹⁶ B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8923-8930.
- ¹⁹⁷ a) S. G. Alvarez, M. T. Alvarez *Synthesis* **1997**, 413-414 ; b) J. Pietruszka, G. Solduga *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5998-6008.
- ¹⁹⁸ C. Hulot, J. Peluso, G. Blond, C. D. Muller, J. Suffert *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6836-6839.
- ¹⁹⁹ <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

²⁰⁰ C. G. Wermuth, C. R. Ganellin, P. Lindberg, L. A. Mitscher *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129-1143.

²⁰¹ J. Suffert *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509-510

²⁰² M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, Thieme, **2007**.