



Stratégies de synthèse d'un nouvel antipsychotique potentiel : cascades réactionnelles palladocatalysées : un outil puissant pour la synthèse de structures polycycliques complexes et hautement fonctionnalisées

Jessie Jousot

► To cite this version:

Jessie Jousot. Stratégies de synthèse d'un nouvel antipsychotique potentiel : cascades réactionnelles palladocatalysées : un outil puissant pour la synthèse de structures polycycliques complexes et hautement fonctionnalisées. Autre. Université de Strasbourg, 2015. Français. NNT : 2015STRAF016 . tel-01255212

HAL Id: tel-01255212

<https://theses.hal.science/tel-01255212>

Submitted on 13 Jan 2016

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

THÈSE

présentée par :

Jessie JOUSSOT

soutenue le : **24 Avril 2015**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline / Spécialité : Chimie Organique

**Stratégies de synthèse
d'un nouvel antipsychotique potentiel**

-

**Cascades Réactionnelles Palladocatalysées :
un outil puissant pour la synthèse
de structures polycycliques complexes
et hautement fonctionnalisées**

THÈSE dirigée par :

M. SUFFERT Jean

Directeur de Recherches au CNRS, université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. DAUBAN Philippe

Directeur de Recherches au CNRS,
Institut de Chimie des Substances Naturelles

M. FELPIN François-Xavier

Professeur des universités, université de Nantes

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M. COMPAIN Philippe

Professeur des universités, université de Strasbourg

Mme BLOND Gaëlle

Chargée de Recherches au CNRS, université de Strasbourg

M. NICOLAS Marc

Ingénieur, laboratoires Pierre Fabre

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique - UMR 7200

THÈSE

présentée par :

Jessie JOUSSOT

soutenue le : **24 Avril 2015**

pour obtenir le grade de

Docteur de l'université de Strasbourg

Discipline / Spécialité : Chimie Organique

**Stratégies de synthèse
d'un nouvel antipsychotique potentiel**

-

**Cascades Réactionnelles Palladocatalysées :
un outil puissant pour la synthèse
de structures polycycliques complexes
et hautement fonctionnalisées**

THÈSE dirigée par :

M. SUFFERT Jean

Directeur de Recherches au CNRS, université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

M. DAUBAN Philippe

Directeur de Recherches au CNRS,
Institut de Chimie des Substances Naturelles

M. FELPIN François-Xavier

Professeur des universités, université de Nantes

AUTRES MEMBRES DU JURY :

M. COMPAIN Philippe

Professeur des universités, université de Strasbourg

Mme BLOND Gaëlle

Chargée de Recherches au CNRS, université de Strasbourg

M. NICOLAS Marc

Ingénieur, laboratoires Pierre Fabre

Remerciements

Dans un premier temps, ces travaux de thèse ont été réalisés au sein du Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives dirigé par le Docteur Jean-Serge Remy, dans l'équipe du Docteur Alain Wagner (11 mois) et sous la direction du Docteur Rachid Baati. Dans un deuxième temps, ils ont été poursuivis au sein du Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (30 mois) dirigé par le Docteur Marcel Hibert, dans l'équipe du Docteur Jean Suffert et sous l'encadrement du Docteur Gaëlle Blond.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux membres du jury qui ont accepté de lire ce manuscrit et de juger mes travaux de thèse : le directeur de recherche Philippe Dauban, les professeurs des universités François-Xavier Felpin et Philippe Compain, ainsi que Marc Nicolas et le Docteur Laurent Larquetoux des laboratoires Pierre Fabre.

Je tiens ensuite à remercier les laboratoires Pierre Fabre pour le financement de ma thèse.

Je remercie les Docteurs Jean Suffert, Jean-Serge Remy, Luc Lebeau et Alain Wagner ainsi que Marc Nicolas et Philippe Peillon des laboratoires Pierre Fabre pour avoir facilité mon transfert dans un nouveau laboratoire. Je remercie à nouveau le Docteur Jean Suffert de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et de m'avoir confié deux sujets très formateurs. Merci pour tes conseils, ta disponibilité, ton gâteau aux noix et tes kitkats, ainsi que pour les livraisons de tongs. Et merci de m'avoir donné l'opportunité d'assister au FACS XV.

Merci Gaëlle (alias Mère Teresa) pour ta gentillesse, ta simplicité, ton aide et ton soutien pendant cette thèse. Merci pour toutes tes corrections concernant les préparations de réunions, de congrès, de mi-thèse et de thèse. Merci pour les connaissances que tu m'as transmises. En espérant ne garder en mémoire que nos fous rires entre deux moments de stress ...

Mes remerciements vont ensuite à Mihaela, Morgan et Nicolas. Merci pour toutes les discussions scientifiques au tableau, vos nombreuses explications et merci d'avoir partagé un peu de votre expérience.

Un grand merci à Angèle de m'avoir accompagnée pendant ces deux ans et demi. Tu as été ma petite maman de laboratoire, merci pour toutes tes petites techniques. Au-delà de l'aspect professionnel, merci d'avoir été ma confidente et mon amie. Merci pour les concerts de l'orchestre philharmonique de Strasbourg, merci pour notre petit resto et j'espère qu'on aura encore l'occasion d'en faire !

Merci à Elsa, Thomas et particulièrement Sarah qui ont été mes rayons de soleil pendant quelques mois. Merci pour votre dynamisme, pour tous nos fous rires, nos quelques soirées et sorties en dehors du labo. Elsa, je garderai à jamais ces instants précieux avec notre Johnny national (« WOOOAAOOO ! A ke koukou »). Thomas, le « ouaich ouaich » franco-espagnol du laboratoire, plein de succès pour ta carrière déjà bien commencée, bon courage pour ton avenir tout tracé et n'oublie pas tes vitamines (☺)! Sarah, merci pour ton aide, ton soutien, ta confiance, tous nos délires, fous rires, chansons, pas de danse et conversations de filles ... Bon courage ma belle, tiens bon ! En espérant que tu m'envoies plus de nouvelles que tu ne m'as fait de bisous pendant 2 ans (☺)!

Merci à Maria, Samira, Coco, Marie et Tam pour tous leurs encouragements. Que des grandes femmes ! Des femmes de tous bords, de toutes origines, mais surtout des femmes chimistes, des femmes fortes, des modèles de courage et des femmes avec le sourire et beaucoup d'humour! Que votre courage soit récompensé et qu'il porte ses fruits pour un bel avenir...

Merci à toutes ces personnes enrichissantes rencontrées pendant la thèse : Youssef (mon petit stagiaire), Christine (une très belle personne, connue un peu trop tard), Mélanie, Claude, Sasha, Giuseppe, Matthias, Emilie, Neïla, Marion, Chloé, Damien, Adeline, J-B (le plus exotique, le plus cultivé et passionné des collègues mais aussi un des plus bordéliques ! ☺) et Aurélie Blond (une super rencontre de la SECO).

Merci aussi aux analystes Cyril, Patrick, Pascal, Barbara et Justine pour votre expertise. Merci aux secrétaires Nathalie et Marianne pour leur disponibilité et leur aide d'un point de vue administratif.

Merci aussi à Jörg Kley (Boehringer Ingelheim) de m'avoir donné l'opportunité de travailler dans une industrie pharmaceutique durant une année. Merci à toi et ton équipe de m'avoir formée à la paillasse, mais surtout merci pour ton dynamisme, ta rigueur et ta gentillesse. Merci à « Sam » (Danishefsky) de m'avoir donné l'envie de continuer mon parcours en thèse. Malgré le stress ambiant, mes yeux ont brillé pour ta chimie et le projet que tu m'avais confié. Un grand merci pour tes recommandations. Merci à Wes et Aaron d'avoir résolu la structure de mon premier cristal par diffraction des rayons X : un jour fou, un jour magique ! Merci à Wes pour son amitié avec un grand A. Je te voyais déjà prix Nobel de chimie, mais le destin en a voulu autrement, alors éclate-toi dans l'industrie, bonne chance, tu fais partie de ces jeunes chimistes qui forcent le respect et l'admiration.

Merci à nos amis Anna, Joseph et Florian qui ont contribué à nos bons moments à Strasbourg (et vive le Molly Malone's !). Merci à tous nos amis (les Lyonnais et autres) de ne pas nous avoir oubliés malgré notre « expatriation » en Alsace. Merci à « mein Schatz » pour ton soutien. Ta force de caractère me rassure, tu es incroyable, une vraie battante au pays de la bière et de la currywurst ! Merci à Vincent et à notre frite belge pour le partage de leurs expériences en doctorat. Merci à Manu et Diane pour ce week-end alpin inoubliable. Merci à Marie pour son amitié depuis 25 ans. Merci à Nénette, à Docteur Frite et à Virg, mes sœurs de cœur de la prépa, d'avoir perduré ce lien d'amitié malgré la distance. Merci pour tous ces supers moments (trop rares mais intenses) entre filles depuis plus de 10 ans déjà.

Merci à Brigitte, Thierry pour leur gentillesse, leur soutien et la stabilité qu'ils m'apportent. Merci à Dr Clément pour son aide, ses conseils d'organisation et sa compréhension. Merci aussi à Thomas et les autres petits Merckling.

Enfin, mes plus profonds remerciements vont à ma mère, mon père, mes grand-mères et mon grand-père pour tout ce qu'ils m'ont appris (ramasser les patates, écosser les haricots, faire ses devoirs, bien tenir ses comptes ☺). Merci pour leur force et leur philosophie de vie, leur extrême courage, leur ténacité, leur joie de vivre et tout ce qu'ils m'ont apporté jusqu'ici. Je ne remerciais jamais assez ma maman qui s'est battue pour la réussite de ses filles. Quelle que soit la distance, tu es venue me rendre visite partout où mes études m'ont menée : Rennes, Lyon, l'Allemagne, la Suisse, New-York et Strasbourg. Merci pour ton soutien incommensurable, merci pour tous les allers-retours et les déménagements. Un grand merci aux autres femmes de ma vie : Julie, Catherine, Claudette, Jacqueline et Nounou. Merci à Mimi, à toute ma famille et nos amis de famille qui ont comblé le vide de cet être si cher, trop tôt disparu. Merci à Louis de nous apporter autant de bonheur. Que la vie vous protège « Pépité », toi et votre « mère courage ».

Finalement, les mots me manquent pour remercier ce petit homme nommé « dououou » qui me soutient depuis bientôt 7 ans. Merci de faire briller mon quotidien, merci pour ton éternel soutien. Merci d'avoir résister aux moments difficiles de la thèse. Merci tout simplement pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour.

Abréviations, symboles et formules chimiques

Ac	Acétyle
ADMET	Acyclic diene metathesis
AL	Acide de Lewis
APTS	Acide paratoluènesulfonique
aq	Aqueux
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
BHT	Butylhydroxytoluène
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
br	Broad
cat.	Quantité catalytique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CHCl ₃	Chloroforme
CH ₃ CN	Acétonitrile
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CM	Cross metathesis
CMD	Concerted metalation-deprotonation
<i>m</i> -CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
d	Doublet
dd	Doublet dédoublé
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DFOTP	PFu ₂ (<i>o</i> -tolyl) [Fu = furyl]
DFT	Density Functional Theory
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMF-DMA	<i>N,N</i> -diméthylformamide diméthyl acétal
dppb	1,4-Bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppm	1,1-Bis(diphénylphosphino)méthane
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
dt	Doublet détriplé
E	Entgegen
ee	Excès énantiomérique
EMS	Ethyl methanesulfonate
<i>endo</i>	Endocyclique
EPS	Extrapyramidal symptoms
éq (Fr.) ou equiv (Eng.)	Équivalent
ESI	Electrospray ionization
ET	Etat de transition

Et ₂ O	Ether diéthylique
EtOAc (Fr.) ou AcOEt (Engl.)	Acétate d'éthyle
eV	Électronvolt
EWG	Electron withdrawing group
<i>exo</i>	Exocyclique
FT-IR	Infrarouge à transformée de Fourier
g	Gramme
GC	Gas chromatography
Gp	Groupe partant
h	Heure
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	High performance liquid chromatography
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr ₂ NH	Diisopropylamine
IR	Infrarouge
J	Constante de couplage
L	Ligand
LHMDS	bis(trimethylsilyl)amidure de lithium
m	Multiplet
Me	Méthyle
MEK	Methyl ethyl ketone
MeOH	Méthanol
mg	Milligramme
min	Minute
MK801	Dizocilpine
mL	Millilitre
mmol	Millimole
mol	Mole
MOM	Méthoxyméthyle
MS	Mass spectrometry
Ms	Mésyle
MW	Microwave
NEt ₃	Triéthylamine
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMDA	<i>N</i> -méthyl-D-aspartate
NOESY	Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
PCC	Pyridinium chlorochromate
Ph	Phényle
PhH	Benzène
PMP	1,2,2,6,6-Pentaméthylpipéridine
PPh ₃	Triphénylphosphine
ppm	Partie par million

PPTS	Paratoluène sulfonate de pyridinium
q	Quadruplet
quin	Quintuplet
RCM	Ring-closing metathesis
Rf	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
ROM	Ring opening metathesis
rt	Room temperature
s	Singulet
t	Triplet
td	Triplet dédoublé
ta	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS ou TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
TES	Triéthylsilyle
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tétrahydrofurane
THP	Tétrahydropyranyle
TMS	Triméthylsilyle
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TMSCI	Chlorure de triméthylsilane
Tf	Triflate
Ts	Tosyle
Z	Zusammen

Sommaire

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
PARTIE I. PROJET DES LABORATOIRES PIERRE FABRE	5
INTRODUCTION. LA SCHIZOPHRÉNIE	7
I. <i>La schizophrénie</i>	9
I.1. Les symptômes	9
I.2. Les traitements	9
I.3. Les causes génétiques et environnementales de la maladie	10
I.4. Les systèmes de neurotransmetteurs	11
II. <i>Cadre de la thèse : projet « Pierre Fabre »</i>	12
II.1. Dérivés chromone se présentant comme de puissants ligands des récepteurs dopaminergiques D3	12
II.2. Projet des laboratoires Pierre Fabre	13
II.2.1. Cadre du projet	13
II.2.2. Objectif du projet	16
CHAPITRE I. MÉTATHÈSE CROISÉE	17
I. <i>Métathèse croisée : étape clé de la synthèse du composé F17464</i>	19
I.1. Stratégie de synthèse du composé F17464	19
I.2. Considérations bibliographiques	19
I.2.1. La métathèse croisée : mécanisme	20
I.2.2. Les catalyseurs de métathèse	21
I.2.3. Types d'oléfines impliquées dans la métathèse croisée	22
II. <i>Résultats de la stratégie</i>	23
II.1. Synthèse du fragment chromone 5	23
II.1.1. Synthèse générale du fragment chromone	23
II.1.2. Optimisation de la réaction de Friedel-Crafts	24
• Autres conditions réactionnelles	24
• Amélioration de la séparation des produits 2 et 3	25
• Optimisation de la recristallisation	25
II.1.3. Réarrangement de Fries	25
II.2. Synthèse du fragment pipérazine 6	27
II.3. Métathèse des fragments chromone et pipérazine	27
II.3.1. Résultats de la métathèse croisée	27
II.3.2. Tentatives d'explication des résultats de la métathèse croisée	29
• Problèmes de chélation	29
• Problèmes de déprotection des amines allyliques	29
III. <i>Les substrats azotés dans la métathèse croisée</i>	30
III.1. Les amines protégées	30
III.1.1. Les carbamates	30
III.1.2. Les amides	31
III.1.3. <i>N</i> -tosyl allylamine	32
III.2. Les amines non protégées	33
III.2.1. Amines secondaires	33
III.2.2. Amines tertiaires	33
IV. <i>Conclusion</i>	33
CHAPITRE II. COUPLAGE DE SONOGASHIRA	35
I. <i>Couplage de Sonogashira : étape clé de la synthèse du composé F17464</i>	37
I.1. Stratégie de synthèse du composé F17464	37
I.2. Considérations bibliographiques	37
I.2.1. Le couplage de Sonogashira : historique et définition	37
I.2.2. Inconvénients de la méthode	38
I.2.3. Mécanisme	39

• Mécanisme avec le co-catalyseur au cuivre (I).....	39
• Mécanisme sans co-catalyseur au cuivre (I).....	40
I.2.4. Catalyseurs de la réaction de Sonogashira	41
I.2.5. Exemples de couplage de Sonogashira à partir de chromones	42
II. Résultats de la stratégie basée sur le couplage de Sonogashira.....	43
II.1. Résultats préliminaires sur des substrats modèles	43
II.1.1. Couplage de Sonogashira sur la chromone bromée.....	43
II.1.2. Couplage de Sonogashira sur la chromone iodée.....	44
II.2. Résultats de la deuxième stratégie sur le substrat effectif 15	46
II.2.1. Synthèse du dérivé chromone (15).....	46
II.2.2. Premier essai de couplage de Sonogashira sur le substrat effectif 15.....	48
II.2.3. Premier essai d'hydrogénation de la triple liaison	49
II.3. Stratégies de synthèse du fragment pipérazine comportant le sulfonamide.....	49
II.3.1. Considérations bibliographiques : synthèse des arylamines et arylsulfonamides.....	50
• Réaction de Buchwald-Hartwig.....	50
• Chan-Lam Coupling	52
II.3.2. Résultats des deux stratégies de synthèse du fragment pipérazine 24.....	54
• Stratégie I : Synthèse du sulfonamide par une sulfonation d'amine	54
• Stratégie II : Synthèse du sulfonamide par une N-arylation de Buchwald	55
III. Conclusion	55
CHAPITRE 3. ALKYLATION DES CHROMONES EN POSITION 3	57
I. Alkylation des chromones en position 3 : état de l'art.....	59
I.1. Méthodes de synthèse des dérivés chromone substitués uniquement en position 3	59
I.1.1. A partir des o-hydroxyarylkylcétones	59
• La Réaction de Vilsmeier-Haack.....	60
• La condensation de Claisen.....	60
• La condensation en milieu acide via un sel de benzopyrylium	61
I.1.2. A partir d'énamines	61
I.1.3. A partir de chromanones.....	62
I.1.4. A partir d'une chromone	62
I.1.5. Via l'organocatalyse.....	62
II. Résultats de la troisième stratégie d'alkylation des chromones.....	63
II.1. Essais préliminaires	63
II.1.1. Chaîne composée de deux groupes partants	64
II.1.2. Chaîne composée d'un seul groupe partant.....	64
II.2. Essais en présence de triflate d'argent.....	66
II.2.1. Avec l'iodométhane.....	66
II.2.2. Avec l'iodobutane.....	68
II.2.3. Avec le 1-chloro-4-iodobutane	69
II.2.4. Avec un dioxthiolane	70
III. Conclusion	71
CONCLUSION - PARTIE I	73
PARTIE II. PROJETS DE L'ÉQUIPE SOMP	77
CHAPITRE I. CONSIDÉRATIONS BIBLIOGRAPHIQUES	79
I. Les cyclocarbopalladations	81
I.1. Définition.....	81
I.2. Réaction de Heck acyclique	82
I.3. Réaction de Heck cyclique.....	83
I.3.1. Premiers exemples de la littérature	83
I.3.2. Régiosélectivité	84
I.4. Règles de Baldwin	85
II. Les cascades impliquant des cyclocarbopalladations	86

II.1. Modes des cyclocarbopalladations en cascade	86
II.2. Réactions de terminaison	88
II.2.1. Cyclocarbopalladation/réaction de Heck	89
II.2.2. Cyclocarbopalladation/réduction	91
II.2.3. Cyclocarbopalladation/carbonylation	92
II.2.4. Cyclocarbopalladation/addition d'un nucléophile	93
II.2.5. Cyclocarbopalladation/réactions de couplage croisé	94
• Couplage de Stille	94
• Couplage de Suzuki	95
• Couplage de Negishi	96
• Couplage de Sonogashira	97
II.2.6. Cyclocarbopalladation/activation C-H	97
III. Cadre de la thèse	99
CHAPITRE II. SYNTHÈSE DE CYCLOHEPTANOÏDES VIA DES CASCADES PALLADOCATALYSÉES CYCLOCARBOPALLADATIONS/ACTIVATIONS C-H	101
I. Les cycles à sept atomes de carbone	103
I.1. Conformation des cycles à sept chaînons	103
I.1.1. Conformations du cycloheptane	103
I.1.2. Conformations et formes tautomères des cycloheptatriènes	104
I.2. Produits naturels	106
I.2.1. Les carbocycles à sept chaînons	106
I.2.2. Les benzocarbocycles à sept chaînons	107
I.3. Synthèse des cycles à sept chaînons	108
I.3.1. Les cyclisations ioniques et radicalaires	109
I.3.2. Cyclisations catalysées par des métaux	111
• Catalyse au ruthénium : métathèse de fermeture de cycle (RCM)	111
• Catalyse au palladium : réaction de Heck	112
• Catalyse au cobalt	113
I.3.3. Cycloadditions	114
• [5+2]	114
• [4+3]	116
• [6+1]	118
• [4+2] : Diels-Alder	119
• [2+2+2] formelle	119
I.3.4. Expansion et contraction de cycles	120
• Expansion de cycles	120
• Contraction de cycles	120
I.3.5. Activations C-H palladocatalysées	121
II. L'activation C-H	123
II.1. Mécanismes de l'activation C-H	123
II.1.1. Mécanisme général	123
II.1.2. Mécanisme de l'arylation sur une liaison C(sp ²)-H ou arylation directe	125
II.1.3. Mécanisme de l'arylation sur une liaison C(sp ³)-H	126
II.2. Les fonctionnalisations C-H dirigées	127
II.2.1. Par un hétéroatome	127
II.2.2. Par une addition oxydante	129
• Elimination réductrice	129
• β-H élimination	130
• Transmétallation et autres fonctionnalisations	131
II.3. Les fonctionnalisations C-H dans des cascades palladocatalysées	132
III. Synthèse de cycloheptanoïdes par des cascades réactionnelles palladocatalysées intramoléculaires	136
III.1. Objectifs du projet	136
III.2. Synthèse de dérivés du naphthalène via une réaction domino palladocatalysée intramoléculaire	137

III.2.1. Préparation du substrat 36a	137
III.2.2. Premiers résultats.....	138
• Premier essai de réaction domino palladocatalysée intramoléculaire	138
• Désilylation	138
➤ Hypothèse 1 : désilylation du produit de départ	138
➤ Hypothèse 2 : substitution ipso des arylsilanes	139
III.2.3. Optimisation de la réaction	140
III.2.4. Mécanisme de la réaction	142
III.2.5. Comparaison avec des résultats antérieurs issus du laboratoire	143
III.2.6. Exemplification de la méthode.....	144
• Effet du substituant sur l'alcyne	144
• Effet du substituant sur le noyau aromatique	146
• Effet du type de triple liaison	146
III.2.7. Cascade réactionnelle cyclocarbopalladations 5- <i>exo</i> -dig/activation C(sp ²)-H sur un substrat portant un phényléther.....	147
III.3. Synthèse de cycloheptanoïdes via une réaction domino palladocatalysée et intramoléculaire	148
III.3.1. A partir d'un substrat portant un acétonide.....	148
• Préparation du substrat « acétonide »	149
• Cascade palladocatalysée à partir du substrat « acétonide »	151
• Processus de désilylation des cycles à sept atomes de carbone.....	153
• Mécanisme proposé pour la synthèse des cycloheptatriènes	154
III.3.2. A partir du substrat portant un benzyléther	155
• Préparation du substrat benzylique.....	155
• Réaction palladocatalysée à partir du substrat 70.....	156
➤ Effet du ligand.....	157
➤ Effet du palladium.....	158
➤ Effet du solvant.....	159
➤ Effet des températures	161
➤ Effet des bases	163
➤ Effet du temps de chauffage.....	164
III.3.3. Substrats portant un phényléther ou un naphtyléther	166
• Préparation du substrat 79 portant un phényléther.....	167
• Préparation du substrat portant un naphtyléther	168
• Cascade réactionnelle à partir du substrat portant le phényléther (79).....	171
• Cascade réactionnelle à partir du substrat portant un naphtyléther	175
➤ A partir d'un alcyne portant un triméthylsilyle.....	175
➤ A partir d'un alcyne portant un phényle.....	178
III.3.4. Substrat portant une chaîne entièrement carbonée.....	179
IV. Conclusion.....	181
CHAPITRE III. NOUVELLE VOIE D'ACCÈS AUX CYCLOOCTATRIÈNES ET FENESTRADIÈNES	183
I. Considérations bibliographiques et résultats antérieurs	185
I.1. Cyclooctatriènes.....	185
I.1.1. Produits naturels et stratégies de synthèse	185
I.1.2. Travaux antérieurs du laboratoire	188
• Premiers exemples de polycycles condensés du laboratoire.....	188
➤ Synthèse	188
➤ Optimisation des conditions réactionnelles.....	189
➤ Design du substrat	190
• Nouvelle stratégie de synthèse des cyclooctatriènes	190
➤ Nouvelle stratégie.....	190
➤ Résultats de la deuxième stratégie.....	191
I.2. Fenestradiènes	194
I.2.1. Définition et nomenclature	194
I.2.2. Intérêt des fenestranes	195

I.2.3. Les produits naturels de la famille des fenestranes	196
I.2.4. Travaux antérieurs du laboratoire	196
• Deuxième approche de synthèse des fenestradiènes.....	196
• Origine de la seconde approche: travaux de Trost, Gevorgyan, Inoue et Tsukada	197
• Résultats et mécanisme de la deuxième approche de synthèse des fenestradiènes	198
II. Projet : nouvelle voie de synthèse des cyclooctatriènes et fenestradiènes	202
II.1. Objectifs	202
II.2. Résultats du projet	202
II.2.1. Synthèse du produit de départ.....	202
II.2.2. Etude de la nouvelle cascade 4- <i>exo</i> -dig/Stille	204
• Rappel mécanistique de la réaction de Stille	204
• Premiers essais de la cascade 4- <i>exo</i> -dig/Stille avec différents types d'énynes stannylés.....	205
➤ Synthèse des ényynes stannylés.....	205
➤ Résultats de la cascade réactionnelle palladocatalysée à partir du substrat 107.....	206
• Premiers essais de la cascade 4- <i>exo</i> -dig/Stille avec un substrat « acyclique »	208
II.2.3. Méthodes de purification des stannanes	210
• Traitement au charbon actif et filtration sur célite.....	210
• Traitement par DBU-I ₂	210
• Deux colonnes successives sur gel de silice	211
• Traitement de la colonne sur gel de silice à la triéthylamine.....	211
• Traitement à la soude	211
II.2.4. Méthode de quantification des stannanes	211
III. Conclusion	212
CONCLUSION. PARTIE II	213
CONCLUSION GÉNÉRALE & PERSPECTIVES.....	217
EXPERIMENTAL DATA.....	223
GENERAL METHODS	225
EXPERIMENTAL PROCEDURES - PART I	229
I. Chapter I - Cross Metathesis	231
II. Chapter II - Sonogashira Coupling	234
III. Chapter III – Chromones alkylation	242
EXPERIMENTAL PROCEDURES - PART II	245
I. Chapter II – Naphthalenes & Cycloheptanoïds syntheses	247
I.1. 5- <i>exo</i> -dig/C(sp ²)-H activation : naphthalene derivatives synthesis	247
I.1.1. Acetonide substrates preparation	247
I.1.2. Naphthalene derivatives synthesis from acetonide substrates.....	258
I.1.3. Phenylether substrate preparation	263
I.1.4. Cascade reactions from phenylether substrate	265
I.2. Cyclocarbopalladation/C-H activation : cycloheptanoïds synthesis	266
I.2.1. acetonide substrate preparation	266
I.2.2. Cycloheptanoïds synthesis via 5- <i>exo</i> -dig/C(sp ³)-H bond activation	272
I.2.3. Benzyl substrate preparation	274
I.2.4. Cycloheptanoïds synthesis via 6- <i>exo</i> -dig/5- <i>exo</i> -dig/C(sp ³)-H activation	276
I.2.5. Phenylether substrate preparation	278
I.2.6. Cycloheptanoïds synthesis via 5- <i>exo</i> -dig/C(sp ³)-H bond activation	282
I.2.7. Naphthylether substrate preparation	284
I.2.8. Preparation of substrate 99	291
I.2.9. Cascade reactions product from substrate 99	294
II. Chapter III – New access to cyclooctatrienes et fenestradienes in a one-pot reaction.....	294
II.1. Starting materials syntheses	295
II.1.1. Preparation of substrate 107.....	295

II.1.2. Stannanes syntheses	299
II.2. Cascade reactions	302
II.2.1. With stannane 108a	302
II.2.2. With stannane 108b	304
II.2.3. With stannane 108c.....	305
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	307

Introduction Générale

La chimie de synthèse comprend plusieurs domaines dont la synthèse totale et la méthodologie de synthèse qui sont étroitement liées. La synthèse totale a pour but de préparer des molécules cibles complexes, souvent issues de composés naturels, à partir de produits de départ simples et commerciaux. Le développement de nouvelles méthodologies est indispensable à la synthèse totale qui permet d'illustrer concrètement l'intérêt de la méthode. C'est autour de ces deux concepts que s'articuleront les deux parties de cette thèse. La première partie mettra en évidence différentes stratégies, développées pour la synthèse multi-étapes d'un antipsychotique potentiel (F17464) inventé par les laboratoires Pierre Fabre. La deuxième partie montrera l'importance du développement de nouvelles méthodologies pour l'élaboration de nouvelles molécules polycycliques complexes, dont le principal motif peut être retrouvé dans des molécules naturelles possédant une activité biologique.

Ce doctorat est basé sur la collaboration entre le milieu industriel et la recherche académique. Le premier répond à un besoin très spécifique dans un contexte médico-social mais aussi économique. C'est en effet pour combattre les maladies, souvent très répandues, que l'industrie pharmaceutique invente de nouvelles molécules. Les traitements médicamenteux évitent souvent l'aggravation des symptômes et peuvent empêcher le traitement chirurgical, parfois bien plus coûteux selon la pathologie. Les intolérances aux produits, les résistances à certaines substances actives et la complexité d'un grand nombre de maladies encouragent les scientifiques à innover sans cesse pour améliorer la vie des patients, tout en respectant les contraintes imposées aux industriels. Le concept de chimie verte (ou développement durable), visant à diminuer le nombre d'atomes et d'étapes de synthèse, les temps de réaction, les déchets toxiques rejetés et les coûts associés, prend une place de plus en plus importante dans l'industrie chimique ainsi que dans la recherche académique.

Le développement remarquable de la catalyse par les métaux de transition a d'ailleurs révolutionné la chimie de synthèse par ses nombreux avantages. De nouvelles molécules d'intérêt biologique ou synthétique ont été obtenues. Des réactions jusqu'alors impossibles ont été réalisées avec succès. L'efficacité de certaines réactions connues a été considérablement améliorée, les vitesses réactionnelles ont été accélérées, les températures ont été diminuées, ceci permettant des réductions d'énergie conséquentes. Les catalyseurs par définition sont utilisés en très faibles quantités et permettent de réaliser une seule réaction plusieurs fois. Ils sont régénérés en fin de cycle catalytique contrairement aux réactifs utilisés en quantités stœchiométriques, ce qui limite l'impact environnemental négatif. La conception de nouveaux catalyseurs toujours plus tolérants aux divers groupes fonctionnels existants permet d'élargir le champ d'application des réactions métallocatalysées.

Parmi elles, une catégorie particulière se détache : les réactions en cascade ou réactions domino. Ces dernières ont le pouvoir de réaliser plusieurs transformations en une seule étape. Ceci induit aussi la mise en place d'un seul traitement en fin de réaction et d'une unique étape de purification pour fournir un produit, initialement créé à l'issue de plusieurs étapes individuelles. L'élaboration de cascades réactionnelles pour la synthèse de molécules cibles, spécifiques au niveau structural et stéréochimique, est un défi colossal.

Les réactions en cascades contribuent indubitablement à la science (développement de nouvelles méthodologies) et à l'art de la synthèse totale, en améliorant l'efficacité expérimentale mais aussi l'attrait esthétique de la synthèse.

Comme décrit précédemment, ce manuscrit s'organisera en deux parties : l'une sera focalisée sur la synthèse multi-étapes d'un antipsychotique potentiel et l'autre abordera le développement de plusieurs types de cascades réactionnelles palladocatalysées.

La première partie sera constituée d'une introduction sur la schizophrénie et de trois chapitres, présentant indépendamment trois stratégies de synthèse initiées. Deux d'entre elles sont basées sur des réactions métallocatalysées : la métathèse croisée et le couplage de Sonogashira. La dernière stratégie proposera une nouvelle méthodologie d'alkylation des chromones en position 3, à base de sel d'argent en quantité stœchiométrique.

Dans une seconde partie, le premier chapitre abordera la cyclocarbopalladation. Il présentera également une liste d'exemples significatifs sur les réactions de terminaison des cyclocarbopalladations dans un cycle catalytique. Dans les deux autres chapitres, seront exposés deux différents types de réaction domino. Ainsi, le second chapitre concernera les séquences cyclocarbopalladations/activation C-H, développées dans le but d'atteindre des molécules polycycliques complexes telles que des naphthalènes et des cycloheptanoïdes condensés. Le troisième chapitre montrera comment à partir d'un même substrat, des cyclooctanoïdes et fenestradiènes peuvent être synthétisés, en une seule étape par une cascade réactionnelle palladocatalysée.

Partie I. Projet des laboratoires

Pierre Fabre

Introduction. La schizophrénie

« Je dirai que les médicaments ont probablement gommé tous les signes extérieurs de la folie mais que, cependant, si vous me côtoyez plus souvent et si vous preniez le temps de gratter sous l'écorce, vous vous rendriez compte que ces propos délirants sont bien présents comme autant de voix dans ma conscience, que le Christ se déchire nu dans mon cortex et que ma camisole, si elle n'est que chimique, n'est pas plus confortable, car elle a une flopée d'effets indésirables qui vont de la rétention urinaire aux propos bégayés en passant par une fatigue musculaire intense et, en ce qui me concerne une très précoce tachycardie. »

Extrait du livre «Dialogue avec moi-même » de Polo Tonka

I. La schizophrénie

La schizophrénie¹ est une maladie psychiatrique complexe et grave, pour laquelle il n'existe pas de traitement curatif. Cette maladie touche environ 1% de la population mondiale, dont 600 000 personnes en France. Les symptômes apparaissent typiquement pendant l'adolescence ou au début de l'âge adulte, ils sont progressifs et souvent irréversibles. La maladie est relativement précoce et généralement chronique. Elle se caractérise par une morbidité importante (un patient sur quatre fera au moins une tentative de suicide) et les patients, souvent inaptes au travail, nécessitent de longs séjours hospitaliers. D'un point de vue économique, tous ces éléments impliquent un coût social très élevé. Malgré les prises en charge médicamenteuses et psychosociales, seul un tiers des patients connaît une rémission durable.

Tant que les facteurs déclenchants ne seront pas connus et tant que les traitements ne seront pas efficaces contre la majorité des symptômes, la schizophrénie restera un domaine d'intérêt pour les chercheurs.

I.1. Les symptômes

Les symptômes de la schizophrénie peuvent être très variables mais les cliniciens les ont classés en trois groupes principaux. Les symptômes positifs sont les plus impressionnants, ils se manifestent par la psychose, les hallucinations et les délires, la pensée et le discours désorganisés. Les symptômes négatifs sont caractérisés par le retrait social et l'anhédonie (perte de la capacité à ressentir des émotions positives). Enfin, les difficultés cognitives se traduisent par des problèmes de mémoire, d'attention et une incapacité à travailler. Ces deux dernières familles sont considérées comme les symptômes les plus invalidants.

I.2. Les traitements

La schizophrénie est difficile à traiter en raison de la multiplicité et de la diversité des symptômes. La prise en charge du schizophrène dépend de son profil. Comme mentionné ci-dessus, aucun des traitements actuels ne conduit à la guérison. Ils atténuent néanmoins les symptômes et peuvent conduire à une rémission durable.

Il existe deux types de traitement médicamenteux pour agir sur les symptômes de la schizophrénie : les neuroleptiques de première génération (antipsychotiques typiques) et les neuroleptiques de seconde génération (antipsychotiques atypiques). Les premiers sont efficaces uniquement sur les symptômes positifs (hallucinations et délires). Ils induisent de nombreux effets secondaires indésirables et sont inefficaces sur un tiers des patients. La chlorpromazine (Largactil) est le premier neuroleptique découvert il y a plus de 60 ans par le Français Paul Charpentier (*Figure 1*).

¹ (a) Perez, S. M.; Lodge, D. J. *Drug Des. Devel. Ther.* **2014**, *8*, 887–896. (b) Laruelle, M. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2014**, *14*, 97–102.

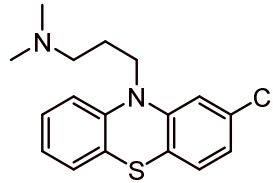


Figure 1. Structure de la chlorpromazine

La deuxième catégorie de neuroleptiques améliore les symptômes positifs sans provoquer d'effets extrapyramidaux (tremblements, rigidité des muscles, dyskinésie tardive, hyperprolactinémie). Bien que les antipsychotiques atypiques (Figure 2) soient légèrement plus efficaces sur les symptômes négatifs et cognitifs, ils impliquent parfois des problèmes métaboliques graves tels qu'une intolérance au glucose. Notons que le squelette d'un grand nombre d'antipsychotiques contient une pipérazine disubstituée. On pourra retrouver ce motif dans la structure de la molécule F17464 à l'origine de la présente étude (cf. Figure 6 p14).

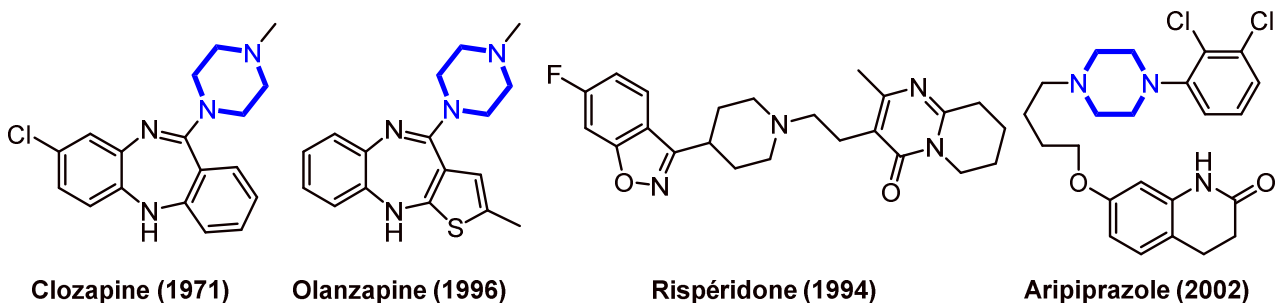


Figure 2. Exemples d'antipsychotiques atypiques

Malgré le développement considérable des antipsychotiques, ces derniers améliorent principalement les effets positifs. Ils restent par ailleurs associés à des effets secondaires débilissants, comme des troubles du mouvement ou des troubles métaboliques. Ceci explique les taux élevés d'interruption des traitements. De nouveaux traitements sont donc nécessaires pour soigner cette maladie dévastatrice. Plusieurs axes de recherche sur les causes de la maladie ont été développés. Des études neuroanatomiques, neurochimiques et génétiques sont actuellement mises en place pour l'identification des cibles thérapeutiques.

I.3. Les causes génétiques et environnementales de la maladie

L'apparition de la maladie repose essentiellement sur des éléments génétiques et environnementaux.

De nombreux travaux ont permis de détecter certains gènes liés à la schizophrénie (genome wide association). Mais l'hétérogénéité de la schizophrénie et le faible effet des variations génétiques ne facilitent pas leur identification formelle. Aucun gène n'a été identifié comme seul responsable. En revanche, plusieurs gènes peuvent augmenter le risque de contracter la maladie.

Certaines mutations ponctuelles et rares pourraient aussi déclencher le développement de la maladie. Elles provoqueraient l'altération des gènes impliqués dans la plasticité neuronale, c'est à dire dans la capacité des neurones à modifier leur activité en fonction de leur environnement pour optimiser le fonctionnement cérébral.

Le poids réel des facteurs biologiques et sociaux est encore mal connu.² Des études suggèrent que des événements pré- et périnataux, comme des complications obstétriques ou encore l'usage régulier de drogues, comme le cannabis ou les stimulants, influencent le développement cérébral et peuvent entraîner un risque de développer une schizophrénie. Au niveau social, le fait d'être né et d'avoir été élevé en milieu urbain, d'être un enfant issu de l'immigration ou encore d'avoir eu une enfance malheureuse (maltraitance physique) semble également jouer un rôle.

Au total, près de 10% de la population serait porteuse de certains facteurs de vulnérabilité. Mais la génétique n'explique pas à elle seule l'origine de la maladie : elle dépend également de l'environnement.

I.4. Les systèmes de neurotransmetteurs

Alors que l'étiologie (étude de l'ensemble des causes) de la maladie reste encore obscure, il existe des preuves importantes dans les processus physiopathologiques menant à la formation de la schizophrénie : des changements dans plusieurs systèmes de neurotransmetteurs ont été observés. Un neurotransmetteur comme son nom l'indique est une molécule chargée de transmettre l'information entre les neurones. Initialement, la dopamine et deux de ses récepteurs spécifiques dans différentes parties du cerveau ont reçu une attention particulière. Par la suite, le glutamate et l'un de ses récepteurs (NMDA, *N*-méthyl-D-aspartate) sont entrés en ligne de compte. Aujourd'hui, d'autres systèmes comme les systèmes GABAergiques, opioïdes, cholinergiques ou sérotoninergiques sont aussi suspectés.

Il a été établi que l'action des antipsychotiques était étroitement liée au blocage des récepteurs de la dopamine dans le cerveau (*Figure 3*).³ Il existe cinq sous-types de récepteurs dopaminergiques qui peuvent être répartis en deux groupes selon leur séquence et leurs similarités pharmacologiques: D1/D5 et D2/D3/D4. Ils appartiennent tous à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Depuis la découverte du récepteur D3 en 1990,⁴ beaucoup de progrès ont été accomplis pour comprendre son rôle physiologique et pour définir les indications possibles des médicaments agissant sur ce récepteur. Aujourd'hui, des études précliniques et génétiques prouvent l'implication du récepteur D3 dans trois domaines pathologiques : l'addiction à la drogue, les troubles du mouvement et la schizophrénie, même si peu de résultats cliniques le confortent.

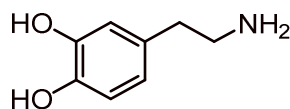


Figure 3. Structure de la dopamine

D'après des tests *in vitro* de 1992 et 1995, il a été observé que tous les antipsychotiques connus jusqu'alors, se liaient avec la même affinité aux récepteurs D2 et D3.⁵ Le blocage des récepteurs D2 implique des effets secondaires extrapyramidaux indésirables (EPS), tandis que l'effet thérapeutique est attribué au blocage des récepteurs D3.⁶ En 2011, une étude TEP (tomographie par émission de positons)

² Stilo, S. A.; Murray, R. M. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2010**, *12*, 305-315.

³ Seeman, P.; Lee, T. *Science* **1975**, *188*, 1217-1219.

⁴ Sokoloff, P.; Giros, B.; Martres, M. P.; Bouthenet, M. L.; Schwartz, J. C. *Nature* **1990**, *347*, 146-151.

⁵ (a) Sokoloff, P.; Andrieux, M.; Besançon, R.; Pilon, C.; Martres, M.-P.; Giros, B.; Schwartz, J.-C. *Eur. J. Pharmacol., Mol. Pharmacol. Sect.* **1992**, *225*, 331-337. (b) Malmberg, A.; Mohell, N. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *274*, 790-797.

⁶ Leriche, L.; Schwartz, J.-C.; Sokoloff, P. *Neuropharmacology* **2003**, *45*, 174-181.

fournit la preuve que des doses thérapeutiquement actives de clozapine et d'halopéridol se lient *in vivo* aux récepteurs D3.⁷ Récemment, Sokoloff *et al.* ont décrit les interactions directes et indirectes des récepteurs D3 avec la signalisation du récepteur NMDA, ainsi que leurs conséquences fonctionnelles et implications thérapeutiques dans la schizophrénie.⁸ Au niveau comportemental, le blocage du récepteur D3 par des antagonistes connus produit des effets similaires à ceux des antipsychotiques : l'hyperactivité et les déficits d'interactions sociales induits par le blocage du récepteur NMDA par MK-801 chez les souris sont alors annihilés.

Toutes ces études montrent que des agents pharmacologiques, modulant sélectivement la fonction du récepteur D3, pourraient être des antipsychotiques efficaces, exempts d'effets secondaires neurologiques. Ainsi, l'intérêt de développer des médicaments sélectifs des récepteurs dopaminergiques D3 est considérable.

II. Cadre de la thèse : projet « Pierre Fabre »

II.1. Dérivés chromone se présentant comme de puissants ligands des récepteurs dopaminergiques D3

En 2009, une demande de brevet a été publiée par les laboratoires Pierre Fabre à propos des dérivés chromone, de leurs procédés de préparation et de leurs applications thérapeutiques.⁹ Sokoloff *et al.* décrivent des molécules se présentant comme de puissants ligands des récepteurs dopaminergiques D3, pour le traitement de troubles neurologiques ou psychiatriques. Ces composés répondent à la formule générale I (Figure 4).

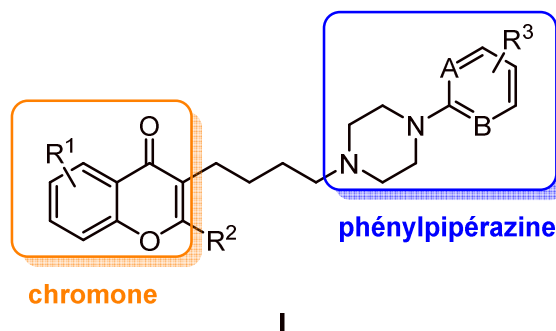


Figure 4. Formule générale I des dérivés chromone développés par les laboratoires Pierre Fabre

L'idée de cette structure provient de différentes études publiées dans la littérature. Par exemple, en 2007, Abagyan *et al.* ont mentionné de nouveaux inhibiteurs constitués de phénylpipérazines chromones, utiles dans la lutte contre la malaria.¹⁰ Aussi, des brevets⁹ font état de flavones (molécule contenant le noyau chromone) ayant des propriétés anticonvulsivantes, analgésiques ou bronchodilatatrices.

⁷ Girgis, R. R.; Xu, X.; Miyake, N.; Easwaramoorthy, B.; Gunn, R. N.; Rabiner, E. A.; Abi-Dargham, A.; Slifstein, M. *Neuropsychopharmacology* **2011**, 36, 887–895.

⁸ Sokoloff, P.; Leriche, L.; Diaz, J.; Louvel, J.; Pumain, R. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2013**, 386, 107–124.

⁹ Sokoloff, P.; Imbert, T.; Leriche, L.; Patoiseau, J.-F.; Rieu, J.-P. FR 2949465 A1, September 1, 2009.

¹⁰ Nicola, G.; Smith, C. A.; Lucumi, E.; Kuo, M. R.; Karagoyozov, L.; Fidock, D. A.; Sacchettini, J. C.; Abagyan, R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2007**, 358, 686–691.

Par ailleurs, certaines phénylpipérazines sont connues comme ligands des récepteurs dopaminergiques D3.¹¹ En 2009, de nouvelles arylpipérazines ont été décrites. Celles-ci possèdent des propriétés de modulation des récepteurs dopaminergiques et sérotoniques, utiles pour le traitement des désordres neuropsychiatriques comme la schizophrénie.¹¹ L'une de ces nouvelles structures est constituée d'une arylpipérazine reliée à un fragment aromatique par un bras carboxamide aliphatique (*Figure 5*). Cette molécule montre des propriétés pharmacologiques uniques, dont une très grande affinité pour les récepteurs de la dopamine D3. Des tests sur des composés de structure similaire montrent que comparativement à une fonction éther, la fonction amide diminue considérablement l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et permet une très grande sélectivité pour les récepteurs dopaminergiques D3.

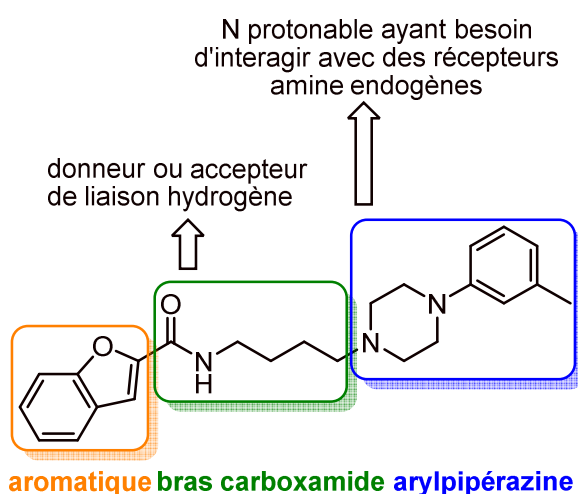


Figure 5. Exemple de molécules possédant une très grande affinité pour les récepteurs D3 de la dopamine

Bien que les dérivés chromone de formule générale I, développés par les laboratoires Pierre Fabre, ne possèdent pas d'enchaînement carboxamide, ceux-ci se présentent de manière inattendue comme de puissants ligands des récepteurs dopaminergiques D3.

Il est intéressant de noter que depuis la demande de brevet de 2009 des laboratoires Pierre Fabre, la structure du récepteur dopaminergique D3 complexé à un antagoniste sélectif des récepteurs D2 et D3 a été résolue.¹² Elle met en évidence une différence entre les récepteurs D2 et D3, apportant ainsi une aide précieuse pour l'élaboration d'agents sélectifs des récepteurs D3.

II.2. Projet des laboratoires Pierre Fabre

II.2.1. Cadre du projet

Dans ce contexte, les chercheurs des laboratoires Pierre Fabre ont mis au point la synthèse d'une molécule présentant une très bonne sélectivité pour les récepteurs dopaminergiques D3. La structure de cette molécule appelée F17464 (*Figure 6*) est basée sur la formule générale I présentée plus tôt. Elle est

¹¹ Butini, S.; Gemma, S.; Campiani, G.; Franceschini, S.; Trotta, F.; Borriello, M.; Ceres, N.; Ros, S.; Coccone, S. S.; Bernetti, M.; De Angelis, M.; Brindisi, M.; Nacci, V.; Fiorini, I.; Novellino, E.; Cagnotto, A.; Mennini, T.; Sandager-Nielsen, K.; Andreasen, J. T.; Scheel-Kruger, J.; Mikkelsen, J. D.; Fattorusso, C. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 151–169.

¹² Ellwood, M. J.; Wille, M.; Maher, W. *Science* **2010**, 330, 1088–1091.

composée d'une partie hétéroaryle représentée par une chromone substituée en position 3, d'un bras espaceur de quatre méthylènes et d'une arylpipérazine.

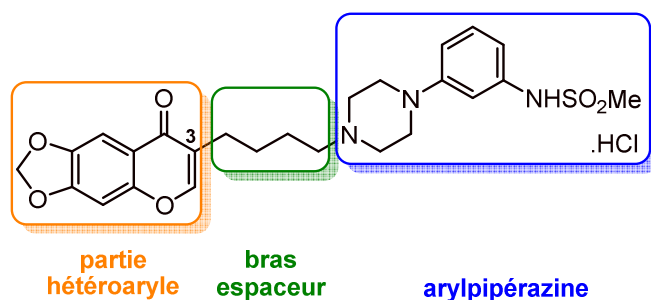
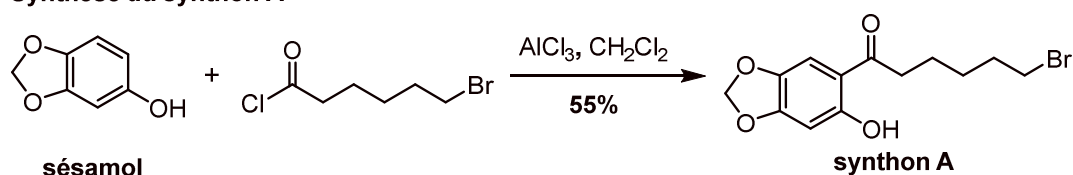


Figure 6. Structure de la molécule F17464

La synthèse du composé F17464 proposée par les laboratoires Pierre Fabre est convergente puis linéaire et a été effectuée en cinq étapes (Schéma 1).

Synthèse du synthon A



Synthèse convergente puis linéaire

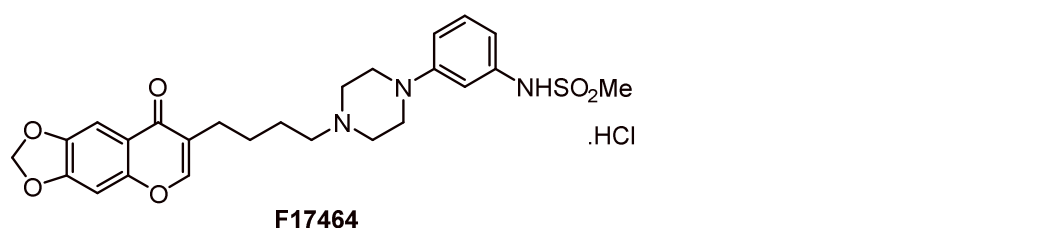
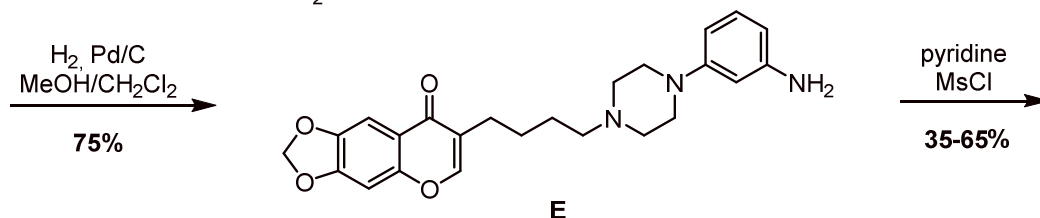
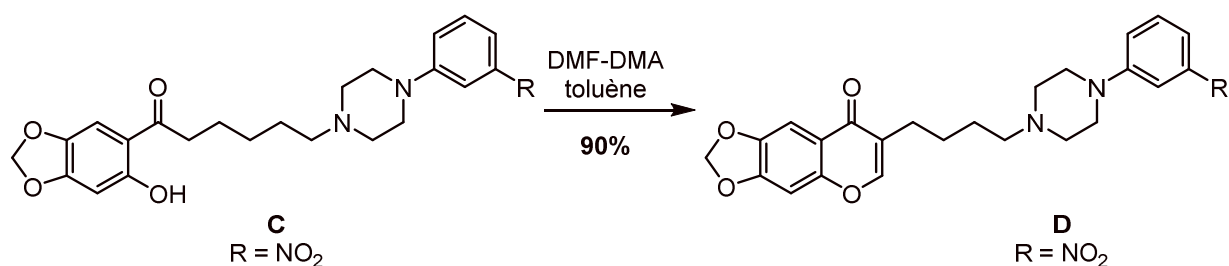
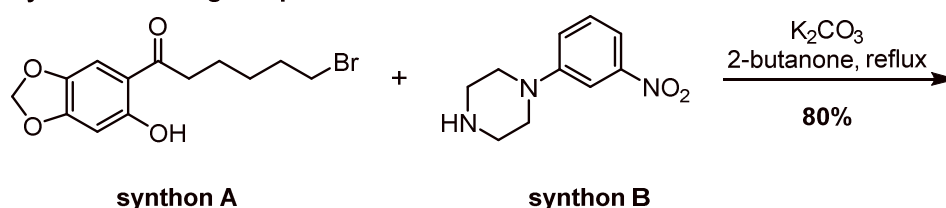


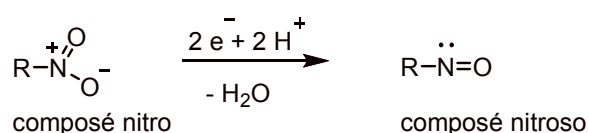
Schéma 1. Synthèse convergente puis linéaire du composé F17464 proposée par les laboratoires Pierre Fabre

Dans un premier temps, le synthon **A** est synthétisé avec 55% de rendement, à partir du sésamol commercial et du chlorure de 6-bromohexanoyle, en présence de chlorure d'aluminium. Il réagit ensuite avec la 3-nitrophénylpipérazine (synthon **B**), en présence de carbonate de potassium dans la 2-butanone, à reflux. L'intermédiaire de synthèse **C** est alors formé avec un bon rendement de 80%. Le motif chromone est ensuite préparé à l'aide de *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal (DMF-DMA). L'intermédiaire **D** comportant l'hétéroaryle, le bras espaceur et l'arylpipérazine est formé avec 90% de rendement. Les deux dernières étapes permettent de transformer le groupement nitro en groupement mésylate à l'issue d'une réduction puis d'une mésylation.

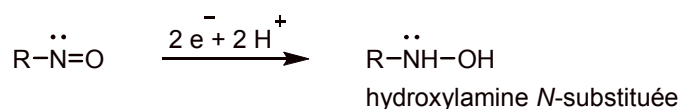
Le rendement global de la synthèse du produit F17464 est relativement faible (12%). De plus, dans un contexte industriel, cette synthèse n'est pas avantageuse. Pour des raisons de sécurité, la présence du groupement nitro sur trois étapes est un inconvénient majeur. En effet, ce groupement explosophore confère des propriétés explosives aux composés organiques sur lesquels il se trouve. D'autre part, sa réduction en amine peut générer la formation de fonctions hydroxylamine et/ou nitroso (*Schéma 2*). Ces impuretés potentielles présentent un risque génotoxique très élevé, qui est également présent dans la dernière étape de mésylation. En effet, en 2007, l'agence européenne des médicaments a suspendu l'autorisation de commercialiser le Viracept (nelfinavir mésylate), un antiviral produit par l'entreprise Roche, en raison de taux élevés de méthanesulfonate d'éthyle (EMS) dans le médicament.¹³ Cette impureté est reconnue comme mutagène, tératogène et présumée cancérigène. Les autorités sont d'ailleurs, depuis cet événement, très attentives aux esters sulfoniques.

A ces questions de sécurité et de toxicité, s'ajoutent des problèmes de solubilité. A partir du moment où la 3-nitrophénylpipérazine est disubstituée, les solubilités des différents intermédiaires sont faibles et décroissent. Par exemple, à partir du composé **E**, le produit n'est plus soluble dans les solvants organiques (dans des volumes compatibles avec une utilisation industrielle) et ceci complique grandement les étapes de purification. D'ailleurs, les rendements de la dernière étape ne sont pas reproductibles.

Réduction du groupement nitro



Addition réductive de deux atomes d'hydrogène



Nouvelle réduction et élimination d'eau

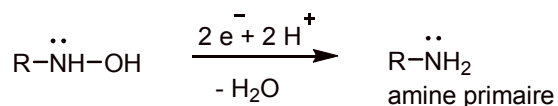


Schéma 2. Mécanisme de réduction du groupement nitro

¹³ (a) Elder, D. P.; Delaney, E. J.; Teasdale, A.; Eyley, S. C.; Reif, V.; Jacq, K.; Facchine, K. L.; Oestrich, R. S.; Sandra, P.; David, F. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99*, 2948–2961. (b) Teasdale, A.; Delaney, E. J.; Eyley, S. C.; Jacq, K.; Taylor-Worth, K.; Lipczynski, A.; Hoffmann, W.; Reif, V.; Elder, D. P.; Facchine, K. L.; Golec, S.; Oestrich, R. S.; Sandra, P.; David, F. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 999–1007.

II.2.2. Objectif du projet

Après avoir établi la liste des inconvénients de leur synthèse, les laboratoires Pierre Fabre nous ont proposé de développer d'autres stratégies, afin d'obtenir un meilleur rendement global de synthèse du composé F17464.

L'objectif principal du projet est donc d'améliorer le rendement global tout en considérant les problèmes de solubilité de la pipérazine disubstituée et en respectant les différentes contraintes industrielles sus-citées.

Trois stratégies ont été abordées. Dans le chapitre I, la mise en place d'une synthèse convergente dont l'étape clé est une métathèse croisée sera décrite (équipe d'Alain Wagner). Le chapitre II sera focalisé sur une synthèse également convergente, composée d'un couplage de Sonogashira (équipe de Jean Suffert). Enfin le chapitre III, fera état d'une nouvelle méthodologie d'alkylation des chromones (équipe de Jean Suffert).

Chapitre I. Métathèse croisée

I. Métathèse croisée : étape clé de la synthèse du composé F17464

I.1. Stratégie de synthèse du composé F17464

La première stratégie proposée par le Dr Rachid Baati est une synthèse convergente, basée sur une réaction de métathèse croisée (*Schéma 3*). D'un point de vue rétrosynthétique, le composé F17464 pourrait être préparé à partir de deux fragments éthyléniques. Le premier serait un dérivé chromone portant une chaîne carbonée allylique en position 3 (composé **5**) et le deuxième correspondrait à une arylpipérazine allylique (composé **6**). Ces deux molécules pourraient alors être assemblées à l'issue d'une métathèse croisée, formant ainsi un nouvel intermédiaire réactionnel éthylénique. Sa double liaison pourrait ensuite être réduite par hydrogénation.

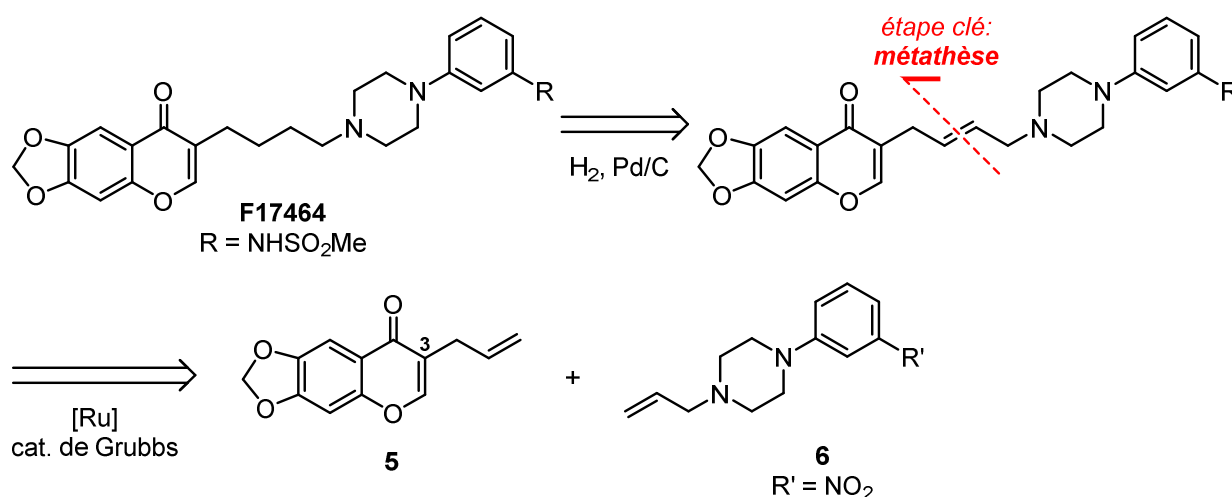


Schéma 3. Stratégie de synthèse basée sur la métathèse croisée

I.2. Considérations bibliographiques

La métathèse d'oléfines est l'un des outils les plus puissants pour la formation des doubles liaisons carbone-carbone. Elle respecte le concept d'économie d'atomes et permet la préparation d'un grand nombre de composés des plus sophistiqués. Les applications de cette réaction sont très variées grâce à la tolérance de catalyseurs bien définis envers une grande diversité de groupes fonctionnels. Les catalyseurs utilisés pour cette réaction sont à base de ruthénium [Ru], de molybdène [Mo], de tungstène [W] ou encore de titane [Ti]. En 2005, trois chimistes, Chauvin, Schrock et Grubbs ont reçu le prix Nobel pour leur contribution au développement des réactions de métathèse en synthèse organique.

Par définition, la métathèse d'oléfines désigne une réaction entre deux doubles liaisons qui sont rompues et réarrangées pour former deux nouvelles oléfines. Depuis son invention en 1955 par Anderson et Merckling,¹⁴ d'autres types de métathèse ne répondant pas à cette définition sont apparus : la métathèse croisée ène-yne et la métathèse croisée d'alcyne. Ces méthodes ne seront pas discutées dans cette section.

¹⁴ Anderson, A.W.; Merckling, N.G. US 2721189 A, October 18, 1955.

La métathèse d'oléfines constitue une famille de cinq réactions différentes (Schéma 4) : la métathèse de fermeture de cycle (ring-closing metathesis : RCM), la métathèse d'ouverture de cycle (ring-opening metathesis : ROM), la métathèse de diène acyclique (acyclic diene metathesis : ADMET), la polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (ROM polymerization : ROMP) et la métathèse croisée (cross metathesis : CM).

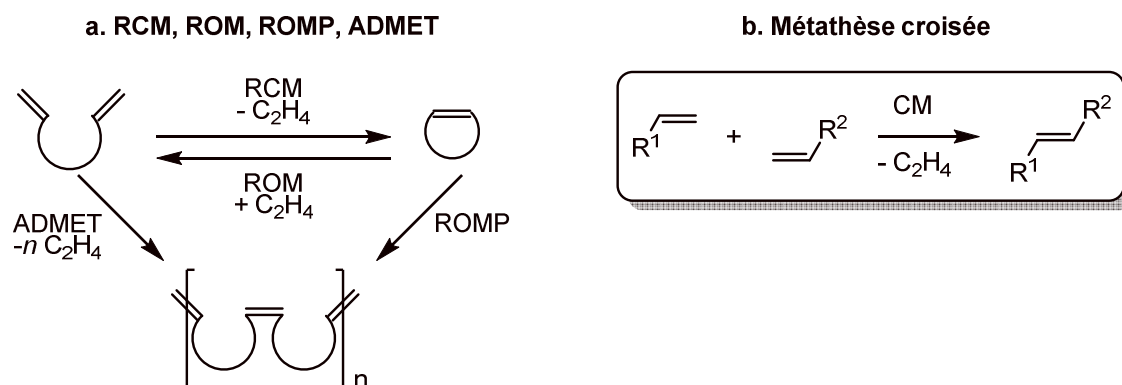


Schéma 4. Les différents types de métathèse d'oléfines

I.2.1. La métathèse croisée : mécanisme

La métathèse croisée est une réaction intermoléculaire, pendant laquelle un métal de transition est utilisé pour catalyser l'échange de groupes alkylidènes sur deux alcènes indépendants et ainsi former une nouvelle oléfine, différemment substituée. De manière générale, le mécanisme proposé par Chauvin implique une alternance de cycloadditions et cycloréversions [2+2] entre des oléfines et un alkylidène métallique, générant ainsi des metallacyclobutanes intermédiaires (Schéma 5). Le choix de l'oléfine se fixant initialement au catalyseur dépend d'un certain nombre de paramètres liés aux propriétés stériques et électroniques de l'alcène.

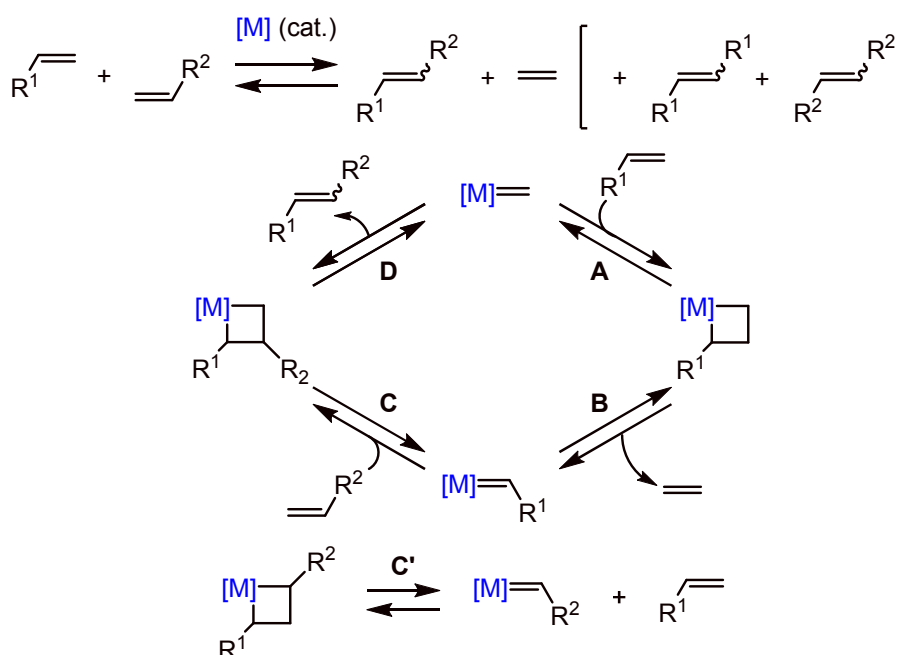


Schéma 5. Mécanisme de la métathèse croisée

Les étapes clés du cycle catalytique sont les suivantes. La métathèse croisée est initiée par la coordination d'un des deux substrats éthyléniques au catalyseur (complexe carbène-métal de transition) pour former le métallacyclobutane (étape **A**). Celui-ci est ensuite fragmenté pour donner un nouvel alkylidène métallique et une oléfine volatile (étape **B**). Le second substrat interagit alors avec le nouvel alkylidène métallique pour mener au nouveau métallacyclobutane (étape **C**). D'après une étude publiée en 2000, la formation du métallacycle de l'étape **C'** est défavorisée.¹⁵ La rupture des liaisons du métallacycle favorisé conduit alors à une nouvelle oléfine disubstituée contenant les substituants R^1 et R^2 (étape **D**). Le carbène métallique de départ est régénéré simultanément. Toutes les étapes sont réversibles et la libération de l'oléfine volatile est la force motrice de la réaction.

Il est important de noter que certaines réactions de métathèse peuvent former des produits portant les mêmes substituants par homodimérisation (voir partie **I.2.3**).

I.2.2. Les catalyseurs de métathèse

De nombreux catalyseurs de métathèse existent mais peu sont utilisés régulièrement. Les catalyseurs les plus réactifs sont à base de molybdène. Le catalyseur de Schrock est l'un des premiers à avoir été développé et possède un large potentiel synthétique (Figure 7). En général, les catalyseurs de Schrock impliquent des temps de réaction plus courts ainsi que des meilleurs rendements comparativement aux catalyseurs au ruthénium. Cependant, leur sensibilité à l'air et à l'humidité limite les applications en milieu industriel.

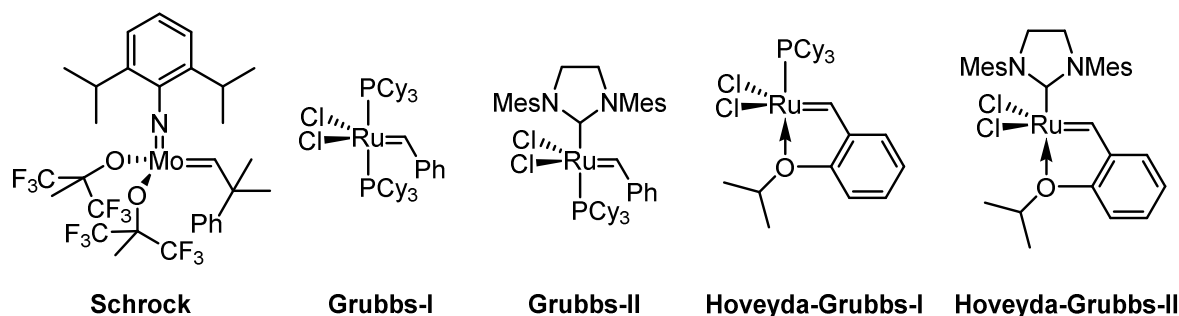


Figure 7. Catalyseurs de métathèse les plus courants

Les catalyseurs de métathèse les plus courants sont les catalyseurs de Grubbs et d'Hoveyda-Grubbs, de première et seconde génération. Tous sont à base de ruthénium et sont stables à l'oxygène de l'air et à l'humidité.

La première génération de Grubbs possède deux ligands phosphine. Le catalyseur est commercial et peu coûteux, sa stabilité thermique est suffisante pour un grand nombre de réactions organiques. Sa réactivité est néanmoins relativement lente dans les métathèses croisées de triméthylsilanes allyliques. Des études mécanistiques ont montré que l'étape lente de la catalyse faisait intervenir la dissociation d'une phosphine. De ce fait, Grubbs a développé la seconde génération en remplaçant un des ligands phosphine par un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) d'Arduengo. Ceci a permis l'accélération de la dissociation et donc une plus grande efficacité des catalyseurs dans les réactions de métathèse. De plus, ce ligand apporte une meilleure stabilité thermique au catalyseur.

¹⁵ Pietraszuk, C.; Marciniak, B.; Fischer, H. *Organometallics* **2000**, 19, 913–917.

Hoveyda, quant à lui, a reporté le premier catalyseur recyclable, au ruthénium (**Hoveyda-Grubbs-I**). Il peut être purifié avec de très bons rendements par chromatographie sur colonne et peut être réutilisé. Ce complexe au ruthénium est similaire au catalyseur de **Grubbs-I**, mais un des ligands phosphine est remplacé par un atome d'oxygène d'une fonction éther liée au benzylidène. Dans la deuxième génération, tout comme Grubbs, Hoveyda remplace le ligand phosphine par un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) d'Arduengo. Ce catalyseur est souvent très efficace dans les réactions de métathèse croisée. L'origine de son efficacité est expliquée par l'absence de ligand phosphine.¹⁶ Ceci empêche la réassociation du ligand phosphine, habituellement libéré, sur le complexe au ruthénium actif (*Schéma 6*). Si cette réaction parasite avait lieu, le nouveau complexe au ruthénium ne serait apparemment pas capable d'entrer à nouveau dans le cycle catalytique.

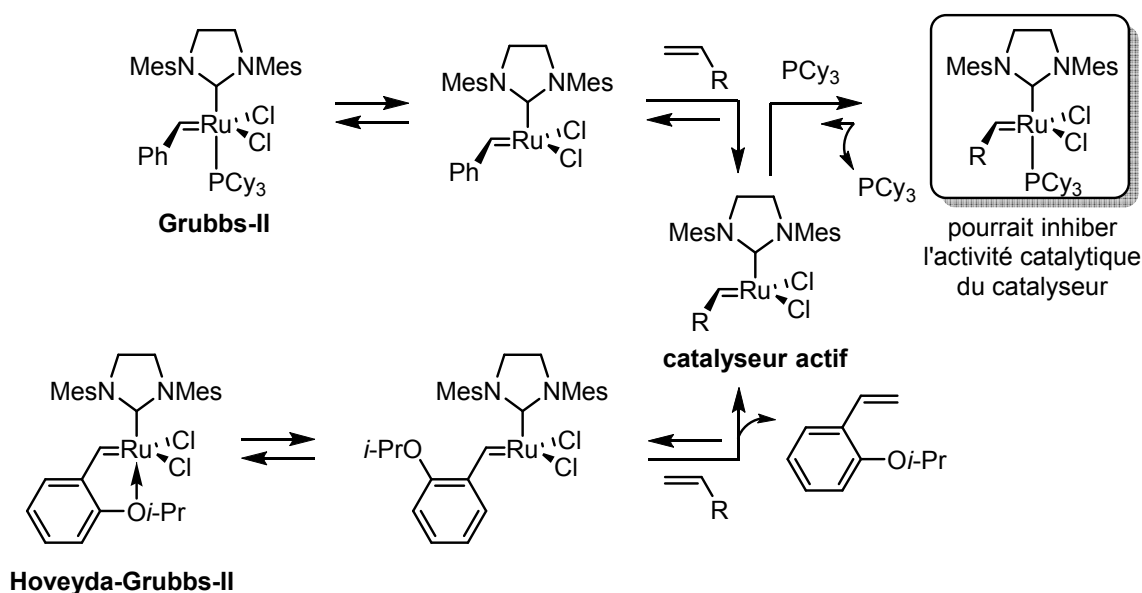


Schéma 6. Particularité du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs-II

De manière générale, les catalyseurs constitués de ligands phosphine se coordinent à l'alcène seulement après la dissociation d'une phosphine (*Schéma 6*). L'activité catalytique est directement liée à la capacité de la phosphine à donner des électrons : les ligands phosphine σ donneurs stabilisent le métallacyclobutane intermédiaire. Par ailleurs, l'activité catalytique est plus faible lorsque le catalyseur porte un ligand halogène large et très électrodonneur ($I < Br < Cl$). Enfin, l'activité catalytique dépend de la nature de l'alkylidène et de la vitesse de décomposition du catalyseur.

La commercialisation de nombreux catalyseurs a permis d'importantes avancées en métathèse croisée et surtout la réalisation des réactions dans des conditions douces.

I.2.3. Types d'oléfines impliquées dans la métathèse croisée

La métathèse croisée d'oléfines peut former jusqu'à quatre produits selon le profil des substrats (*cf. Schéma 5 p20*). En 2003, Grubbs *et al.* publient une revue importante sur la classification des oléfines.¹⁷ Celles-ci sont rangées dans quatre catégories selon leur capacité relative à s'homodimériser (*Tableau 1*). De

¹⁶ Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 8–23.

¹⁷ Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360–11370.

plus, suivant les oléfines engagées dans la réaction, différents catalyseurs sont reportés.

Les alcools allyliques primaires sont par exemple considérés comme des oléfines de type I et subissent très rapidement l'homodimérisation (*Tableau 1*). L'homodimère qui en résulte réagit ensuite très rapidement dans un processus de métathèse secondaire. Les alcènes de type II, quant à eux, s'homodimérisent lentement tandis que ceux qui appartiennent au type III ne s'homodimérisent pas. Les homodimères formés pour les oléfines de type II sont consommés lentement dans un autre processus de métathèse. Finalement, les oléfines de type IV restent inertes ; celles qui désactivent la métathèse n'ont pas été prises en compte.

Type d'oléfines	Propriétés	Exemples
I	homodimérisation rapide	alcènes terminaux, silanes allyliques, alcools allyliques primaires, etc.
II	homodimérisation lente	alcools allyliques secondaires, etc.
III	pas d'homodimérisation	alcools allyliques tertiaires, amines allyliques tertiaires, etc.
IV	oléfines spectatrices, inertes dans une métathèse croisée	amines allyliques tertiaires (protégées), oléfines 1,1-disubstituées, etc.

Tableau 1. Classification des substrats éthyléniques en quatre types

Notons que les exemples cités dans le tableau ne sont qu'un échantillon des possibilités. De plus, depuis 2003, de nombreux progrès ne respectant plus cette classification ont été réalisés mais elle reste un point de départ pour l'optimisation des réactions.

Aussi, ce modèle peut être utilisé pour prédire la sélectivité des métathèses croisées en termes de sélectivité de produits (produits de métathèse croisée, homodimères), de régiosélectivité et de chimiosélectivité. Par exemple, la métathèse croisée n'est pas sélective entre deux oléfines de même type mais elle l'est lorsque la réaction a lieu entre deux substrats de types différents (hors type IV). Ces règles établies à partir de données expérimentales sont empiriques puisque la réactivité des oléfines est une combinaison de facteurs stériques et électroniques.

II. Résultats de la stratégie

II.1. Synthèse du fragment chromone 5

II.1.1. Synthèse générale du fragment chromone

Le fragment chromone est synthétisé en trois étapes (*Schéma 7*). L'acide 4-pentanoïque est tout d'abord transformé en chlorure d'acide **1** à l'aide du chlorure d'oxalyle avec 99% de rendement. La deuxième étape consiste en une acylation de Friedel-Crafts sur le sésamol pour former le composé **2** en mélange avec un produit secondaire **3** (*Figure 8*). Cette réaction est particulièrement délicate en raison de l'estérification parasite de la fonction alcool du sésamol.¹⁸ Finalement, le rendement correspondant au

¹⁸ Musso, L.; Dallavalle, S.; Merlini, L.; Farina, G. *Chem. Biodiversity* **2010**, 7, 887–897.

produit désiré **2** s'élève à 43% (rendement calculé par RMN ^1H). Seulement, les deux produits n'étant pas séparables par chromatographie sur gel de silice, la recrystallisation du produit dans un mélange éther diéthylique/hexane ne conduit qu'à 11% de rendement isolé.

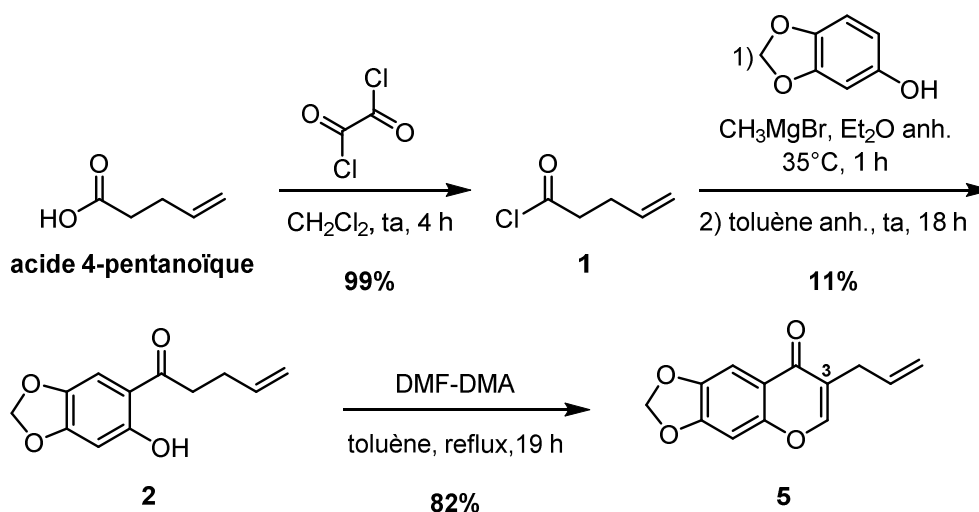


Schéma 7. Synthèse du fragment chromone en trois étapes

La difficulté de cette réaction est d'autant plus marquée lorsqu'elle est effectuée sur 10 grammes de substrat. Dans ce cas, un troisième composé est observé : celui-ci semble correspondre au produit **4** provenant de l'acylation de Friedel-Crafts et de l'estérification simultanée (Figure 8). Finalement, le produit **2** est cyclisé en présence de *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal (DMF-DMA) pour former le dérivé chromone **5**, substitué en position **3** par une chaîne carbonée allylique.

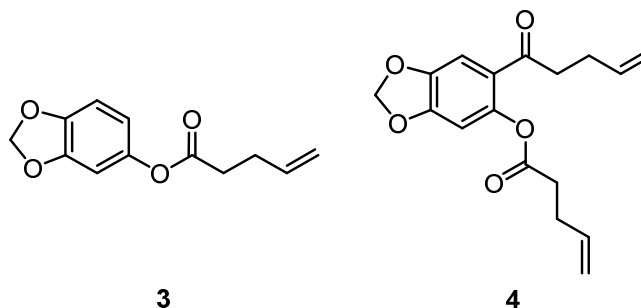


Figure 8. Produits secondaires de la réaction de Friedel-Crafts sur le sésamol

II.1.2. Optimisation de la réaction de Friedel-Crafts

- Autres conditions réactionnelles

D'autres conditions réactionnelles ont été testées pour l'acylation de Friedel-Crafts. Le bromure d'éthylmagnésium est remplacé par le chlorure d'aluminium (*Tableau 2*).¹⁹ Même à 0°C, cet acide de Lewis (*Tableau 2, entrées 2 et 3*) favorise la formation de l'ester **3** non désiré et les rendements RMN sont encore plus faibles que le premier essai avec le bromure d'éthylmagnésium. Notons que le milieu réactionnel n'évolue plus après 3 heures d'agitation.

¹⁹ Gross, P. J.; Bräse, S. *Chem. - Eur. J.* **2010**, 16, 12660–12667.

Entrée	Acide de Lewis (éq)	Conditions réactionnelles	2 [%] (RMN ¹ H)	3 [%] (RMN ¹ H)
1	CH ₃ MgBr (1,5)	Et ₂ O, 35°C, 1 h Puis toluène, ta, 18 h	43	31
2	AlCl ₃ (1,4)	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 h Puis ta, 18 h	8	19
3	AlCl ₃ (1,4)	CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 1 h Puis ta, 3 h	10	20

Tableau 2. Acylation de Friedel-Crafts du sésamol

- Amélioration de la séparation des produits 2 et 3

Pour tenter d'améliorer la séparation des produits 2 et 3, le phénylester non désiré 3 est hydrolysé. Dans un premier temps, le mélange des deux produits est mis en présence de soude et d'un catalyseur de transfert de phase dans du dichlorométhane.²⁰ Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 8 heures mais aucune réaction n'est observée. La deuxième tentative a lieu dans un mélange méthanol/eau (1:1), toujours en présence de soude (Schéma 8). 100% du phénylester 3 a été transformé en sésamol, permettant ainsi d'isoler le composé 2.

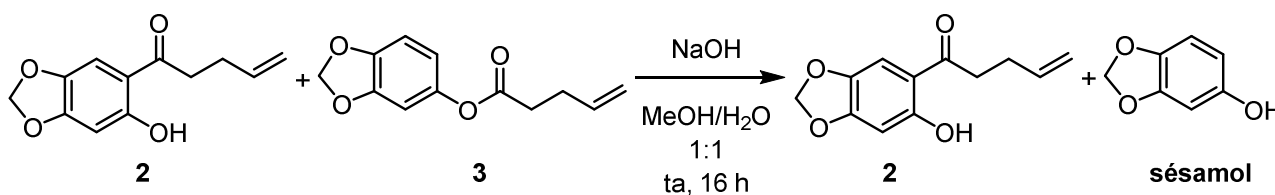


Schéma 8. Hydrolyse du phénylester en sésamol

- Optimisation de la recristallisation

Toujours dans le but d'améliorer la purification du composé 2, la recristallisation est optimisée dans l'heptane : 80% du produit 2 issu du mélange est isolé pour donner un solide.

II.1.3. Réarrangement de Fries

Dans le but d'augmenter le rendement calculé du produit 2 (43%), une alternative à l'acylation de Friedel-Crafts a été proposée en deux étapes. L'idée est de synthétiser exclusivement l'ester 3 à partir du sésamol, puis de le transformer en produit 2 par un réarrangement de Fries (Schéma 9).

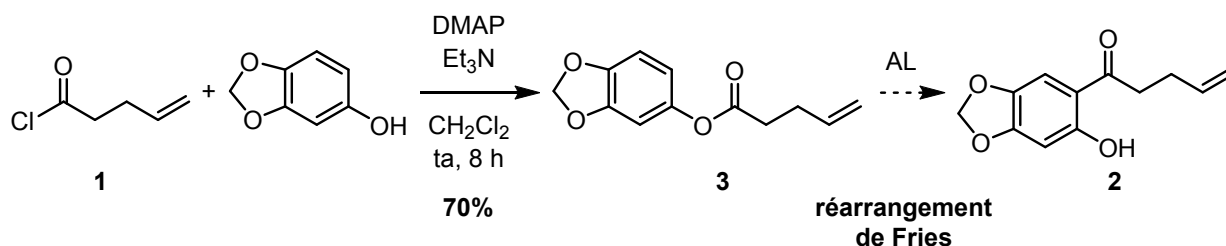


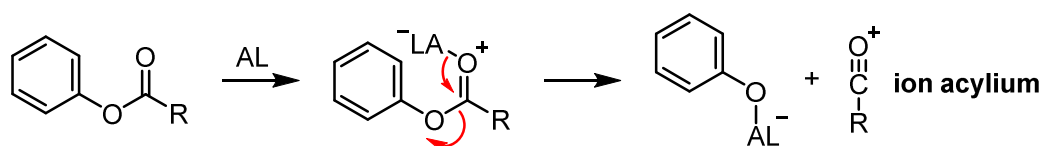
Schéma 9. Alternative à l'acylation de Friedel - Crafts

²⁰ Borzatta, V.; Piccolo, O.; Capparella, E.; Poluzzi, E. WO 2004092106 A2, October 28, 2004.

Le réarrangement de Fries permet la formation d'une arylcétone portant un groupement hydroxy en ortho ou en para, à partir d'un phénylester. La réaction est réalisée en présence d'un excès d'acide de Brønsted ou de Lewis, tel qu' AlCl_3 , TiCl_4 , etc. L'excès de catalyseur est d'autant plus préconisé avec les acides de Lewis qu'ils forment des complexes avec les substrats et les produits.

Le réarrangement procède via des intermédiaires ioniques mais le mécanisme exact reste encore incertain (inter- ou intramoléculaire). D'après le mécanisme proposé, l'ester se coordine à l'acide de Lewis, puis se réarrange pour former un ion acylium électrophile (Schéma 10a.). Dans un deuxième temps, a lieu une substitution électrophile aromatique (S_EAr) en ortho et/ou para du phénolate (Schéma 10b.). Enfin, le composé est réaromatisé puis hydrolysé pour générer les deux hydroxy arylcétones.

a. Réarrangement et formation d'un ion acylium



b. S_EAr , réaromatisation et hydrolyse

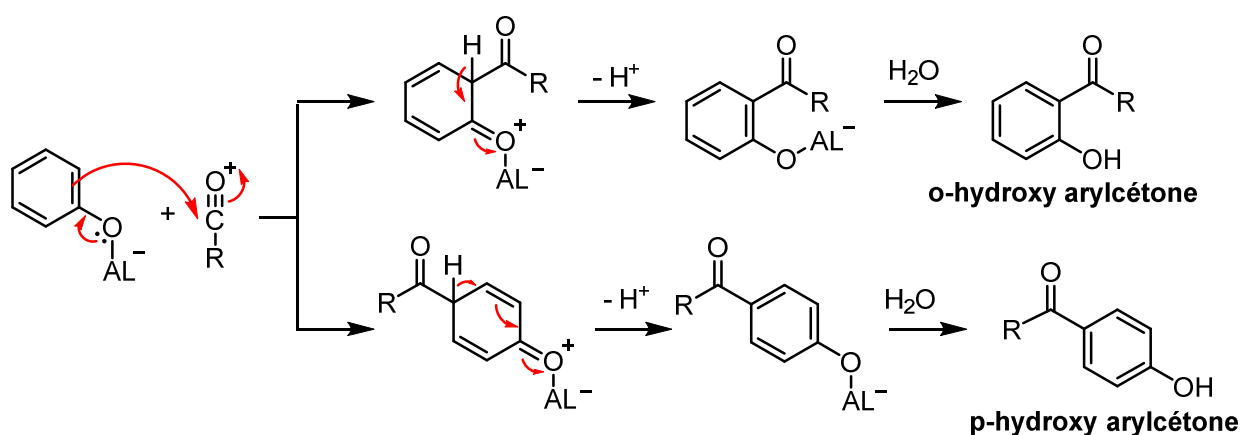


Schéma 10. Mécanisme proposé pour le réarrangement de Fries

Trois essais de réarrangement de Fries ont été tentés avec trois acides de Lewis couramment utilisés dans ce genre de réaction (Tableau 3).²¹ Seul un mélange complexe de produits non identifiés et de la dégradation sont observés. Aucune de ces trois tentatives d'optimisation n'a permis l'obtention du produit désiré **2**.

Entrée	Acide de Lewis	Conditions réactionnelles	Résultats
1	TiCl_4 (8 éq)	CH_3NO_2 , 5°C, 1 h	mélange complexe
2	AlCl_3 (1,2 éq)	CH_3NO_2 , reflux, 1 h	dégradation
3	$\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (3 éq)	acide acétique, ta, 21 h	dégradation

Tableau 3. Essais pour le réarrangement de Fries

²¹ (a) Canela, R.; Bower, W. S. *An. Quim., Ser. C* **1987**, 83, 113-114. (b) Knölker, H.-J.; Bauermeister, M. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2500–2514. (c) Combes, S.; Finet, J.-P.; Siri, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 38–44.

Avant de poursuivre l'optimisation du réarrangement de Fries, nous voulions accéder le plus rapidement possible à la réaction de métathèse. Les essais ont donc été suspendus.

Finalement, bien que le rendement isolé de l'acylation de Friedel - Crafts ait été amélioré, aucune alternative n'a permis d'augmenter le rendement calculé du composé **2** (43%).

II.2. Synthèse du fragment pipérazine 6

Afin de tester la métathèse croisée au plus vite, la 3-nitrophénylpipérazine allylique a été synthétisée en une seule étape, à partir de la 3-nitrophénylpipérazine, avec 84% de rendement (*Schéma 11*).

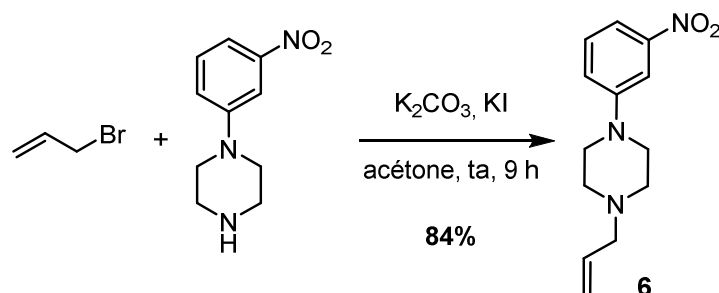


Schéma 11. Préparation de la 3-nitrophénylpipérazine

II.3. Métathèse des fragments chromone et pipérazine

II.3.1. Résultats de la métathèse croisée

D'après la classification de Grubbs publiée en 2003, les oléfines terminales du dérivé chromone **5** et de l'amine tertiaire allylique **6** peuvent être considérées respectivement comme des types I et III, ce qui serait favorable à la réaction de métathèse croisée. Notons que la double liaison appartenant à la cétone α - β insaturée de la chromone n'apparaît pas comme un obstacle à la réaction puisqu'elle correspondrait à un type IV.

Les catalyseurs au molybdène comme celui de Schrock sont connus pour mieux tolérer les substrats contenant des amines tertiaires.²² Cependant, comme décrit précédemment, ces catalyseurs sont plus sensibles à l'oxygène de l'air et à l'humidité. Sachant que le projet se situe dans un contexte industriel, il n'était pas approprié d'utiliser ce type de catalyseur. Finalement, quatre catalyseurs couramment utilisés dans les réactions de métathèse ont été testés : ceux de Grubbs de première et seconde génération ainsi que ceux d'Hoveyda-Grubbs (*Figure 7*). Les conditions réactionnelles choisies sont standard : le dichlorométhane est l'un des solvants les plus utilisés dans la réaction de métathèse et le chauffage à reflux est souvent nécessaire dans ce type de réaction intermoléculaire.²³

Afin d'évaluer la capacité des composés **5** et **6** à s'homodimériser, les produits de départ sont tout d'abord testés séparément dans des conditions réactionnelles de métathèse (*Schémas 12 et 13*). Le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de deuxième génération est alors choisi. Les réactions sont suivies par HPLC.

²² Compain, P. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1829–1846.

²³ (a) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 1900–1923. (b) Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **2003**, 36, 93-105

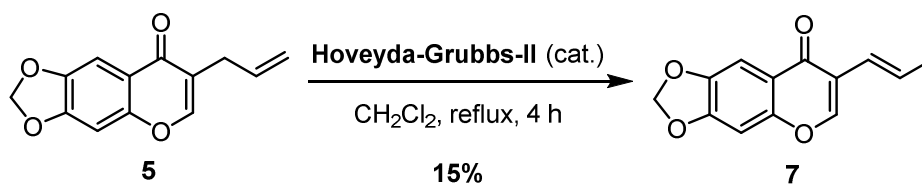
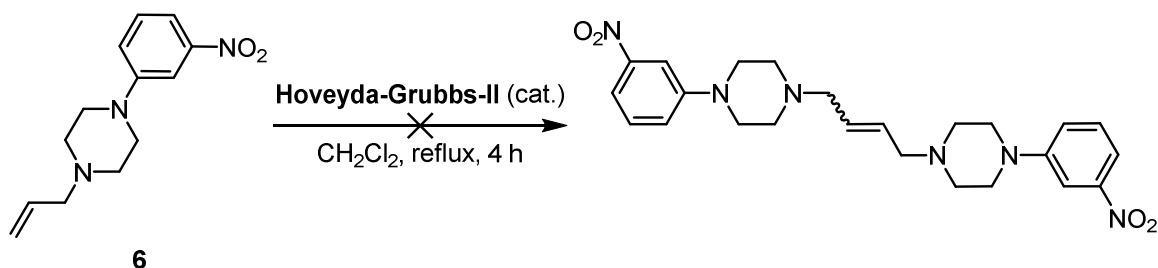


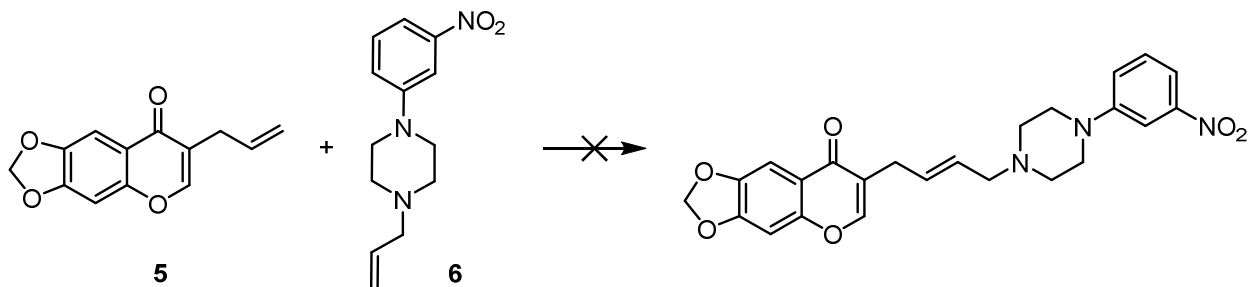
Schéma 12. Isomérisation de la double liaison terminale du fragment chromone

Le dérivé chromone **5** subit une isomérisation au niveau de sa double liaison terminale pour donner 15% de produit **7** après 4 heures d'agitation (Schéma 12). L'isomérisation des oléfines est courante lors de la métathèse croisée. Finalement, aucune décomposition ou homodimérisation des substrats **5** ou **7** n'est remarquée.

Le fragment pipérazine **6** ne s'homodimérise pas non plus (Schéma 13). Aucune autre réaction parasite n'est observée.

Schéma 13. Comportement du composé **6** dans des conditions réactionnelles de métathèse

A l'issue de ces tests d'homodimérisation, les deux synthons **5** et **6** sont engagés ensemble dans des conditions réactionnelles de métathèse croisée (Tableau 4).



Entrée	Catalyseur [mol %]	Conditions	Résultats
1	Hoveyda-Grubbs-II (10)	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 3 h puis 18 h	5, 6 & 7
2	Hoveyda-Grubbs-I (10)	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 6 h	5 & 6
3	Grubbs-II (10)	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 6 h	5 & 6
4	Grubbs-I (10)	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 3 h puis 12 h	5 & 6

Tableau 4. Essais de métathèse croisée entre les composés **5** et **6**

Aucun des quatre catalyseurs au ruthénium n'a permis la synthèse du composé éthylénique désiré. Les produits de départ sont retrouvés intacts à la fin de chaque essai. Lors du premier essai, même après 21

heures de chauffage à reflux, le spectre RMN ^1H du brut réactionnel est très propre : les produits de départ et le produit isomérisé sont facilement repérés.

Les deux oléfines appartenant aux fragments chromone et pipérazine sont restées principalement spectatrices en présence des catalyseurs au ruthénium. Seul le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération induit l'isomérisation de la double liaison terminale du dérivé chromone **5**.

Peu d'essais ont été réalisés mais la structure de nos substrats présente divers inconvénients nous conduisant à l'abandon de cette stratégie. Afin d'expliquer cette absence de résultats positifs, des hypothèses sont proposées dans la partie suivante.

II.3.2. Tentatives d'explication des résultats de la métathèse croisée

- **Problèmes de chélation**

La fonction carbonyle du substrat chromone **5** peut chélater un complexe ruthénium-alkylidène intermédiaire et former un métallacycle stable à six chaînons. Selon les observations de Fürstner et Langemann, si la chélation du carbonyle conduit à un complexe trop stable (structures chélatées cycliques à cinq ou six chaînons), alors le catalyseur est séquestré sous la forme d'un complexe inactif (*Figure 9*).²⁴

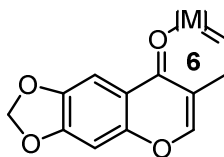


Figure 9. Complexe métallique inactif

De plus, l'un des inconvénients majeurs des substrats azotés est également leur capacité à se coordonner au complexe métal-alkylidène et de ce fait, à inhiber l'activité catalytique lors de la métathèse croisée. Bien qu'il ait été établi que les réactions de métathèse se désactivent en présence d'amine basique, de plus en plus d'exemples de métathèse réalisée à partir de substrats contenant une fonction amine sont publiés. Compain a d'ailleurs publié en 2007 un aperçu de ces réactions, en présentant les différents paramètres pouvant influencer les résultats de la métathèse comme les effets stériques, la basicité de l'amine et la nature du catalyseur.²² Cependant, cette revue concerne principalement les métathèses de fermeture de cycle. De ce fait, quelques exemples de substrats azotés engagés dans une métathèse croisée seront présentés dans la section suivante (voir III.).

- **Problèmes de déprotection des amines allyliques**

Du fait de l'absence de réaction, nous pourrions être tentés de chauffer le milieu réactionnel à haute température. Mais en 2001, une publication révèle les premiers exemples de déprotection d'amines allyliques en présence du catalyseur de Grubbs de première génération (*Schéma 14*).²⁵

La phénylpipérazine est d'ailleurs obtenue avec un bon rendement de 75% à partir de la phénylpipérazine allylique, chauffée à reflux dans le toluène pendant 4,5 heures, en présence de 5 mol %

²⁴ Fürstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* **1997**, 792–803.

²⁵ Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Aly, M. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3781–3784.

de catalyseur de Grubbs (renouvelé toutes les 20 minutes).

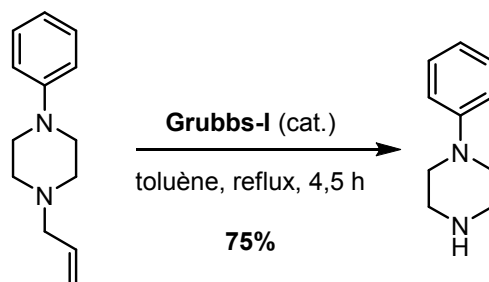


Schéma 14. Déallylation de la phénylpipérazine par le catalyseur de Grubbs-I

Au niveau du mécanisme, les auteurs reportent deux possibilités (Schéma 15). Premièrement, la rupture de la liaison C-N implique une isomérisation de la double liaison, catalysée au ruthénium, pour former une oléfine plus stable, suivie de l'hydrolyse de l'énamine résultante (voie A). Deuxièmement, ils évoquent un processus d'ouverture de cycle d'un métallacyclobutane (voie B).

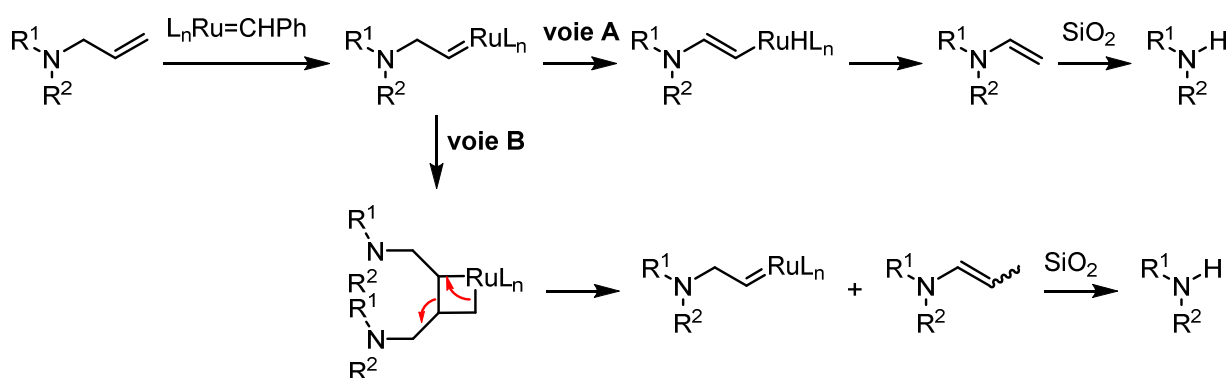


Schéma 15. Mécanismes proposés pour la déallylation des amines

Notons que diverses publications reportent ce phénomène de déallylation des amines même à 40°C dans le dichlorométhane et avec d'autres catalyseurs (voir III.1.3).

III. Les substrats azotés dans la métathèse croisée

La métathèse croisée a été réalisée sur un grand nombre de substrats parmi lesquels, beaucoup contiennent un atome d'azote, souvent lié à une activité biologique. Cette réaction a pu être appliquée aux acides aminés, aux acrylonitriles, aux sucres et aux substrats contenant des carbamates, des amides et d'autres fonctions azotées.

III.1. Les amines protégées

III.1.1. Les carbamates

De nombreux exemples de métathèse croisée existent à partir de substrats portant une amine protégée sous forme de carbamate. En 2003, Compain, Martin *et al.* ont reporté les premiers exemples de

réactions de métathèse croisée de C-glycosides iminosucres.²⁶ En particulier, la métathèse entre l'analogue de la α -1-C-allyl-1-deoxynojirimycin et un dérivé éthylénique énantiopure de l'oxazolidine protégée a permis la formation du produit désiré avec 87% de rendement (*Schéma 16*).

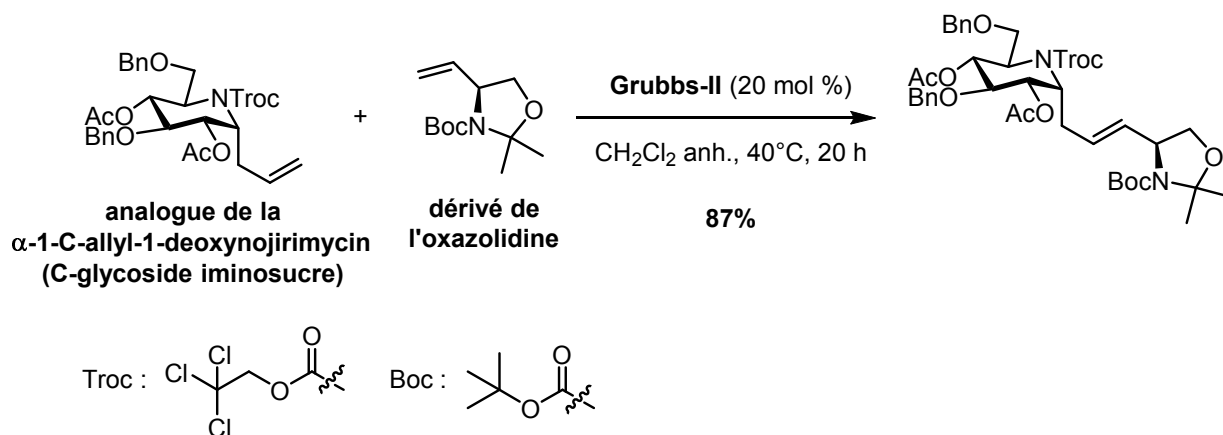


Schéma 16. Métathèse des C-glycosides iminosucres

Ici, les deux fonctions amines sont trisubstituées et protégées sous deux types différents de carbamate.

III.1.2. Les amides

Les amides substitués autres que ceux des liaisons peptidiques sont aussi des substrats très utiles pour la métathèse croisée. En 2012, Nagarapu *et al.* publient une métathèse croisée assistée par un acide de Lewis dans le but de synthétiser de nouveaux châssis moléculaires de la camptothecin (alcaloïde naturel antitumoral) basés sur une structure pyrroloquinolinone glycosidique (*Figure 10*).²⁷

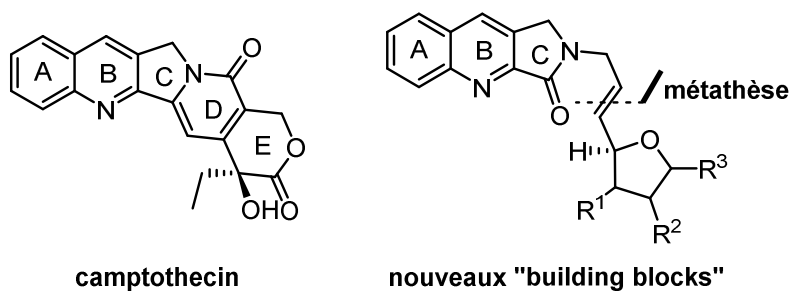
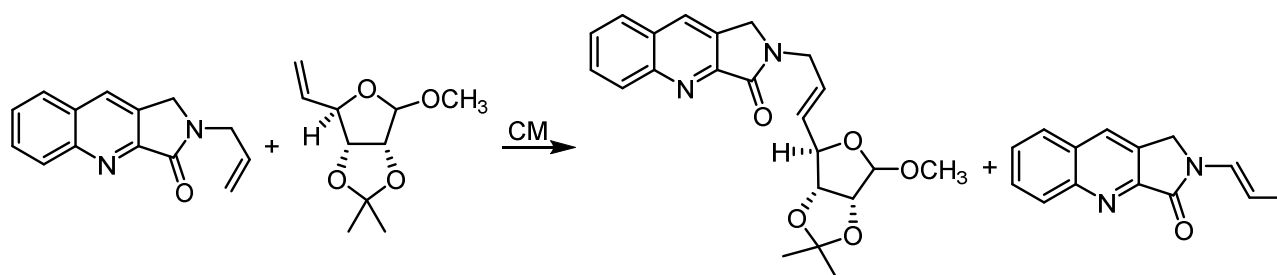


Figure 10. La camptothecin et les nouveaux dérivés pyrroloquinolinone glycosidique

Le premier essai de métathèse entre le lactame allylique et l'oléfine du furanoside a permis l'obtention de 31% de produit issu de la métathèse croisée et 27% de produit issu de l'isomérisation de la double liaison du lactame allylique de départ (*Tableau 5, entrée 1*). Pour éviter la coordination de l'azote au carbène de ruthénium intermédiaire, un acide de Lewis a été introduit. L'ajout de Ti(Oi-Pr)₄ en quantité catalytique a par exemple conduit au produit issu de la métathèse croisée avec un très bon rendement de 86% (*Tableau 5, entrée 2*).

²⁶ Godin, G.; Compain, P.; Martin, O. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3269–3272.

²⁷ Nagarapu, L.; Gaikwad, H. K.; Bantu, R.; Manikonda, S. R.; Ganesh Kumar, C.; Pombala, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 1287–1291.

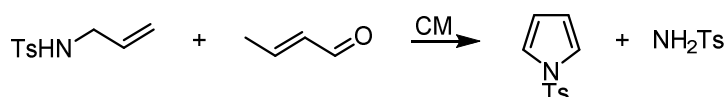


Entrée	Catalyseur [mol %]	Additif [mol %]	Conditions	Produit issu de la métathèse croisée [%]	Substrat amide isomérisé [%]
1	Grubbs-II (10)	/	CH ₂ Cl ₂ 40°C, 18 h	31	27
2	Grubbs-II (10)	Ti(Oi-Pr) ₄ (30)	CH ₂ Cl ₂ 40°C, 18 h	86	/

Tableau 5. Métathèse croisée entre un lactame allylique et l'oléfine du furanoside

III.1.3. *N*-tosyl allylamine

Sur le même principe que l'exemple précédent, Grela *et al.* avaient déjà reporté en 2010 l'utilisation de l'acide de Lewis B(OPh)₃ pour favoriser la métathèse croisée entre une *N*-tosyl allylamine et le crotonaldéhyde (Tableau 6, entrée 2).²⁸ Le motif pyrrole est formé avec 60% de rendement en l'absence de B(OPh)₃ et avec 92% de rendement en sa présence. De plus, le temps de réaction diminue considérablement, passant de 36 heures à 30 minutes. Notons que sans acide de Lewis, la présence d'amine déallylée est constatée (Tableau 6, entrée 1).



Entrée	Catalyseur [mol %]	Additif [mol %]	Conditions	Produit issu de la métathèse croisée [%]	Observations
1	Hoveyda-Grubbs-II (5)	/	toluène 80°C, 36 h	60	présence d'amine déallylée
2	Hoveyda-Grubbs-II (5)	B(OPh) ₃ (10)	toluène 80°C, 30 min	92	/

Tableau 6. Métathèse croisée entre une *N*-tosyl allylamine et le crotonaldéhyde

Cette même réaction de métathèse croisée a été testée dans le dichlorométhane à 40°C, en présence des catalyseurs de Grubbs-I ou II, sans acide de Lewis. Ces essais ont montré la formation d'un produit majoritaire : l'amine déallylée.

²⁸ Shafi, S.; Kędziolek, M.; Grela, K. *Synlett* **2011**, 124–128.

III.2. Les amines non protégées

III.2.1. Amines secondaires

En 2002, Grubbs *et al.* ont engagé une amine allylique secondaire, non protégée dans une réaction de métathèse croisée avec l'acétate de 5-hexényle (Schéma 17).²⁹ C'est en utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération dans le dichlorométhane à reflux que 63% du produit désiré ont été obtenus, sous forme d'isomères d'oléfine trans:cis en proportion 3,3:1.

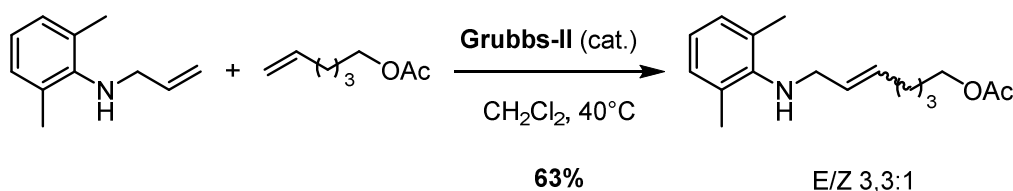


Schéma 17. Métathèse croisée entre une amine allylique secondaire et l'acétate de 5-hexényle

III.2.2. Amines tertiaires

Très peu d'amines tertiaires (hors protection) sont rencontrées dans les réactions de métathèse croisée mais lorsque la réaction fonctionne, les catalyseurs utilisés sont très souvent à base de molybdène. Un exemple complexe de la littérature permet à nouveau de confirmer ces observations. En 2007, Hoveyda *et al.* reportent une réaction domino composée d'une métathèse d'ouverture de cycle asymétrique et d'une métathèse croisée, pour former des pipéridines fonctionnalisées (Schéma 18).³⁰

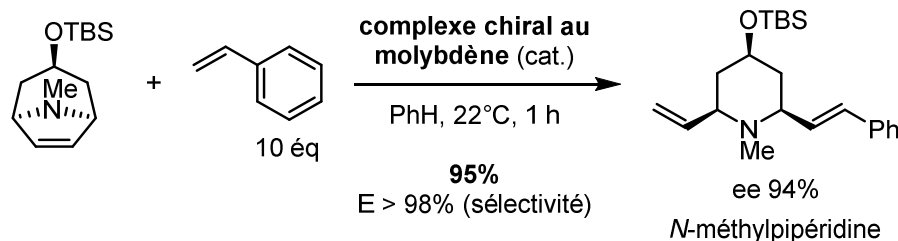


Schéma 18. Formation de N-méthylpipéridine

Lors de l'optimisation de cette réaction, aucun des catalyseurs au ruthénium n'a permis l'obtention du produit. Deux complexes au molybdène ont donné les meilleures conversions. Notons que c'est en ajoutant 10 équivalents de styrène que l'homodimérisation du composé issu de la métathèse d'ouverture de cycle a pu être évitée. Finalement, la réaction domino de métathèses, catalysée au molybdène, entre l'azacyclo et le styrène a conduit à la N-méthylpipéridine fonctionnalisée avec 95% de rendement et une sélectivité pour l'isomère E supérieure à 98%. L'excès énantiomérique du produit est également de 94%.

IV. Conclusion

Les quatre tentatives d'optimisation de métathèse croisée entre le dérivé chromone **5** et la pipérazine

²⁹ Toste, F. D.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 7-10.

³⁰ Cortez, G. A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, 4534-4538.

allylique **6** n'ont pas permis d'obtenir l'intermédiaire désiré pour la synthèse du composé F17464. D'après la littérature, nos substrats de métathèse présentent de nombreux inconvénients. Les deux fragments possèdent des fonctions pouvant chélater le catalyseur au ruthénium et de ce fait, inhiber la réaction de métathèse. De plus, la chromone possède une fonction cétone α - β insaturée qui pourrait ne pas être si spectatrice que le prévoit la classification de Grubbs (voir exemple avec le crotonaldéhyde, **III.1.3**).

Finalement, des essais à plus haute température et en présence d'acide de Lewis pourraient encore être tentés. Mais la réaction parasite de déallylation ainsi que l'extrême rareté, pour ne pas dire l'absence, de réaction de métathèse croisée catalysée au ruthénium faisant intervenir des amines tertiaires non protégées, nous a contraints à changer de stratégie. A ce propos, rappelons que dans un contexte industriel, l'utilisation des complexes au molybdène sensibles à l'air et à l'humidité n'est pas appropriée.

La synthèse du composé F17464 par une étape clé de couplage de Sonogashira fera alors l'objet du chapitre suivant. Le changement d'équipe (Alain Wagner → Jean Suffert) coïncide avec le changement de stratégie.

Chapitre II. Couplage de Sonogashira

I. Couplage de Sonogashira : étape clé de la synthèse du composé F17464

I.1. Stratégie de synthèse du composé F17464

Une nouvelle synthèse convergente basée sur un couplage de Sonogashira a été proposée par l'équipe du Dr Jean Suffert (*Schéma 19*). Le couplage de Sonogashira pourrait permettre l'assemblage de deux synthons, l'un correspondant à une chromone halogénée (**15**), l'autre à une pipérazine homopropargylique (**24**). La triple liaison formée à l'issue du couplage pourrait ensuite subir une hydrogénation sélective pour donner le composé F17464.

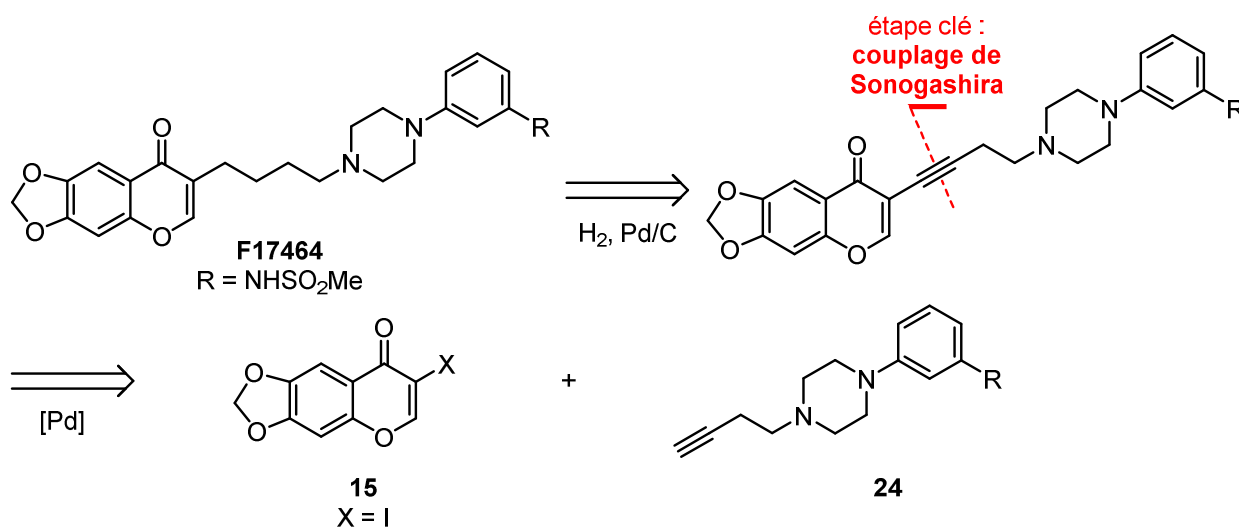


Schéma 19. Nouvelle synthèse convergente du composé F17464 basée sur le couplage de Sonogashira

I.2. Considérations bibliographiques

I.2.1. Le couplage de Sonogashira : historique et définition

Le couplage de Sonogashira est une réaction palladocatalysée entre un halogénure ou pseudo-halogénure d'aryle ou d'alcényle et un alcyne terminal, avec ou sans la présence d'un co-catalyseur de cuivre (I) (*Schéma 20*).³¹ Ce couplage est devenu la plus importante méthode de préparation des alcynes aryles ou des énynes conjugués en synthèse organique.

Ce type de réaction a été reporté pour la première fois en 1975, par deux études indépendantes de Heck³² et Cassar³³. Mais aucune de ces deux publications n'évoque l'utilisation de quantités catalytiques de cuivre. La même année, Sonogashira et Hagihara constatent que l'addition d'iodure de cuivre (I) accélère amplement la réaction, permettant ainsi la réalisation de l'alcynylation à température ambiante.³⁴ Cette observation était d'ailleurs étroitement liée au couplage de Stephens-Castro entre des acétylures de cuivre

³¹ Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.

³² Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.

³³ Cassar, L. J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257.

³⁴ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.

et des halogénures d'aryles ou vinyliques.³⁵

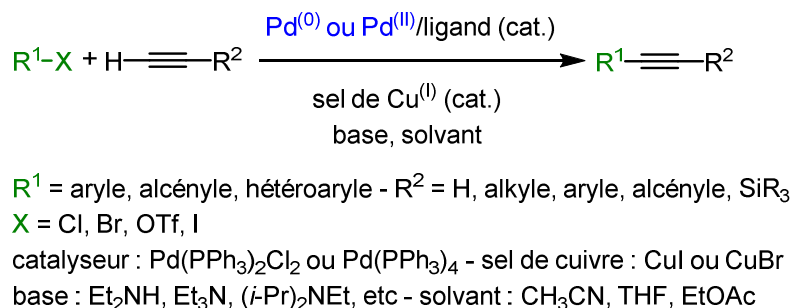


Schéma 20. Couplage de Sonogashira

I.2.2. Inconvénients de la méthode

Bien que le couplage de Sonogashira soit devenu un outil indispensable pour la formation des liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp})$, il présente des inconvénients non négligeables. La formation in-situ d'acétylures de cuivre génère souvent des diynes, produits d'homocouplage de l'alcyne terminal en milieu oxydant (agents oxydants, oxygène de l'air). On parle alors de couplage de type Glaser (Schéma 21)³⁶ ou de type Hay.³⁷ Ce dernier est réalisé en présence de chlorure de cuivre complexé par le TMEDA (tétraméthyléthylènediamine).

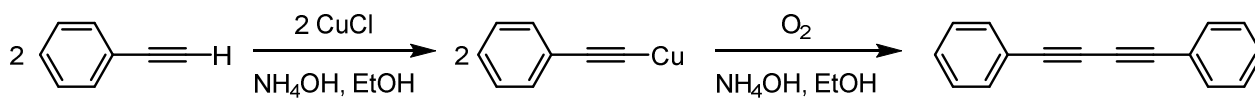


Schéma 21. Couplage de Glaser

Afin de remédier à ce problème, de nombreux efforts ont été dédiés au développement du couplage de Sonogashira sans cuivre. Mais, ces procédés sans cuivre impliquent souvent l'utilisation d'un excès d'ammine, qui peut même parfois être le solvant. D'un point de vue économique et environnemental, l'avantage de l'absence de cuivre est contrebalancé par l'excès d'ammine. C'est pourquoi, des méthodes ont été mises au point pour éliminer le cuivre et l'ammine (Schéma 22).³⁸ Dans l'exemple ci-dessous, le couplage est réalisé en présence de diacétate de palladium, accompagné d'un ligand azoté **L1** et de carbonate de potassium.

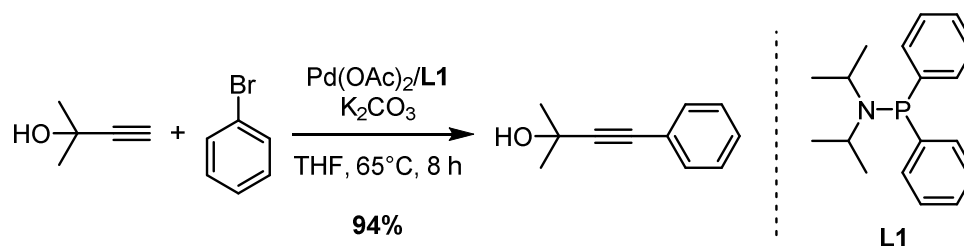


Schéma 22. Couplage de Sonogashira sans cuivre et sans amine

Bien d'autres modifications ont été apportées au couplage de Sonogashira : on peut trouver des

³⁵ Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313–3315.

³⁶ Siemsen, P.; Livingston, R.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2632–2657.

³⁷ Hay, A. S. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320–3321.

³⁸ Cheng, J.; Sun, Y.; Wang, F.; Guo, M.; Xu, J.-H.; Pan, Y.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5428–5432.

exemples sans palladium, sans ligand, sans solvant ou encore avec du fer, du nickel ou du cuivre³⁹ à la place du palladium.⁴⁰

Un autre problème est lié à la réactivité des espèces halogénées. La réaction de Sonogashira se déroule généralement dans des conditions douces lorsque les iodures d'aryles ou vinyliques, les plus chers et les plus instables, sont utilisés. Les autres halogénures sont parfois bien moins réactifs dans ce type de couplage ($I > OTf > Br > Cl$).

I.2.3. Mécanisme

• Mécanisme avec le co-catalyseur au cuivre (I)

A ce jour, le mécanisme⁴⁰ exact de la réaction de Sonogashira catalysée au palladium et au cuivre n'est pas connu et reste un sujet de débat. La réaction implique un système catalytique $Pd^{(0)}/Cu^{(I)}$ et une base en quantité au moins stœchiométrique. Le sel de cuivre (I) serait utilisé pour faciliter le transfert du groupe alcynyle vers le catalyseur au palladium. Un acétylure de cuivre serait donc formé in situ et la transmétallation avec le palladium se produirait successivement.

Un modèle mécanistique composé de deux cycles catalytiques est malgré tout accepté. Le cycle catalysé au palladium est constitué de quatre étapes : l'addition oxydante, la transmétallation, l'isomérisation trans-cis et l'élimination réductrice (Schéma 23).

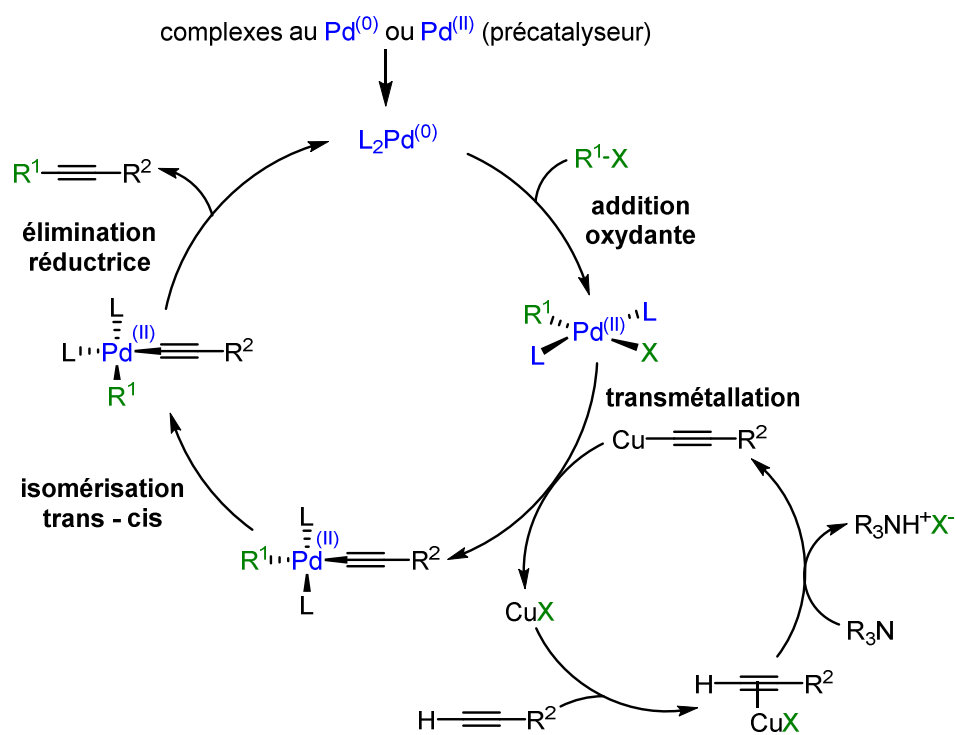


Schéma 23. Mécanisme proposé pour le couplage de Sonogashira

La première étape d'addition oxydante implique la formation d'un complexe au palladium (II). Des

³⁹ Thomas, A. M.; Sujatha, A.; Anilkumar, G. *RSC Adv.* **2014**, 4, 21688-21698.

⁴⁰ Karak, M.; Barbosa, L. C. A.; Hargaden, G. C. *RSC Adv.* **2014**, 4, 53442-53466.

études mécanistiques prédisent un complexe cis mais celui-ci a rarement été isolé.⁴¹ C'est pourquoi l'isomérisation cis-trans est proposée. La deuxième étape est connectée avec le deuxième cycle catalytique au cuivre. C'est l'acétylure de cuivre qui intervient dans la réaction de transmétallation avec le complexe au palladium (II). Le nouveau complexe ainsi formé subit à son tour une isomérisation trans-cis afin de procéder à l'élimination réductrice avec la régénération du catalyseur. Notons qu'en 2013, une étude a établi que la transmétallation était l'étape limitante du cycle catalytique.⁴²

• Mécanisme sans co-catalyseur au cuivre (I)

Deux mécanismes⁴⁰ sont suggérés pour la réaction de Sonogashira sans cuivre. Ils se distinguent par une réaction de carbopalladation pour l'un et une réaction de déprotonation pour l'autre. Après plusieurs études, un seul semble avoir été retenu, celui de la déprotonation (Schéma 24).

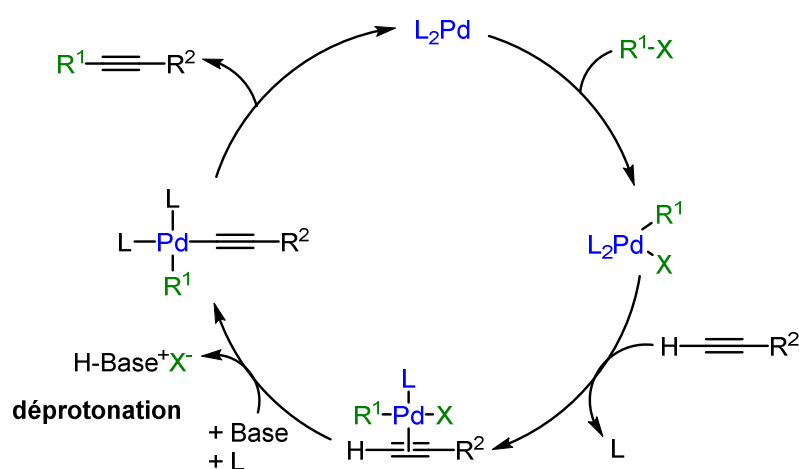


Schéma 24. Mécanisme de la réaction de Sonogashira via une déprotonation

Ce dernier est initié par l'addition oxydante de l'organohalogénure sur le complexe de palladium (0) : un complexe de palladium (II) est alors formé. Un ligand L du palladium est ensuite remplacé par un alcyne, résultant ainsi en la formation d'un nouveau complexe où le degré d'oxydation du palladium est maintenu à deux. A partir d'ici, intervient la déprotonation. Là encore, deux mécanismes sont proposés : l'un cationique et l'autre anionique (Schéma 25).

Le mécanisme cationique implique la substitution du ligand X du palladium par un ligand L, conduisant ainsi à un complexe palladé cationique. L'alcyne est ensuite déprotoné par une base externe. Finalement, l'élimination réductrice donne le produit désiré et régénère le catalyseur. Dans le mécanisme anionique, l'ordre des étapes de remplacement du ligand X par un ligand L et de déprotonation est inversé.

Les deux mécanismes cationique et anionique sont directement liés à la nature du substituant de l'alcyne terminal. Les alcynes portant un groupement électroattracteur favorisent le mécanisme anionique et ceux connectés à un groupement électrodonneur favorisent le mécanisme cationique.

De plus, des études mécanistiques montrent que la polarité du solvant ainsi que sa capacité à former des liaisons hydrogènes accélèrent la réaction en stabilisant les intermédiaires ioniques du cycle

⁴¹ Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, 17, 954–959.

⁴² He, C.; Ke, J.; Xu, H.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, 52, 1527–1530.

catalytique. Quant à l'encombrement stérique, il diminue le caractère stabilisant du solvant.

Notons que les phosphines encombrées augmentent l'activité catalytique des complexes au palladium.

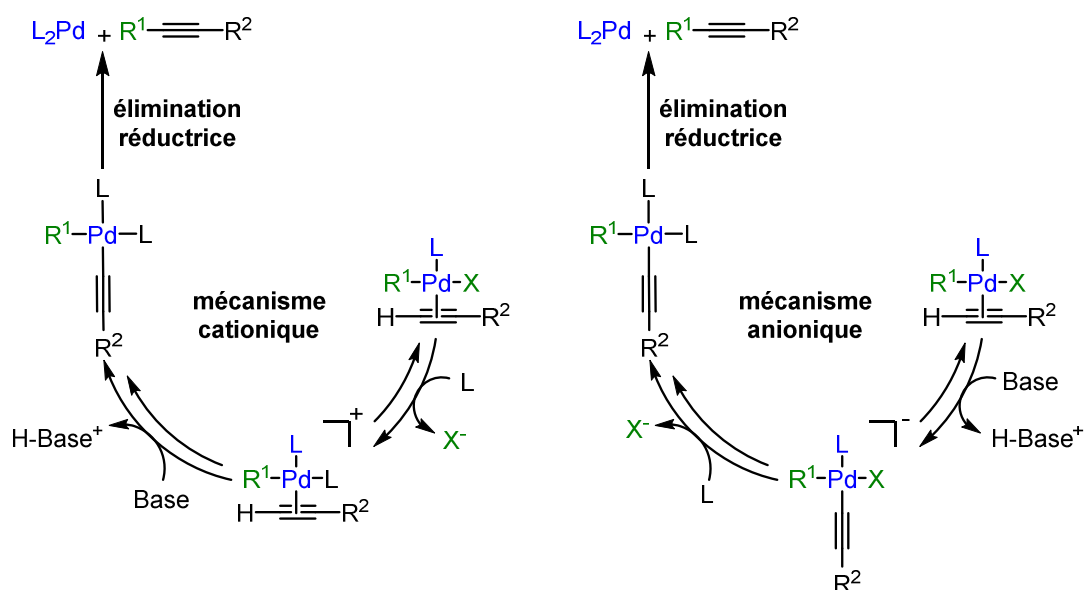


Schéma 25. Mécanismes cationique et anionique de l'étape de déprotonation

Récemment, un troisième mécanisme a été proposé.⁴³ Ce mécanisme dans lequel l'halogène est initialement remplacé par la base dans la sphère de coordination du catalyseur est appelé mécanisme ionique. Ce dernier est en compétition avec les mécanismes anionique et cationique. De manière générale, l'étude montre qu'il existe différentes voies en compétition (Schéma 26) et qu'un changement de conditions réactionnelles (solvant, ligand, substrat, base, etc) peut favoriser un mécanisme parmi les autres.

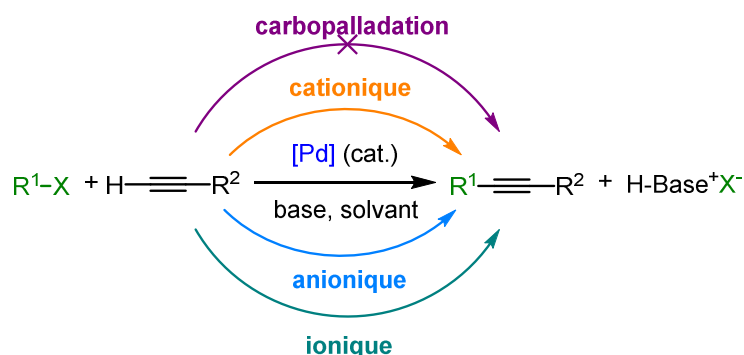


Schéma 26. Les mécanismes proposés pour la réaction de Sonogashira sans cuivre

I.2.4. Catalyseurs de la réaction de Sonogashira

Les deux catalyseurs palladés les plus employés dans la réaction de Sonogashira traditionnelle sont le tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0) $[Pd(PPh_3)_4]$ et le dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$. Ils sont souvent choisis en raison de leur stabilité et de leur solubilité. On peut aussi

⁴³ García-Melchor, M.; Pacheco, M. C.; Nájera, C.; Lledós, A.; Ujaque, G. *ACS Catal.* **2012**, 2, 135–144.

utiliser des complexes palladés à base de diphénylphosphine telle que $\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppp})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.

Parfois, lorsque des bromo- ou chloroarènes sont engagés dans la réaction, des phosphines plus riches en électrons sont utilisées pour rendre l'addition oxydante des halogénures d'aryles plus facile. De manière générale, les ligands riches en électrons favorisent l'addition oxydante et les ligands encombrés favorisent la formation de complexes au palladium très actifs et faiblement coordonnés.

N'oublions pas que la réaction de Sonogashira traditionnelle nécessite un co-catalyseur de cuivre comme l'iodure ou le chlorure de cuivre (CuI , CuCl). Comme décrit précédemment, le cuivre et la moindre trace d'oxygène peuvent conduire à des réactions de couplages secondaires. La réaction doit être réalisée sous atmosphère d'argon ou d'azote. Différentes méthodes ont d'ailleurs été mises en place pour éviter au maximum l'homocouplage de l'alcyne terminal (méthode de congélation/décongélation, atmosphère d'hydrogène, système de réaction à deux chambres, etc).

Au fil des années, de nombreuses méthodes sans palladium et sans cuivre ont été élaborées mais elles ne seront pas développées dans cette partie.

I.2.5. Exemples de couplage de Sonogashira à partir de chromones

Dans la littérature, les exemples de couplage de Sonogashira à partir d'une chromone halogénée ne sont pas nombreux. Ce n'est qu'en 2003 que la première synthèse de 3-alkynylflavones a été reportée (Schéma 27).

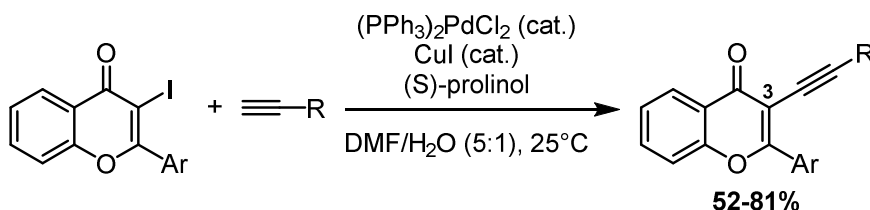


Schéma 27. Première synthèse de 3-alkynylflavones

En raison des avantages des réactions palladocatalysées en milieux aqueux, le couplage de Sonogashira est décrit dans un mélange *N,N*-diméthylformamide/eau, à température ambiante, en présence d'une base organique peu commune, le prolinol. Les catalyseurs utilisés sont parmi les plus rencontrés dans ce type de couplage. Les 3-alkynylflavones sont obtenus avec des rendements modérés voire très bons.

Dans une publication de 2004, Larock mentionne l'utilisation d'une 3-alkynylchromone en tant que substrat pour la synthèse de furanes hautement substitués.⁴⁴ La 3-alkynylchromone est ici préparée à partir de la 3-iodochromone et du phénylacétylène, en présence de quantités catalytiques de dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) et d'iodure de cuivre (I), dans un mélange triéthylamine/*N,N*-diméthylformamide (Schéma 28). Le milieu réactionnel est agité une nuit, à température ambiante et sous azote. 91% de la 3-alkynylchromone désirée sont obtenus. Cette synthèse fait partie des méthodes de référence pour la plupart des 3-alkynylchromones publiées par la suite.

⁴⁴ Yao, T.; Zhang, X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11164–11165.

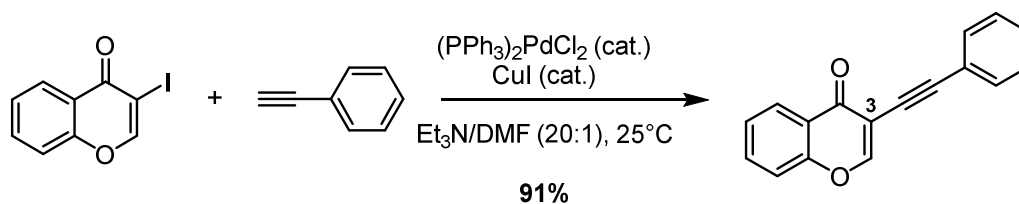


Schéma 28. Couplage de Sonogashira pour la synthèse d'une 3-alkynylchromone

II. Résultats de la stratégie basée sur le couplage de Sonogashira

II.1. Résultats préliminaires sur des substrats modèles

Les premiers essais de la réaction de Sonogashira ont été réalisés sur les substrats modèles **8** et **9**, qui nécessitent très peu d'étapes de préparation (Schéma 29).

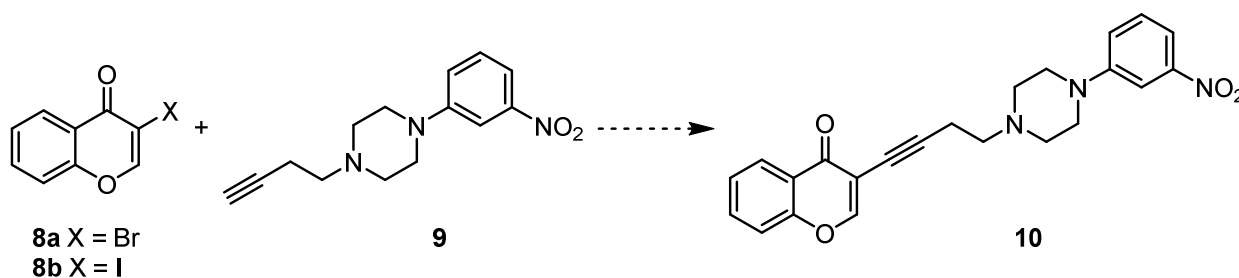
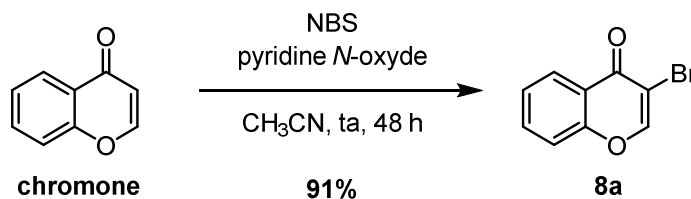


Schéma 29. Premiers essais du couplage de Sonogashira sur des molécules modèles

II.1.1. Couplage de Sonogashira sur la chromone bromée

La chromone bromée **8a** ne contient pas le groupement dioxolane sur son cycle aromatique. Elle est synthétisée à partir de la chromone commerciale qui réagit avec le *N*-bromosuccinimide (NBS) en présence de pyridine *N*-oxyde (Schéma 30). Un très bon rendement de 91% est obtenu après 48 heures d'agitation à température ambiante dans l'acétonitrile.

Schéma 30. Préparation de la chromone bromée **8a**

La 3-nitrophénylpipérazine homopropargylique **9** est préparée à partir de la 3-nitrophénylpipérazine disponible au laboratoire et d'un butyne substitué par un groupe partant (Schéma 31).

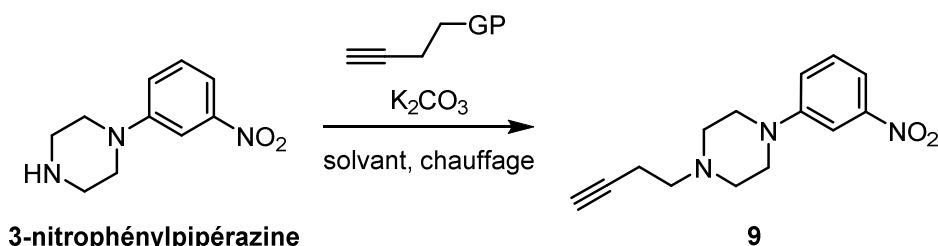


Schéma 31. Préparation de la 3-nitrophénylpipérazine homopropargylique 9

Trois types de groupe partant ont été testés pour cette réaction : les groupements tosylo et mésyle ainsi qu'un groupement bromo. Le meilleur rendement d'alkylation de la pipérazine est obtenu en présence de carbonate de potassium et de 4-bromo-1-butyne commercial dans le diméthylformamide à 80°C (Tableau 7, entrée 4).

Entrée	GP	Conditions	Additifs	9 [%]
1	tosyle	K ₂ CO ₃ , acétone, reflux, 18 h	NaI	12
2	mésyle	K ₂ CO ₃ , acétone, reflux, >3 j	KI	12
3	mésyle	THF, reflux, 20 h	/	57
4	brome	K ₂ CO ₃ , DMF, reflux, 5 h	/	86

Tableau 7. Alkylation de la pipérazine

Les deux substrats **8a** et **9** ainsi préparés sont ensuite engagés dans une réaction de Sonogashira. Deux essais sont réalisés dans des conditions douces (température ambiante) ou plus rudes (irradiation micro-ondes à 80°C) mais aucune réaction n'est observée (Tableau 8).

Entrée	Catalyseur [mol %]	Conditions	10 [%]
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (2) Cul (5)	PhH/Et ₃ N 4:1 ta, 48 h	0
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (2) Cul (5)	PhH/Et ₃ N 4:1 (a) MW 60°C, 15 min (b) MW 60°C, 45 min (c) MW 80°C, 60 min	0

Tableau 8. Premiers essais de la réaction de Sonogashira sur la chromone bromée

II.1.2. Couplage de Sonogashira sur la chromone iodée

Les substrats iodés sont souvent plus réactifs dans ce type de couplage croisé. L'iodation directe de la chromone est alors tentée dans des conditions réactionnelles inspirées de la littérature et conduit au composé **8b** avec seulement 3% de rendement (Schéma 32).⁴⁵

⁴⁵ Barcelos, R. C.; Pastre, J. C.; Caixeta, V.; Vendramini-Costa, D. B.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3635–3651.

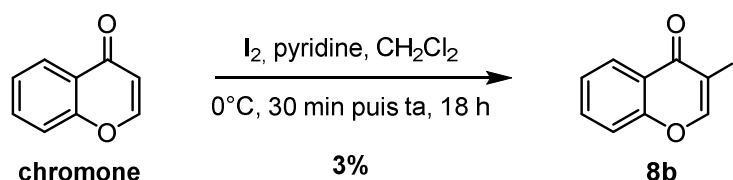


Schéma 32. Iodation directe de la chromone

Au vu du rendement obtenu, une méthode d'iodation indirecte est appliquée à la chromone. Cette dernière est traitée avec la pipéridine dans du méthanol à température ambiante (Schéma 33).⁴⁶ Après une vive agitation de 10 minutes, la majeure partie du produit de départ est consommée. Le milieu réactionnel est chauffé légèrement pendant 5 minutes pour rendre la réaction totale. Au niveau mécanistique, la pipéridine est additionnée en position 2 de la chromone puis une ouverture de cycle se produit. L'énaminone **11** non isolée subit ensuite l'attaque du phénolate en milieu basique pour être cyclisée et iodée en position 3. Finalement, l'élimination de la pipéridine donne la chromone iodée **8b** avec 90% de rendement.

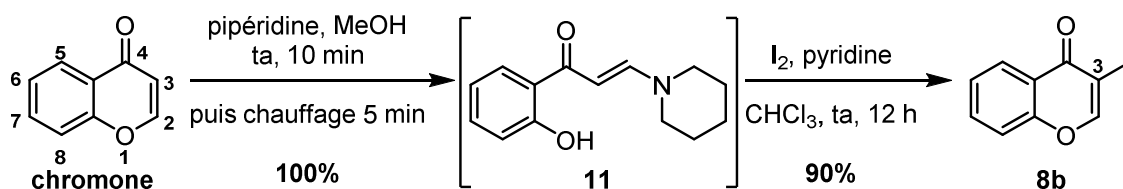


Schéma 33. Iodation de la chromone via une énamine

Le couplage de Sonogashira est ensuite réalisé avec succès à partir de la chromone iodée **8b** et de la 3-nitrophénylpipérazine homopropargylique **9**. Une première tentative dans un mélange triéthylamine/*N,N*-diméthylformamide (12:1), en présence de dichlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II) et d'iodure de cuivre (I) permet d'accéder au produit de couplage **10** avec 39% de rendement (Tableau 9, entrée 1). Un suivi plus régulier de la réaction sur plaque CCM indique l'arrêt de la consommation des produits de départ après 2 heures d'agitation. Le produit **10** est alors purifié et isolé avec 62% de rendement. Notons que la purification sur gel de silice est d'ores et déjà fastidieuse, en raison de la rétention du produit sur la silice. Etant donné les faibles quantités de substrats engagées, la recristallisation n'a pas été tentée.

Entrée	Catalyseur [mol %]	Conditions	10 [%]
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (6) Cul (12)	Et ₃ N/DMF 12:1 ta, 18 h	39
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5) Cul (10)	Et ₃ N/DMF 12:1 ta, 2 h	62

Tableau 9. Premiers essais de la réaction de Sonogashira sur la chromone iodée

A la suite de ces deux résultats encourageants, quatre essais sont menés en parallèle, avec le solvant et la base pour uniques points de variation (Tableau 10). Le milieu réactionnel n'est pas purifié, une simple

⁴⁶ (a) Hong, R.; Feng, J.; Hoen, R.; Lin, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8685–8689. (b) Zheng, S.-Y.; Shen, Z.-W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2883–2887.

étude comparative des plaques CCM est réalisée. Ici, le ratio entre l'amine et le solvant est inversé ; contrairement aux essais précédents, la base est minoritaire par rapport au solvant. Les mélanges amine/*N,N*-diméthylformamide comparés aux mélanges amine/dichlorométhane semblent aboutir à des réactions plus propres. La diisopropylamine paraît plus appropriée pour une conversion totale de la chromone de départ (**8b**).

Entrée	Catalyseur [mol %]	Conditions	Observations
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5) CuI (10)	Et ₃ N/DMF 1:3 ta, 4,5 h	Disparition complète de la chromone iodée Très propre
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5) CuI (10)	Et ₃ N/CH ₂ Cl ₂ 1:3 ta, 5 h	Mélange complexe
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5) CuI (10)	<i>i</i> -Pr ₂ NH/DMF 1:3 ta, 2,3 h	Disparition complète de la chromone iodée Très propre et rapide
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5) CuI (10)	<i>i</i> -Pr ₂ NH /CH ₂ Cl ₂ 1:3 ta, 2,5 h	Mélange complexe

Tableau 10. Variation du système base/solvant dans la réaction de Sonogashira

Après avoir analysé le comportement de la réaction de Sonogashira dans diverses conditions réactionnelles, il a été décidé d'optimiser le couplage sur le fragment chromone effectif (**15**).

II.2. Résultats de la deuxième stratégie sur le substrat effectif 15

II.2.1. Synthèse du dérivé chromone (**15**)

Initialement, la synthèse du dérivé chromone était prévue en quatre étapes à partir du sésamol (*Schéma 34*). Les deux premières étapes (acylation de Friedel-Crafts et cyclisation) sont inspirées de la synthèse proposée par les laboratoires Pierre Fabre (*cf. Schéma 1 p14*), tandis que les deux dernières proviennent de la synthèse de la chromone iodée **8b** (*cf. Schéma 33 p45*).

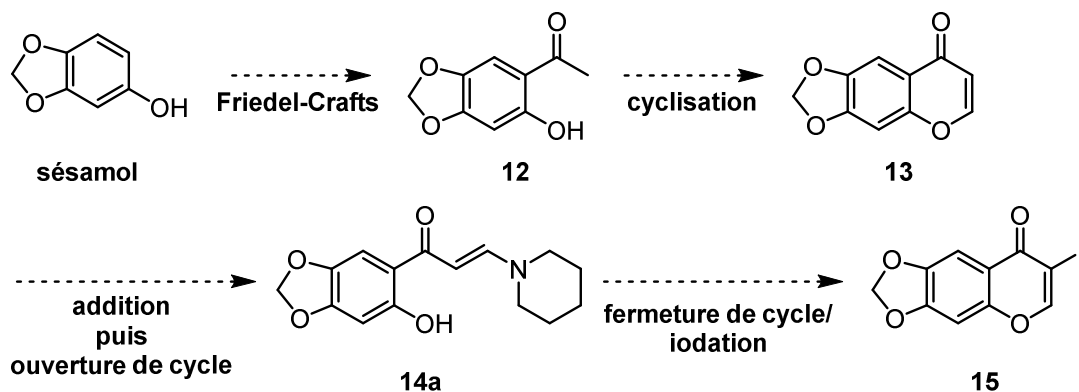


Schéma 34. Synthèse proposée pour la préparation du dérivé chromone 15

La première étape consiste en une réaction de Friedel-Crafts, réalisée à partir du sésamol, en présence

d'éthérate de trifluorure de bore et d'anhydride acétique (Schéma 35). Le produit se forme très rapidement avec 76% de rendement. Contrairement à la réaction de Friedel-Crafts du chapitre I, aucune réaction parasite d'estérification sur le phénol n'est observée.

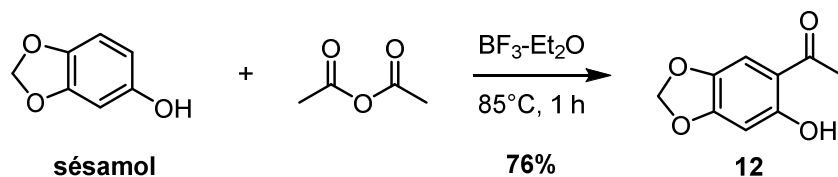


Schéma 35. Première étape de synthèse du dérivé chromone 15

Pour l'étape suivante de cyclisation, les conditions réactionnelles des laboratoires Pierre Fabre ont été reproduites (Schéma 36). Le composé **12** réagit alors avec le *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal (DMF-DMA) dans le toluène à reflux. Seulement, lorsque le groupement en ortho du phénol est un simple acétyle, la cyclisation n'a pas lieu mais une énamine stable est formée avec 69% de rendement (composé **14b**). La cyclisation se produit par traitement du composé **14b** en milieu acide, pour donner 91% du composé **13**.

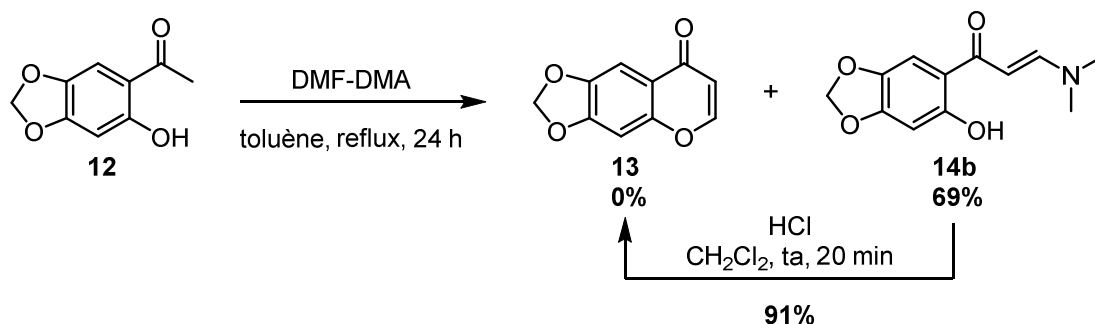


Schéma 36. Formation de l'énamine **14b** à partir d'un groupement acyle

A ce stade de la synthèse, on peut remarquer que l'énamine **14b** est comparable à l'énamine **14a** (Schéma 34). Il est alors inutile de réaliser la cyclisation pour obtenir le dérivé chromone **13**. L'iodation peut être tentée directement à partir du composé **14b**. Avant cela, la synthèse de l'énamine est optimisée en remplaçant le toluène par le *N,N*-diméthylformamide (Schéma 37). Une nette amélioration du rendement est observée en 15 minutes et à une température plus basse de 75°C. Le produit iodé **15** est ensuite formé avec 84% de rendement, en milieu basique et à température ambiante. Par la suite, cette réaction sera réalisée sans pyridine pour aboutir à une réaction totale après 1 heure d'agitation, à température ambiante.

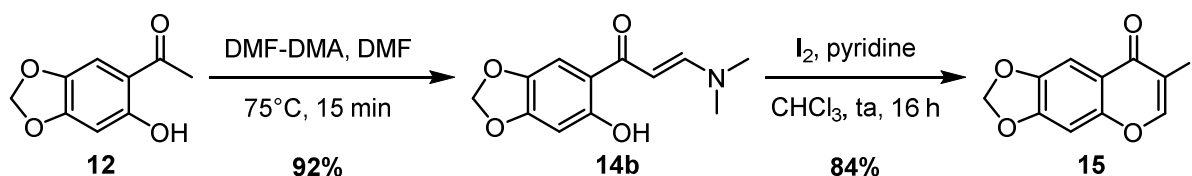


Schéma 37. Synthèse du dérivé chromone iodé **15**

L'iodation du composé **14b** a également été réalisée directement, sans purifier l'énamine intermédiaire, mais le rendement chute (68%) et deux autres produits secondaires **16** et **17** sont formés (Figure 11). Ici, la majeure partie du produit **15** est en mélange avec le composé **17**.

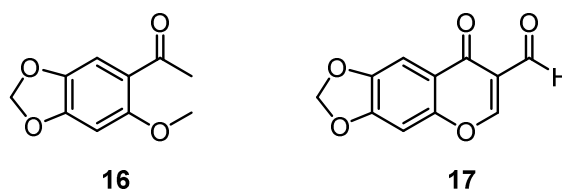


Figure 11. Produits secondaires de l'iodation directe sans purification de l'énaminone

Ceci s'explique principalement par la présence d'un large excès de *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal qui, selon la littérature, permettrait la méthylation du phénol⁴⁷ et l'acylation de la chromone (réaction de Vilsmeier-Haack, voir **chapitre III**).⁴⁸ Un mécanisme est d'ailleurs proposé pour la méthylation du phénol (Schéma 38).

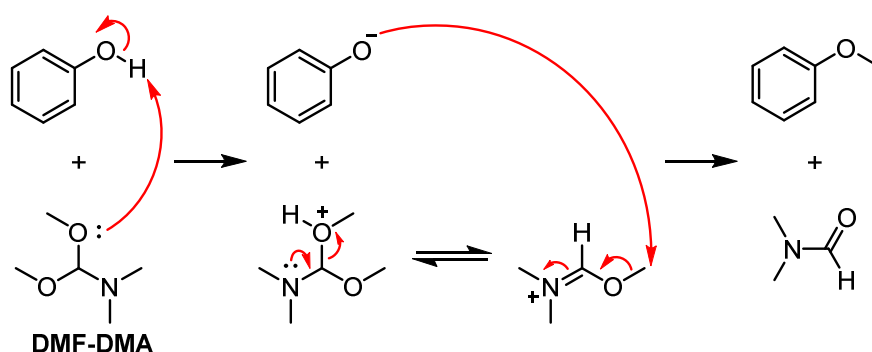
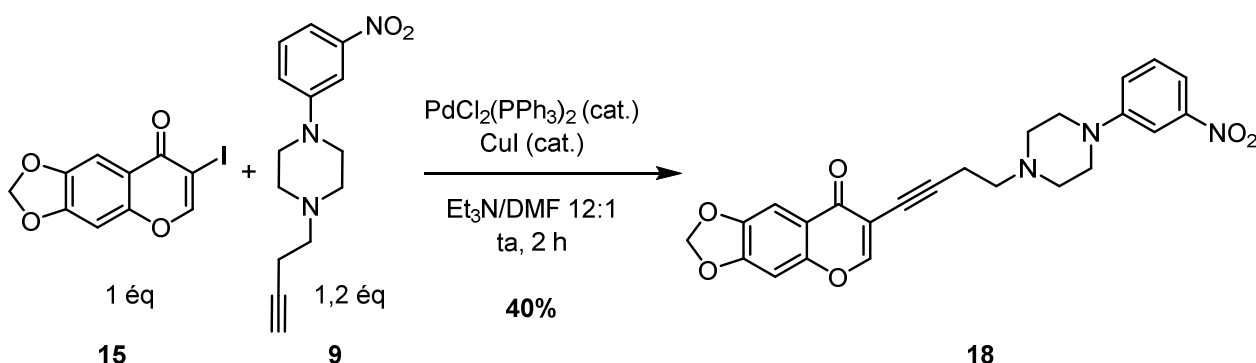


Schéma 38. Mécanisme proposé pour la méthylation des phénols par DMF-DMA

Il aurait alors été intéressant de réaliser la réaction d'iodation indirecte avec un seul équivalent de *N,N*-diméthylformamide diméthyl acétal pour vérifier cette hypothèse. Finalement, la synthèse du fragment chromone **15** est réalisée en trois étapes au lieu de quatre prévues initialement, avec 59% de rendement global.

II.2.2. Premier essai de couplage de Sonogashira sur le substrat effectif **15**

La réaction de Sonogashira est réalisée dans les mêmes conditions que précédemment à partir du substrat effectif **15** et du fragment pipérazine **9** (Schéma 39).

Schéma 39. Premier essai de couplage de Sonogashira sur le substrat effectif **15**

⁴⁷ Belov, P.; Campanella, V. L.; Smith, A. W.; Priefer, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2776–2779.

⁴⁸ Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4960–4992.

La réaction est stoppée après la consommation totale du réactif limitant (**15**) mais seulement 40% de produit **18** sont obtenus. Ce résultat est encourageant mais des interrogations subsistent. Le produit se dégrade-t-il en présence d'un large excès de base ou est-il difficile à purifier sur gel de silice à cause de sa solubilité ?

II.2.3. Premier essai d'hydrogénation de la triple liaison

Après avoir obtenu le composé **18**, un test d'hydrogénation de la triple liaison est réalisé en présence de palladium sur charbon dans le méthanol (*Schéma 40*). Après 12 heures à pression atmosphérique, aucune réaction n'a lieu. La réaction est à nouveau tentée à 4,3 bar pendant 24 heures. Deux produits sont isolés. L'un semble correspondre au produit désiré **19a**, avec un bras espaceur de quatre méthylènes. L'autre, **19b**, pourrait être issu de l'hydrogénation partielle de la triple liaison en oléfine. On peut remarquer que ni la double liaison du cycle chromone, ni le groupement nitro aromatique n'ont été réduits. En raison des quantités trop minimes de substrats engagées, le rendement non représentatif n'est pas reporté et seules une analyse RMN ^1H et une masse ont été obtenues pour le composé **19a**. Le spectre RMN ^1H du composé **19b** montre des pics caractéristiques de protons éthyléniques mais le manque de pureté du composé ne permet pas de confirmer sa structure.

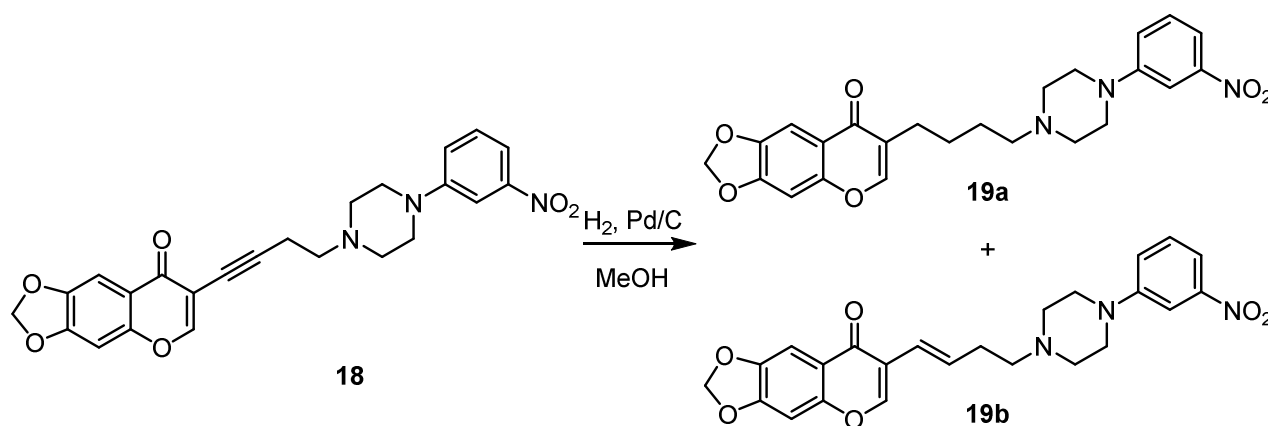


Schéma 40. Hydrogénation de la triple liaison

Finalement, à l'issue de ces premiers résultats encourageants sur le substrat chromone effectif, un dilemme se pose. Par rapport aux problèmes d'explosivité et de génotoxicité évoqués plus tôt, la transformation du groupement nitro serait souhaitée le plus en amont possible, avant l'assemblage des fragments chromone et pipérazine. Néanmoins, à partir du moment où le sulfonamide est greffé au fragment pipérazine, des difficultés majeures interviennent. C'est pourquoi, deux stratégies de synthèse du fragment comportant le sulfonamide sont envisagées. Les détails de ces stratégies seront décrits dans la section suivante (II.3.).

II.3. Stratégies de synthèse du fragment pipérazine comportant le sulfonamide

Afin de surmonter les obstacles de synthèse induits par le fragment pipérazine, deux stratégies partant du même produit de départ ont été élaborées (*Schéma 41*). L'une implique la formation du sulfonamide dès la première étape, permettant ainsi l'élimination progressive d'éventuels déchets génotoxiques (**stratégie I**). L'autre prend en considération les problèmes induits par le groupement sulfonamide

(**stratégie II**). L'idée est alors d'introduire le sulfonamide sur la phénylpipérazine par une *N*-arylation de Buchwald-Hartwig en dernière étape.

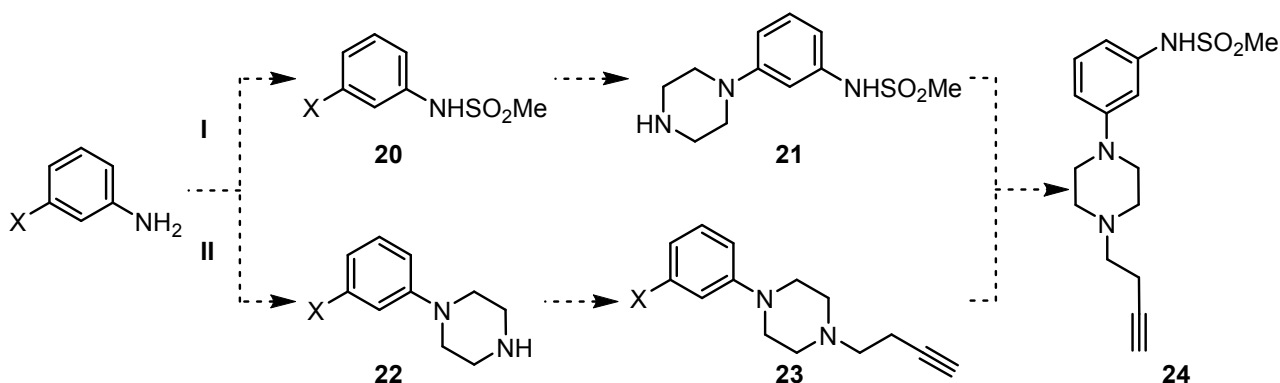


Schéma 41. Stratégies de synthèse du fragment pipérazine comportant le sulfonamide

II.3.1. Considérations bibliographiques : synthèse des arylamines et arylsulfonamides

Le fragment pipérazine **24** présente une arylamine de type arylpipérazine et un arylsulfonamide (*Figure 12*). Ces deux fonctions peuvent être synthétisées par diverses méthodes dont les plus connues sont la réaction de Buchwald-Hartwig et le couplage de Chan-Lam.

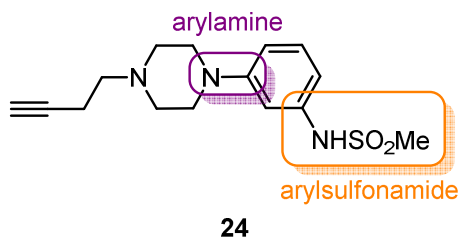


Figure 12. Fragment pipérazine et ses fonctions arylpipérazine et arylsulfonamide

• Réaction de Buchwald-Hartwig

L'amination de Buchwald est un couplage croisé palladocatalysé entre un halogénure ou pseudo halogénure d'aryle et une amine (*Schéma 42*). Cette réaction est une méthode très efficace de formation des liaisons carbone-azote. Elle est employée aussi bien à l'échelle du laboratoire qu'à l'échelle industrielle pour la construction d'arylamines. L'importance de cette méthodologie provient de l'abondance des amines aromatiques dans les molécules biologiquement actives dans les domaines des inhibiteurs de kinase, des antibiotiques, des agents actifs du système nerveux central, etc.

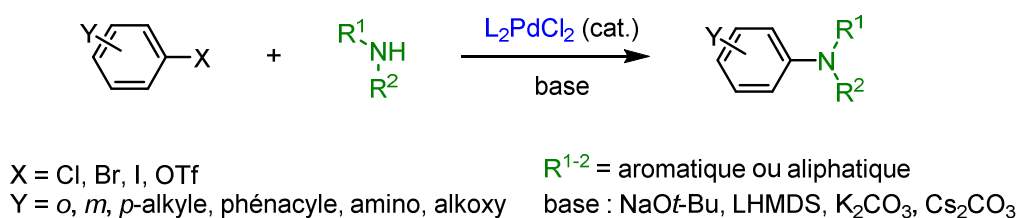


Schéma 42. *N*-arylation de Buchwald-Hartwig

Des progrès considérables ont été accomplis depuis la découverte de nouvelles classes de ligands comme les diphénylphosphines (BINAP, dppe et Xantphos) et les phosphines plus riches en électrons (Josiphos, carbènes *N*-hétérocycliques et trialkylphosphines), qui ont permis une meilleure efficacité et un champ d'application plus large.⁴⁹ Les dialkylbiarylphosphines sont des ligands combinant aisance d'utilisation et robustesse ; elles sont compatibles avec un grand nombre de substrats.

Un mécanisme général de l'amination palladocatalysée avec des dialkylbiarylphosphines a été proposé (Schéma 43).⁴⁹ Le cycle catalytique de cette réaction procède tout d'abord par une addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le catalyseur au palladium (0) puis l'amine se lie au palladium. Elle est ensuite déprotonée par une base, pour former un complexe palladé azoté. Finalement, l'élimination réductrice conduit à l'arylamine désirée et à la régénération du catalyseur.

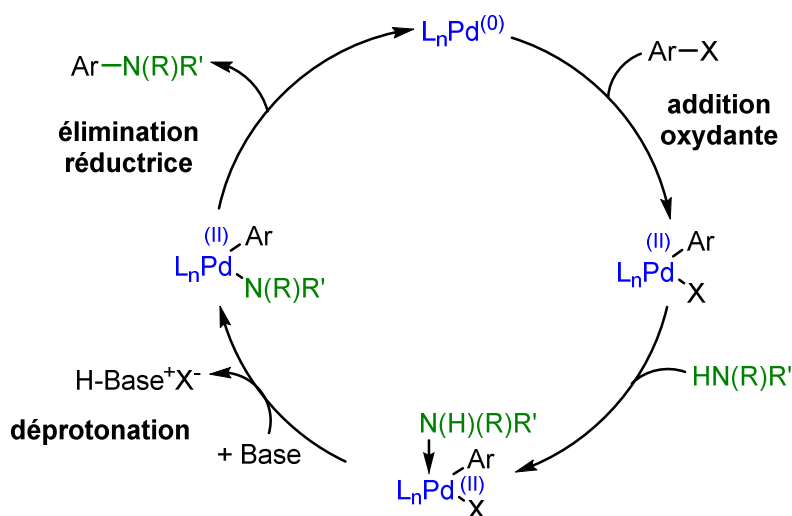


Schéma 43. Mécanisme proposé pour l'amination palladocatalysée avec des dialkylbiarylphosphines

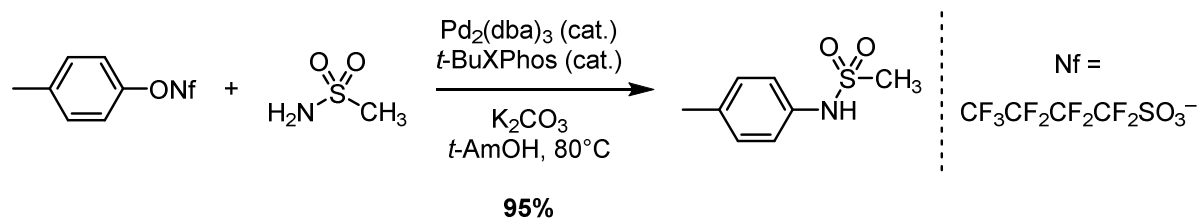
Le couplage croisé des amines secondaires (ex. pipérazine) est l'une des premières réactions d'amination palladocatalysées à avoir été explorée. Malgré les avancées de la *N*-arylation palladocatalysée des amines, peu d'études ont été réalisées avec le méthanesulfonamide en tant que nucléophile azoté. Quelques publications ont montré l'utilisation des benzyl- ou arylsulfonamides.⁵⁰ L'un des challenges associé au couplage palladocatalysé des sulfonamides est l'utilisation de conditions extrêmes à cause de sa plus faible nucléophilie.

En 2011, Shekhar, Dunn *et al.* ont reporté une méthode générale et efficace de couplage de nonaflate d'aryles (ArONf, nonafluorobutanesulfonate) avec divers sulfonamides primaires, catalysé au palladium (Schéma 44).⁵¹ Des sulfonamides secondaires ont été obtenus avec d'excellents rendements.

⁴⁹ Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 27–50.

⁵⁰ Burton, G.; Cao, P.; Li, G.; Rivero, R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4373–4376.

⁵¹ Shekhar, S.; Dunn, T. B.; Kotecki, B. J.; Montavon, D. K.; Cullen, S. C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4552–4563.



t-AmOH = 2-méthyl-2-butanol

Schéma 44. Exemple de sulfonamidation palladocatalysée à partir d'un nonaflate d'aryle

La même année, Ruble, Beauchamp *et al.* ont décrit le même type de méthode avec l'utilisation exclusive du méthanesulfonamide. La sulfonamidation est ici réalisée à partir d'halogénures d'aryle et de très bons rendements sont obtenus (Schéma 45).⁵²

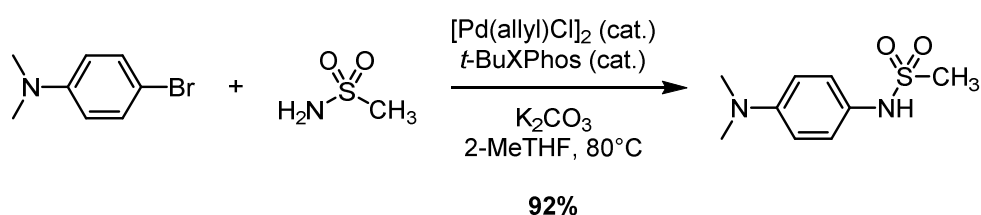


Schéma 45. Exemple de sulfonamidation palladocatalysée à partir d'un bromure d'aryle

• Chan-Lam Coupling

La découverte du couplage de Chan-Lam, il y a plus de 15 ans maintenant, a permis d'importants progrès dans la chimie des couplages de liaisons carbone-hétéroatome. La *N*-arylation ou *O*-arylation est un nouvel outil synthétique très puissant, comme nous avons déjà pu le voir avec la réaction de Buchwald-Hartwig.

Le couplage de Chan-Lam permet l'arylation d'un grand nombre de composés contenant des atomes d'azote, d'oxygène ou encore de soufre, en présence d'acides boroniques, de triéthylamine ou pyridine et d'une quantité catalytique d'acétate de cuivre (II) (Schéma 46).⁵³ Le couplage peut être réalisé à température ambiante et à l'air. Finalement, comparativement à la réaction palladocatalysée de Buchwald-Hartwig, les conditions réactionnelles ont l'avantage d'être très douces. La réaction s'applique aux anilines, amines, amides, azotures, imines, urées, carbamates, phénols, alcools, thiols, sulfonamides, etc. C'est aussi une méthode douce pour la *N*- ou *O*-alcénylation. Les acides boroniques peuvent être remplacés par des siloxanes ou des stannanes.

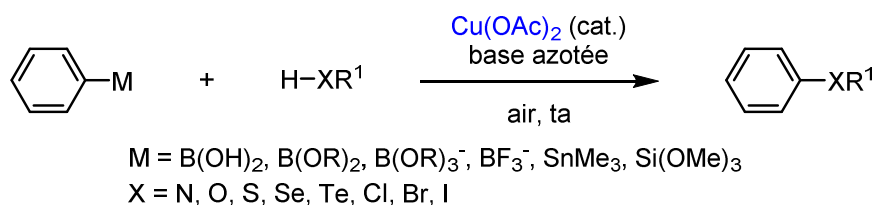


Schéma 46. Couplage de Chan-Lam

⁵² Rosen, B. R.; Ruble, J. C.; Beauchamp, T. J.; Navarro, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2564–2567.

⁵³ (a) Sanjeeva Rao, K.; Wu, T.-S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7735–7754. (b) Qiao, J. X.; Lam, P. Y. S. *Synthesis* **2011**, 829–856.

Le mécanisme de cette réaction n'est pas encore tout à fait compris. Mais la première étude mécanistique concrète a été reportée en 2009 par le groupe de Stahl à propos de la méthylation des esters tolylboroniques (Schéma 47).⁵⁴ Le cycle catalytique est initié par une réaction de transmétallation entre le catalyseur au cuivre (II) et l'ester arylboronique. Le complexe aryle-cuivre (II) ainsi formé subit ensuite une dismutation par un autre complexe au cuivre (II) pour donner un complexe au cuivre (I) et un complexe aryle-cuivre (III). Le nucléophile, oxygéné dans l'exemple, attaque ensuite le complexe aryle-cuivre (III) et permet l'élimination réductrice. Le produit désiré et le complexe au cuivre (I) sont alors libérés. Enfin le catalyseur au cuivre (II) est régénéré par oxydation à l'oxygène de l'air.

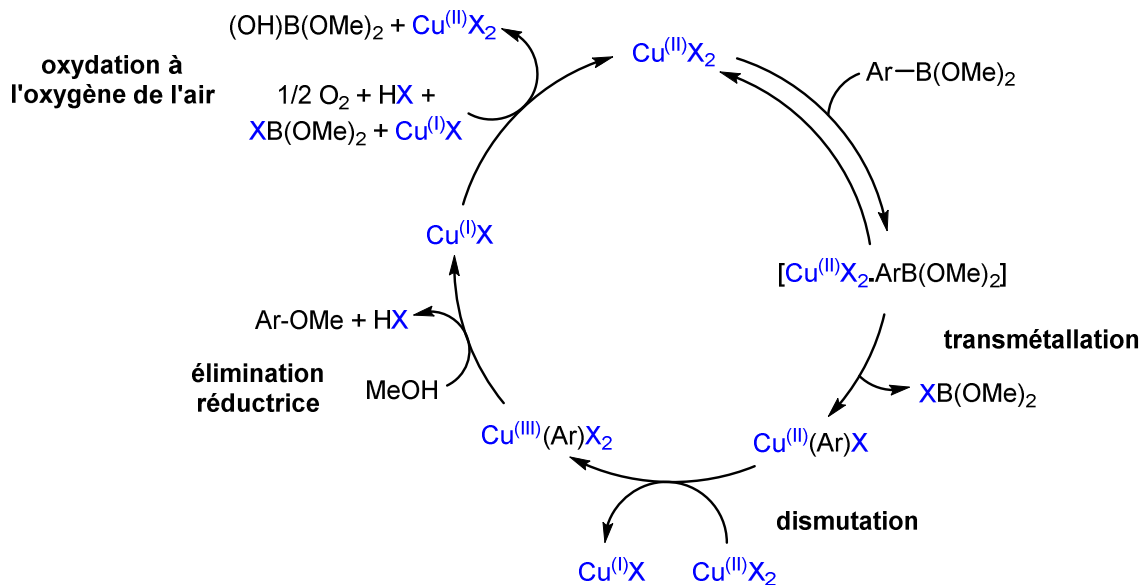


Schéma 47. Mécanisme proposé pour la méthylation des esters arylboroniques

Dans la publication préliminaire du groupe de Chan, la réaction a été appliquée à de nombreux substrats azotés, en présence d'une quantité stœchiométrique de cuivre.⁵⁵ Un sulfonamide a été engagé dans le couplage de Chan-Lam pour donner le produit désiré avec 72% de rendement (Schéma 48).

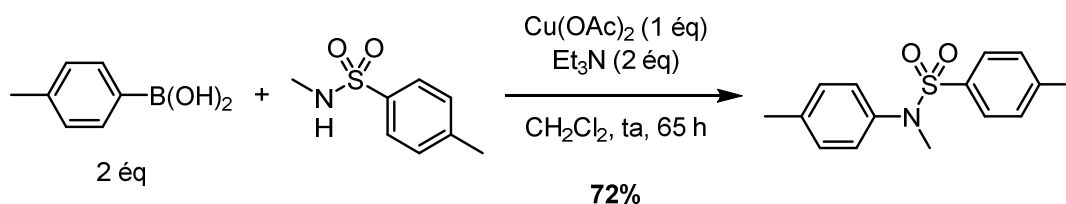


Schéma 48. Premiers résultats du couplage de Chan-Lam avec un sulfonamide

Très récemment, Kim *et al.* ont publié une méthode de synthèse douce et efficace d'arylsulfonamides à partir d'acides boroniques et d'azotures sulfonylés.⁵⁶ La réaction a lieu en présence de sel de cuivre (I), sans base, ligand ou additif, à l'air et à température ambiante. Le méthanesulfonylazoture réagit par exemple avec l'acide 3,5-diméthylphénylboronique dans le méthanol, avec 10 mol % de chlorure de cuivre, pendant

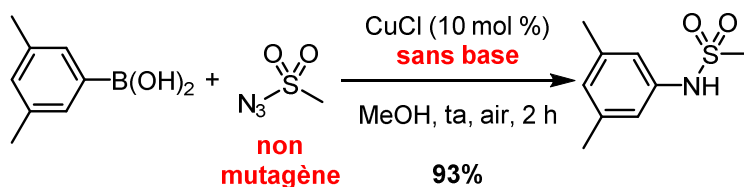
⁵⁴ (a) King, A. E.; Huffman, L. M.; Casitas, A.; Costas, M.; Ribas, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12068–12073. (b) King, A. E.; Brunold, T. C.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5044–5045.

⁵⁵ Chan, D. M.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933–2936.

⁵⁶ Moon, S.-Y.; Nam, J.; Rathwell, K.; Kim, W.-S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 338–341.

2 heures, pour donner le *N*-(3,5-diméthylphényl)méthanesulfonamide avec 93% de rendement (Schéma 49). Par rapport à l'approche traditionnelle de sulfonamidation, cette méthode n'emploie pas de substance génotoxique ou mutagène.

Approche de Kim *et al.*



Approche traditionnelle

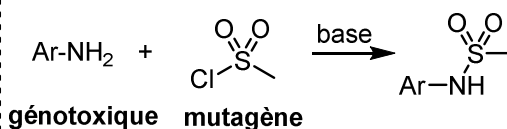


Schéma 49. Nouvelle méthode de synthèse des arylsulfonamides via un couplage de type Chan-Lam

II.3.2. Résultats des deux stratégies de synthèse du fragment pipérazine 24

Les deux stratégies de synthèse du fragment pipérazine **24** ont été menées en parallèle à partir d'anilines halogénées pour établir rapidement la meilleure des deux voies (Schéma 50).

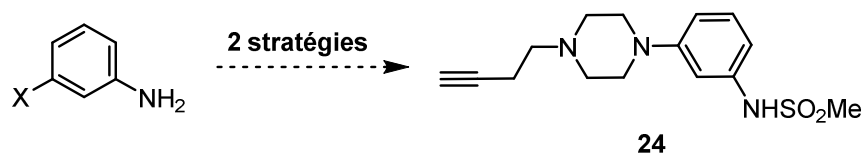


Schéma 50. Synthèse du composé **24** à partir d'anilines halogénées

• Stratégie I : Synthèse du sulfonamide par une sulfonation d'amine

Lors de la première stratégie de synthèse du composé **24**, le groupement sulfonamide est synthétisé avec de bons rendements, en milieu basique, à partir d'une 3-iodo- ou 3-chloroaniline (approche traditionnelle) et en présence de chlorure de méthanesulfonyle (Schéma 51).

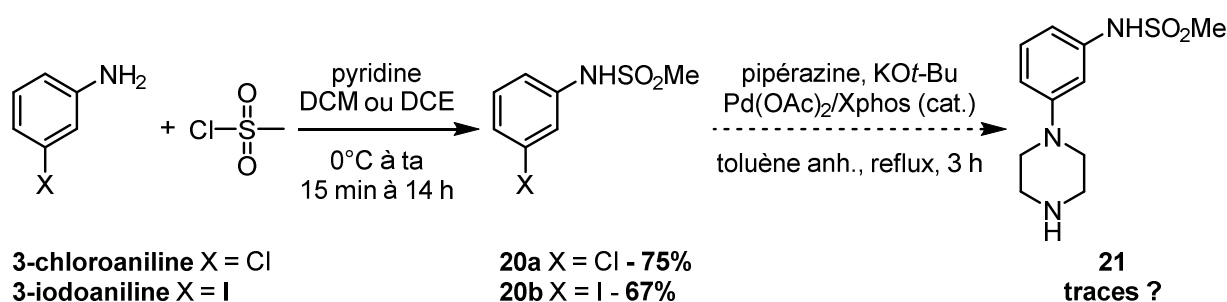


Schéma 51. Premières tentatives de la stratégie I

Les produits résultants **20a** ou **20b** sont ensuite engagés dans la *N*-arylation de la pipérazine (Buchwald-Hartwig), dans les conditions réactionnelles reportées par Scholz, en 2006.⁵⁷ Une des différences majeures de nos conditions réactionnelles est l'utilisation du *tert*-butylate de potassium disponible au laboratoire à la place du *tert*-butylate de sodium. Les premières observations sur plaque CCM montrent que le substrat iodé réagit et qu'un nouveau produit est formé. Après 3 heures d'agitation, seules des traces de produit de

⁵⁷ Buchwald, S. L.; Mauger, C.; Mignani, G.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 23–39.

départ sont constatées. Le milieu réactionnel subit ensuite un traitement acide pour éliminer sélectivement l'excès de pipérazine puis un traitement basique pour éventuellement faire précipiter le produit. Mais à l'issue des traitements, la phase organique ne semble pas contenir d'autres espèces que le solvant. Un produit est recueilli dans la phase aqueuse puis purifié sur colonne C18. Malheureusement, aucune trace de produit n'a été retrouvée après avoir collecté les fractions. Un autre essai est tenté avec le substrat chloré sans traitement ultérieur. Après 5 heures de chauffage, le milieu réactionnel est purifié sur colonne : les spectres RMN ^1H des différentes fractions n'ont pas permis d'identifier le produit **21**. Seule une analyse de masse nous confirme la présence probable de produit.

En résumé, le traitement acide lors de la première tentative était une erreur. La société Pierre Fabre nous a en effet spécifié que la molécule contenant les trois fonctions amide et amines possédait une fenêtre de pH très restreinte. Une fois protonée, la molécule ne peut pas revenir à sa forme non protonée par un lavage basique. Pour la deuxième tentative, les problèmes de solubilité de la molécule lors de la purification ont empêché l'identification probante du produit.

- **Stratégie II : Synthèse du sulfonamide par une *N*-arylation de Buchwald**

Parallèlement à la première stratégie, la seconde stratégie est initiée par la synthèse de la *N*-arylpipérazine **22** (Schéma 52). La réaction est réalisée à partir du sel hydrochloré de *N,N*-bis(2-chloroéthyl)amine et de la 3-bromoaniline dans le méthyldiglycol, sans utiliser de base.⁵⁸ Cette méthode, reportée en 2005 par Liu et Robichaud, impliquait initialement un chauffage thermique de 150°C pendant 6 à 12 heures. Ici, le temps réactionnel est considérablement réduit en chauffant à 180°C, sous irradiation micro-ondes, pour donner un bon rendement de 60%. L'étape suivante correspond à l'alkylation de la pipérazine avec un rendement de 80%. Pour introduire le groupement sulfonamide, une *N*-arylation de Buchwald-Hartwig est tentée avec le méthanesulfonamide. Après 8 heures de chauffage à reflux et disparition du produit de départ, le milieu réactionnel est traité en milieu acide, ceci ne permettant pas d'isoler le produit **24**.

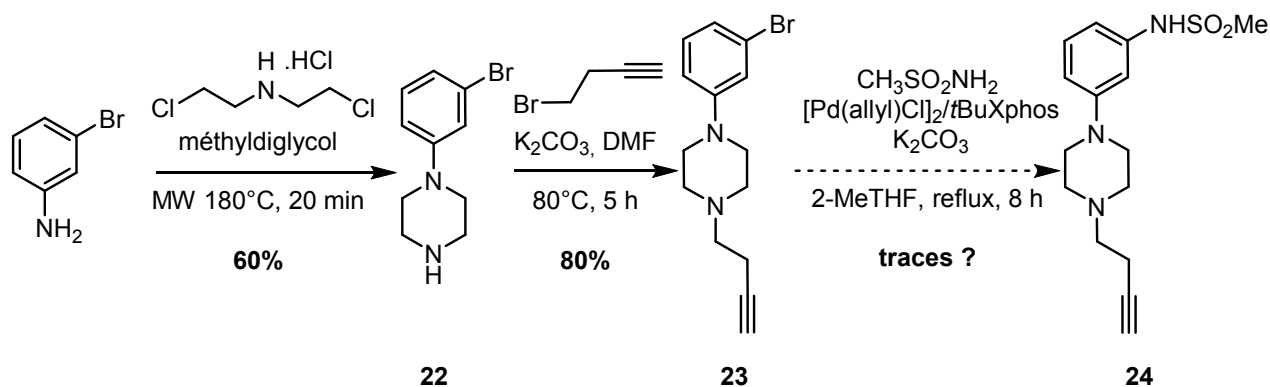


Schéma 52. Premières tentatives de la stratégie II

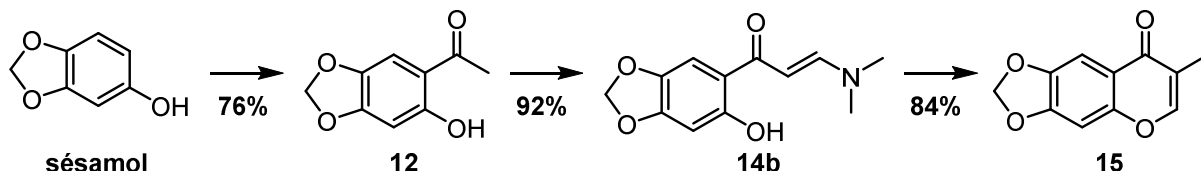
III. Conclusion

A l'issue de ces différents résultats, un bilan a été dressé en présence des laboratoires Pierre Fabre.

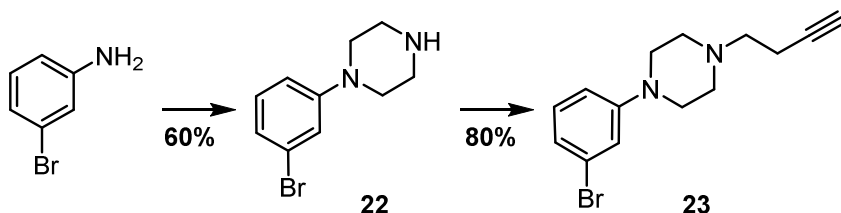
⁵⁸ Liu, K. G.; Robichaud, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7921–7922.

Premièrement, le substrat chromone **15** a été synthétisé avec succès en trois étapes (*Schéma 53*). Deuxièmement, le substrat pipérazine **23** comportant un brome à la place du sulfonamide a aussi été préparé facilement, en deux étapes. Troisièmement, les premiers résultats du couplage de Sonogashira entre les substrats **15** et **9** (fragment pipérazine comportant le groupement nitro à la place du sulfonamide) sont plutôt prometteurs. Finalement, les premiers essais d'hydrogénation de la triple liaison nous laissent penser à de bons résultats à l'issue d'une future optimisation.

Synthèse du fragment chromone



Synthèse du fragment pipérazine



Couplage de Sonogashira + Hydrogénation

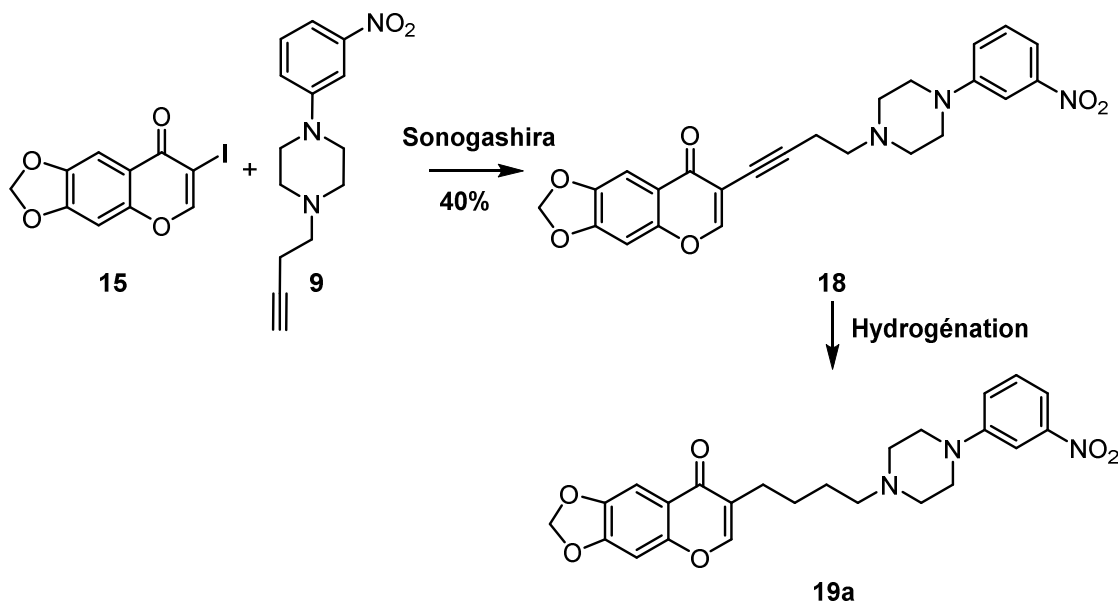


Schéma 53. Résumé des avancées dans la synthèse du composé F17464

A ce jour, l'obstacle majeur de cette synthèse n'a pas encore été surmonté. Les difficultés interviennent au moment où le sulfonamide est introduit sur l'arylpipérazine. Ceci ne semble pas relever de problèmes de réactivité mais de pH. Dès que la pipérazine et le sulfonamide sont réunis sur le noyau aromatique, il est très difficile d'isoler le produit.

A l'issue de ce bilan avec les laboratoires Pierre Fabre, une troisième stratégie a émergé. C'est dans le troisième chapitre que l'alkylation des chromones en position 3 sera abordée.

Chapitre 3. Alkylation des chromones en position 3

La troisième stratégie est basée sur l'idée d'alkyler les chromones via une énamine. Tout comme l'iodation de la chromone à partir de l'énamine, nous avons envisagé de développer une méthode d'alkylation des chromones en position 3 (Schéma 54).

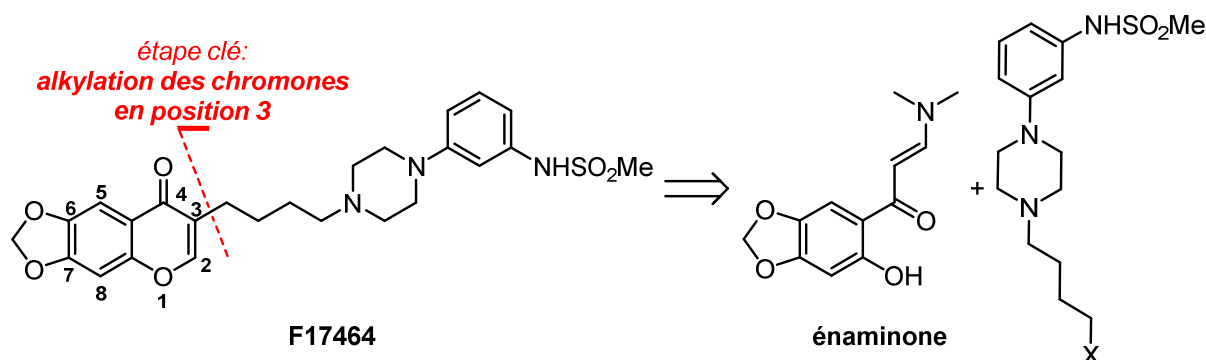


Schéma 54. Troisième stratégie basée sur l'alkylation des chromones en position 3

I. Alkylation des chromones en position 3 : état de l'art

Les chromones et leurs dérivés sont omniprésents dans la nature et sont rencontrés dans un grand nombre de molécules bioactives.⁵⁹ Les flavonoïdes sont des molécules à l'origine de certaines teintes de fleurs et de fruits. Beaucoup de flavonoïdes possèdent le noyau chromone, dont le nom grec *chroma* signifie couleur (Figure 13).

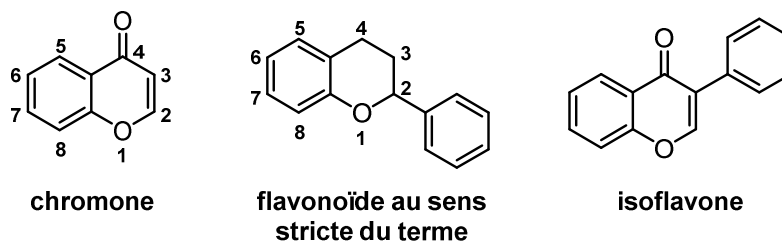


Figure 13. Noyau chromone et flavonoïdes

De nombreux dérivés chromone substitués en position 3 sont utilisés en tant qu'intermédiaires de synthèse. Diverses méthodes de préparation de ce type de chromones sont présentées dans la section suivante.

I.1. Méthodes de synthèse des dérivés chromone substitués uniquement en position 3

I.1.1. A partir des *o*-hydroxyarylcétones

La réaction de Vilsmeier-Haack (I) et la condensation de Claisen (II) sont deux voies générales d'accès aux chromones substituées en position 3 (Schéma 55). Au fil des années, de nombreuses variantes ont été

⁵⁹ Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960–4992.

développées pour pallier divers inconvénients liés aux conditions réactionnelles ou pour élargir le champ d'application.

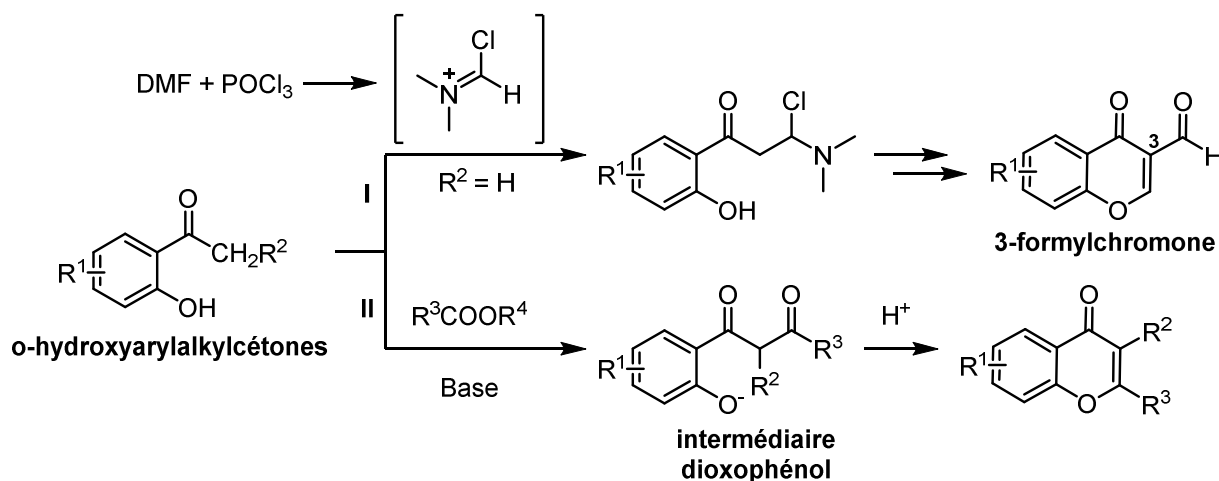


Schéma 55. Synthèse de chromones via la réaction de Vilsmeier-Haack (I) ou une condensation de Claisen (II)

• La Réaction de Vilsmeier-Haack

La réaction de Vilsmeier-Haack (I) consiste en la réaction entre une *o*-hydroxyarylcétone et un agent de formylation (DMF), en présence de trichlorure de phosphore (POCl₃). Au niveau du mécanisme, un ion chloroiminium est d'abord formé in situ par réaction entre l'amide et le trichlorure de phosphore. Le chloroiminium réagit ensuite avec l'*o*-hydroxyarylcétone sous forme d'énolate, pour donner un intermédiaire qui se cyclisera par la suite. Ce dernier subira alors une seconde attaque de l'ion chloroiminium, suivie d'une hydrolyse, pour conduire à une 3-formylchromone.

Au fil des années, la réaction de Vilsmeier-Haack a été modifiée pour remédier aux temps de réaction très longs, aux réactions secondaires et aux rendements relativement faibles. Une des variantes permet par exemple l'obtention de 3-iodochromones avec de bons rendements (Schéma 56).⁶⁰ Les 2-hydroxyacétophénone réagissent avec DMF-DMA pour former des énamines qui, en présence de diiode, sont converties en 3-iodochromones. C'est d'ailleurs cette méthode d'iodation indirecte qui a été employée dans le chapitre précédent.

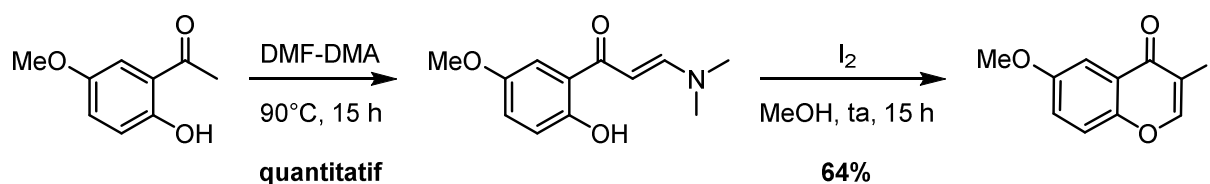


Schéma 56. Variante de la réaction de Vilsmeier-Haack

• La condensation de Claisen

La condensation de Claisen est réalisée à partir d'une *o*-hydroxyarylcétone et d'un ester carboxylique en présence d'une base forte. L'intermédiaire dioxophénol ainsi formé est cyclisé par

⁶⁰ Vasselin, D. A.; Westwell, A. D.; Matthews, C. S.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3973–3981.

chauffage en milieu acide (Schéma 55). De très bons rendements sont souvent obtenus comme dans l'exemple ci-dessous où l'anhydride acétique est utilisé (Schéma 57).⁶¹

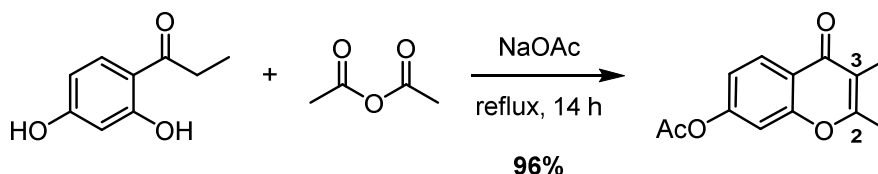


Schéma 57. Synthèse d'un dérivé chromone méthylé en position 2 et 3

- La condensation en milieu acide via un sel de benzopyrylium

Pour former des chromones substituées en position 3, la condensation en milieu acide est aussi possible (Schéma 58).⁶² Des *o*-hydroxyarylcétone ont été transformées en sels de benzopyrylium, en présence d'orthoformate d'éthyle et d'acide perchlorique, puis en chromones dans des conditions douces et avec de très bons rendements.

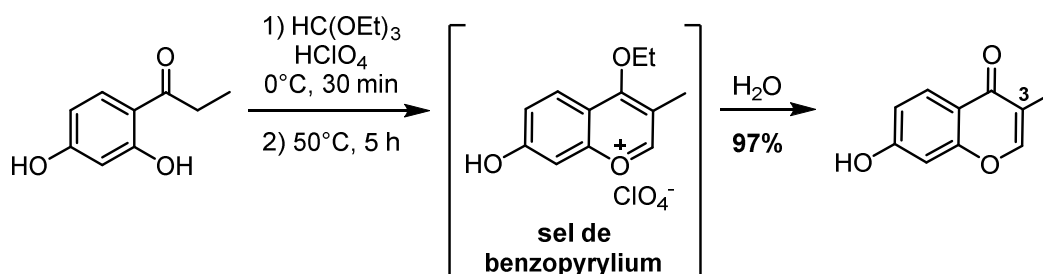


Schéma 58. Chromones substituées en position 3 via une condensation en milieu acide

I.1.2. A partir d'énamines

Lorsque le salicylaldéhyde réagit avec une énamine, un intermédiaire cyclique substitué par une amine en position 2 est obtenu. Il peut être ensuite converti en chromone méthylée en position 3 via une oxydation par le trioxyde de chrome (Schéma 59).⁶³ Notons que cet exemple est reporté dans un ouvrage de 1977 sans précision supplémentaire.

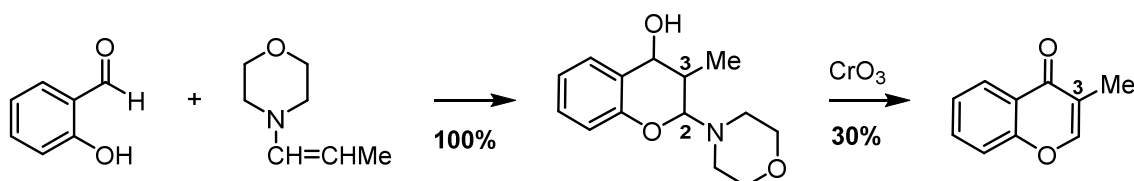


Schéma 59. Méthylation de la chromone en position 3 à partir d'énamines

⁶¹ Yu, D.; Chen, C.-H.; Brossi, A.; Lee, K.-H. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4072–4082.

⁶² Bolós, J.; Gubert, S.; Anglada, L.; Planas, J. M.; Burgarolas, C.; Castelló, J. M.; Sacristán, A.; Ortiz, J. A. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2962–2970.

⁶³ Ellis, G. P. *In Chromenes, Chromanones, and Chromones: The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Ellis, G. P., Ed.; Wiley: New York, 1977; Vol. 31; p 495-555.

I.1.3. A partir de chromanones

La formation des chromones à partir de chromanones est moins courante puisque le produit de départ n'est pas toujours accessible et les rendements restent relativement faibles (Schéma 60).⁶³ Cependant, les chromanones se condensent avec des aldéhydes pour produire des dérivés insaturés qui s'isomérisent en chromones, en présence de nickel de Raney dans le xylène, sous haute température. Là encore, aucun détail sur les conditions réactionnelles n'a été apporté dans la référence.

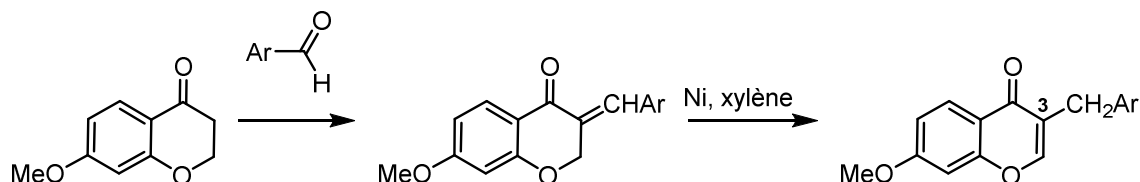


Schéma 60. Synthèse d'une chromone alkylée en position 3 à partir d'une chromanone

I.1.4. A partir d'une chromone

En 2011, Hong *et al.* ont reporté la construction de 3-vinylchromones à partir de la chromone elle-même et d'un alcène, via une fonctionnalisation palladocatalysée de liaison C-H.⁶⁴ L'alcénylation palladocatalysée conduit à de très bons rendements, en particulier lorsque l'alcène est conjugué à un ester méthylique (Schéma 61).

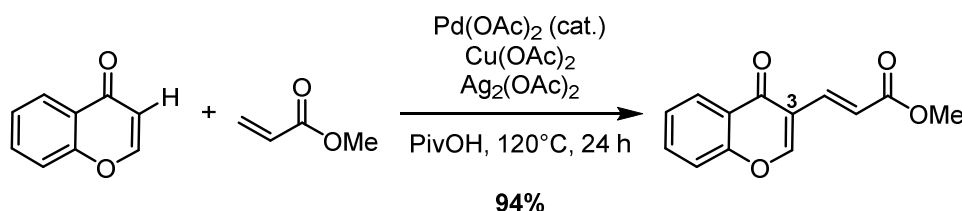


Schéma 61. Exemple d'alcénylation palladocatalysée intermoléculaire des chromones en position 3

I.1.5. Via l'organocatalyse

Récemment, des chromones fonctionnalisées en position 3 ont été synthétisées via une hydroacylation intramoléculaire d'alcynes activés, catalysée par des carbènes *N*-hétérocycliques (Schéma 62).⁶⁵ Le sel de thiazolium **D** a donné les meilleurs rendements.

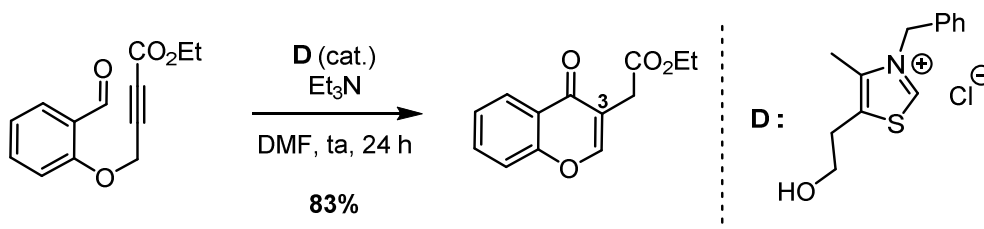


Schéma 62. Synthèse d'une chromone fonctionnalisée en position 3 via l'organocatalyse

⁶⁴ Kim, D.; Hong, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4466–4469.

⁶⁵ Vedachalam, S.; Wong, Q.-L.; Maji, B.; Zeng, J.; Ma, J.; Liu, X.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 219–225.

C'est plus précisément par organocatalyse que ces chromones ont pu être préparées. L'organocatalyse est l'un des domaines les plus importants de la recherche en chimie verte. Dans ce contexte, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) sont de plus en plus employés pour la formation de liaisons carbone-carbone.

II. Résultats de la troisième stratégie d'alkylation des chromones

Finalement, peu de méthodes permettent un accès direct aux chromones substituées par de longues chaînes alkyles en position 3, avec de bons rendements. Pour obtenir une plus grande diversité de substituants en position 3, beaucoup de chimistes synthétisent le dérivé 3-formylchromone via la réaction de Vilsmeier-Haack pour transformer ensuite le groupement acyle (Schéma 63).⁶⁶

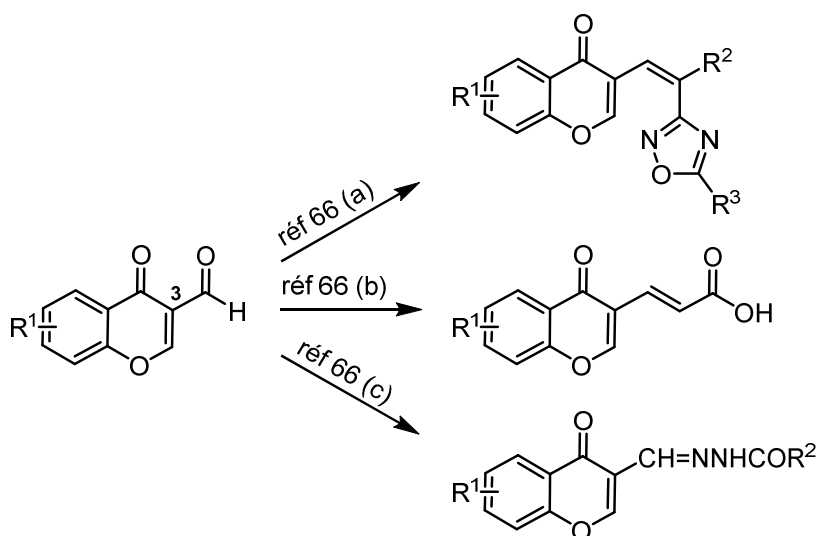


Schéma 63. Synthèse de dérivés chromone à partir de l'intermédiaire chromone-3-carboxaldéhyde

Si l'on considère la variante de la réaction de Vilsmeier-Haack impliquant le DMF-DMA, la cyclisation se produit principalement en présence de réactifs très électrophiles (diiodure, groupement acyle, etc.). A notre connaissance, aucune application à partir de chaînes alkyles halogénées très peu électrophiles n'a été reportée, du moins avec de bons rendements.

C'est pourquoi, dans le contexte de la synthèse du composé F17464, une méthodologie d'alkylation des chromones en position 3 a été initiée à partir d'une énamine et d'une chaîne alkyle halogénée.

II.1. Essais préliminaires

Pour des questions pratiques, la stratégie initiale sera modifiée. L'idée n'est donc plus d'assembler deux synthons mais trois : le synthon énamine, la chaîne alkyle composée de quatre méthylènes et de deux groupes partants (X et Y) ainsi que le synthon pipérazine (Schéma 64).

⁶⁶ (a) Diwakar, S. D.; Joshi, R. S.; Gill, C. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 882–887. (b) Kumar, S.; Singh, B. K.; Pandey, A. K.; Kumar, A.; Sharma, S. K.; Raj, H. G.; Prasad, A. K.; Van der Eycken, E.; Parmar, V. S.; Ghosh, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2952–2962. (c) Wang, B.; Yang, Z.-Y.; Qin, D.; Chen, Z.-N. *J. Photochem. Photobiol., A* **2008**, *194*, 49–58.

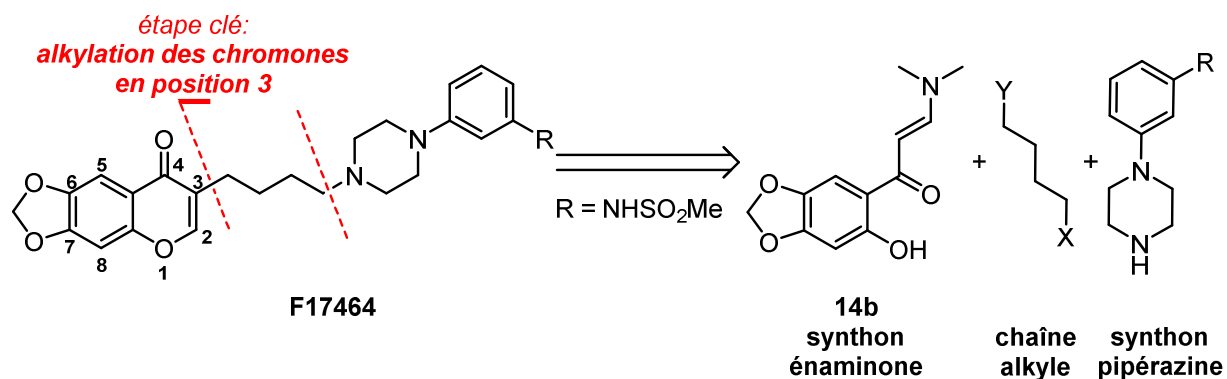


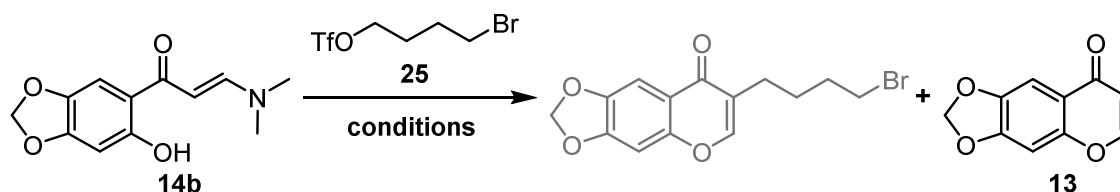
Schéma 64. Synthèse du composé F17464 par assemblage de trois synthons

La chaîne alkyle doit comporter deux groupes partants différents à ses extrémités, avec une aptitude à partir plus ou moins importante. L'idéal est de construire une chaîne avec un groupement triflate sur l'une des extrémités et un groupement chloro sur l'autre. Le premier, plus facile à éliminer, pourrait intervenir dans l'alkylation de la chromone et le second permettrait l'alkylation de la pipérazine.

II.1.1. Chaîne composée de deux groupes partants

La chaîne 4-bromobutyl trifluorométhanesulfonate **25** est préparée par traitement du 4-bromobutanol avec l'anhydride triflique. Une fois synthétisée, la chaîne **25** est mise en présence du synthon énamine **14b**, dans les mêmes conditions que les derniers essais d'iodation indirecte.

Dans un premier temps, la réaction est réalisée dans le 2-méthyltétrahydrofurane qui est complété par du chloroforme en raison d'une mauvaise solubilisation de l'énamine **14b**. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures (Tableau 11, entrée 1). Dans un deuxième temps, la réaction est effectuée dans le DMF et chauffée à 60°C (Tableau 11, entrée 2). Pour les deux essais, seul le dérivé chromone **13** est obtenu.

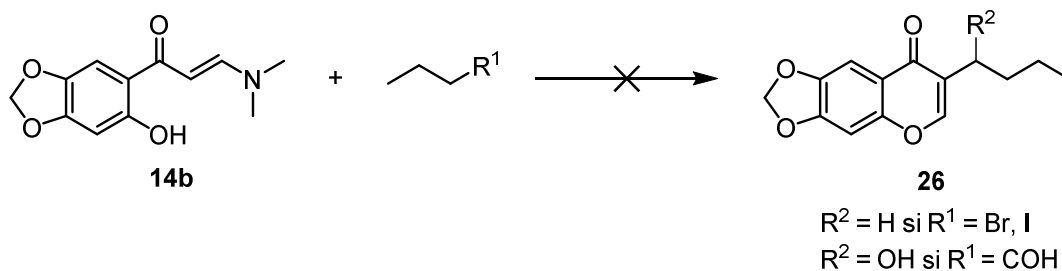


Entrée	Conditions réactionnelles	Observations
1	2-MeTHF/CHCl ₃ , ta, 24 h	Produit 13
2	DMF, 60°C, 4 h	Produit 13

Tableau 11. Premiers essais d'alkylation indirecte de la chromone

II.1.2. Chaîne composée d'un seul groupe partant

Pour simplifier la réaction et vérifier les conditions employées lors de l'iodation indirecte, une chaîne monohalogénée commerciale est engagée dans cette même réaction tandem d'alkylation/cyclisation (Tableau 12).



Entrée	R ¹	Conditions réactionnelles	Observations
1	CH ₂ Br	pyridine, CHCl ₃ , ta, 14 h	14b
2	CH ₂ Br	pyridine, CHCl ₃ , MW 80°C, 23 min	14b Dégradation du bromobutane
3	CHO	pyridine, CHCl ₃ , ta, 20 h	14b
4	CHO	pyridine, CHCl ₃ , MW 80°C, 23 min	14b
5	CH ₂ I	DMF, ta, 5 h	14b
6	CH ₂ I	DMF, MW 100°C, 30 min	14b
7	CH ₂ I	CHCl ₃ , ta, 5 h	14b
8	CH ₂ I	CHCl ₃ , MW 100°C, 30 min	14b
9	CH ₂ I	TMSCl , CHCl ₃ , ta, 5 h	13
10	CH ₂ I	TMSCl , CHCl ₃ , MW 100°C, 30 min	13
11	CH ₂ I	AgNO₃ , CHCl ₃ , ta, 5 h	13 Nouveaux produits visibles à 365 nm
12	CH ₂ I	TMSCl, AgNO₃ , CHCl ₃ , ta, 5 h	13 Nouveaux produits visibles à 365 nm

Tableau 12. Essais d'alkylation/cyclisation sur des chaînes monohalogénées

Que ce soit à partir du 1-bromobutane, du 1-butyraldéhyde ou du 1-iodobutane, le dérivé chromone alkylé en position 3 n'est pas obtenu dans les conditions classiques de l'iodation indirecte, c'est-à-dire dans du chloroforme, avec ou sans pyridine et à température ambiante (*Tableau 12, entrées 1, 3, 7*). L'utilisation du DMF pour une meilleure solubilisation des substrats n'a pas montré d'amélioration (*Tableau 12, entrées 5, 6*). Le chauffage du milieu réactionnel à 80°C sous irradiation micro-ondes n'a pas conduit non plus au composé désiré (*Tableau 12, entrées 2 et 4*).

Par la suite, deux types d'additifs ont été utilisés. Dans un premier temps, pensant que le chlorure de triméthylsilyle pouvait activer le nucléophile en formant un éther d'énol silylé (type Mukaiyama), deux équivalents ont été introduits dans le milieu réactionnel (*Tableau 12, entrées 9 et 10*). Toutefois, celui-ci favorise la transformation de l'énaminone **14b** en dérivé chromone **13**, sans pour autant permettre l'alkylation en position 3 (*Schéma 65*).

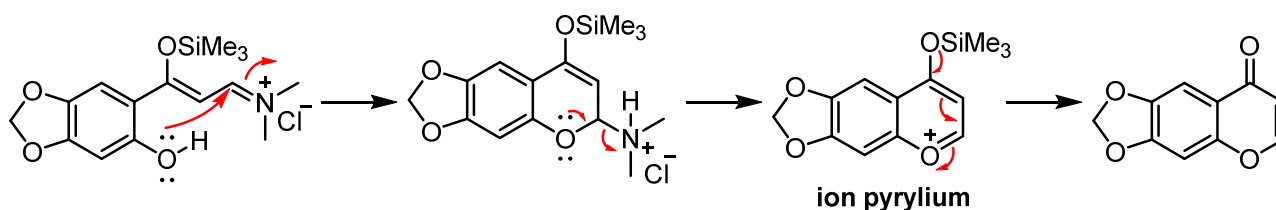


Schéma 65. Mécanisme de formation du fragment chromone 13 en présence de chlorure de triméthylsilyle

Quant au nitrate d'argent, il a été additionné dans le but de rendre le carbone, en α de l'iode, plus électrophile (Tableau 12, entrée 11). En effet, les sels d'argent sont reconnus pour leur caractère iodophile, favorisant ainsi l'élimination du groupement iodo. Sur plaque CCM, de nouveaux produits visibles à une longueur d'onde de 365 nm apparaissent. Sur le spectre RMN ^1H , seules des traces du composé cyclisé **13** sont identifiées.

Finalement, lorsqu'on ajoute les deux additifs (TMSCl et AgNO_3) pour activer simultanément le nucléophile et l'électrophile, le résultat n'est qu'une combinaison des observations précédentes (Tableau 12, entrée 12).

Au niveau du mécanisme, des interrogations subsistent sur l'ordre d'exécution de l'alkylation et de la cyclisation.

II.2. Essais en présence de triflate d'argent

II.2.1. Avec l'iodométhane

Afin d'empêcher une cyclisation précoce, il a été décidé de protéger le phénol du synthon énamine **14b** en éther de *tert*-butyldiméthylsilyle **27** (Schéma 66). Après plusieurs recherches sur les propriétés iodophiles des sels d'argent, le triflate d'argent est choisi pour permettre l'étape d'alkylation. Le plus simple des iodures d'alkyle est choisi pour le premier essai : l'iodure de méthyle. En s'inspirant des conditions de la littérature,⁶⁷ la réaction d'alkylation est réalisée à partir du synthon énamine protégé, en présence d'iodure de méthyle et de triflate d'argent, dans du dichlorométhane. Après avoir purifié le milieu réactionnel sur colonne de silice traitée à la triéthylamine, 50% du synthon chromone méthylé en position 3 sont isolés (composé **28**). Le traitement de la silice à la triéthylamine n'était finalement pas nécessaire car l'acide triflique formé in situ permet la cyclisation malgré la protection du phénol.

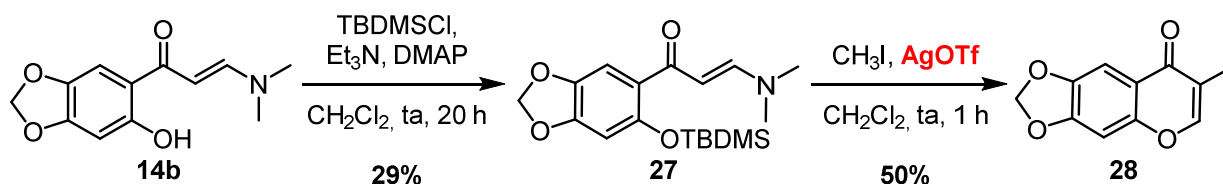


Schéma 66. Protection de la fonction alcool puis réaction d'alkylation

A l'issue de ces premiers résultats encourageants, la réaction est tentée à nouveau à partir de l'énamine non protégée **14b** (Schéma 67, Tableau 13, entrée 1). 3,8 équivalents d'iodure de méthane ainsi que 3 équivalents de triflate d'argent sont introduits dans le milieu réactionnel. Après 6 heures

⁶⁷ Jefford, C. W.; Sledeski, A. W.; Patrick, L.; Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1855–1858.

d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis purifié sur gel de silice traitée à la triéthylamine. 60% du synthon chromone méthylé **28** ont été obtenus, accompagnés de 8% de l'intermédiaire de synthèse aminé **29** et de 16% du dérivé chromone **13**.

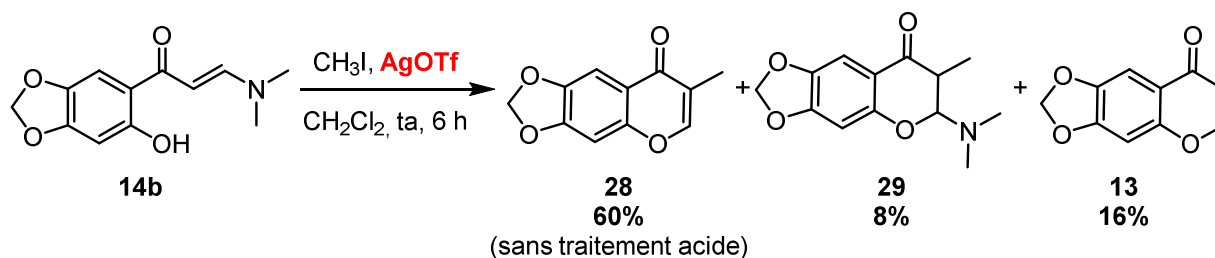


Schéma 67. Réaction tandem à partir de l'énaminone non protégée

Ce dernier résultat est très intéressant puisque des rendements modérés, voire bons, sont obtenus en une seule étape. De plus, le rendement du produit désiré peut être amélioré en traitant l'intermédiaire **29** par HCl (2,0 M dans Et₂O).

Lors d'un nouvel essai, le milieu réactionnel est traité en milieu acide après 24 heures de réaction et l'étape de purification est réalisée sur gel de silice non traitée (*Tableau 13, entrée 2*). Le rendement du produit **28** atteint alors 66%. Le gain de rendement correspond bien à la conversion de l'intermédiaire aminé **29** en produit **28**.

Entrée	Iodométhane	AgOTf	Conditions réactionnelles	28 [%]	29 [%]	13 [%]
1	3,8 éq	3 éq	CH ₂ Cl ₂ , ta, 6 h	60	8	16
2 ^(a)	3,8 éq	3 éq	CH ₂ Cl ₂ , ta, 24 h	66	0	non déterminé
3 ^(a)	14 éq	3 éq	CH ₂ Cl ₂ , ta, 24 h	71	0	18
4 ^(a)	3,8 éq	1 éq	CH ₂ Cl ₂ , ta, 24 h	58	0	non déterminé

(a) Avec un traitement acide

Tableau 13. Essais d'alkylation à partir de l'iodométhane en présence de triflate d'argent

Par la suite, l'effet du nombre d'équivalents d'iodométhane est étudié : un large excès (14 équivalents) est alors introduit (*Tableau 13, entrée 3*). Les produits **28** et **13** sont obtenus avec respectivement 71% et 18% de rendement. Notons que la quantité de produit secondaire **13** reste la même quel que soit le nombre d'équivalents d'iodométhane ou la durée de la réaction (*Tableau 13, entrées 1 et 3*). Nous aurions pu imaginer la conversion du composé **13** en produit **28** en présence d'un large excès de réactifs (iodométhane et triflate d'argent) et en 24 heures mais en vain. Cela signifie que la transformation précoce du produit de départ en composé **13** ne permet aucune alkylation ultérieure.

Finalement, le nombre d'équivalents de triflate d'argent est réduit à 1, permettant ainsi l'accès au produit **28** avec 58% de rendement (*Tableau 13, entrée 4*). Ce résultat reste très proche du premier essai (*Tableau 13, entrée 1*).

Lors des essais préliminaires (*cf. Tableau 12*), nous avons constaté que les substrats étaient spectateurs en l'absence de TMSCl ou d'AgNO₃. Aucune trace de produit **13** n'avait été observée puisque sa synthèse nécessitait un milieu acide.

D'un point de vue mécanistique, aucun élément ne permet de déterminer l'ordre respectif d'alkylation et de cyclisation. Soit l'énaminone **14b** subit l'alkylation en premier, puis se produisent la cyclisation et l'étape d'élimination (Schéma 68, **voie 1**). Soit le substrat **14b** est cyclisé puis a lieu l'alkylation suivie de l'élimination (Schéma 68, **voies 2 & 2bis**). Les expériences antérieures ont aussi montré que le composé **13** ne se transformait pas en produit **28** dans les conditions réactionnelles décrites (Schéma 68, **voie 2 & 2ter**).

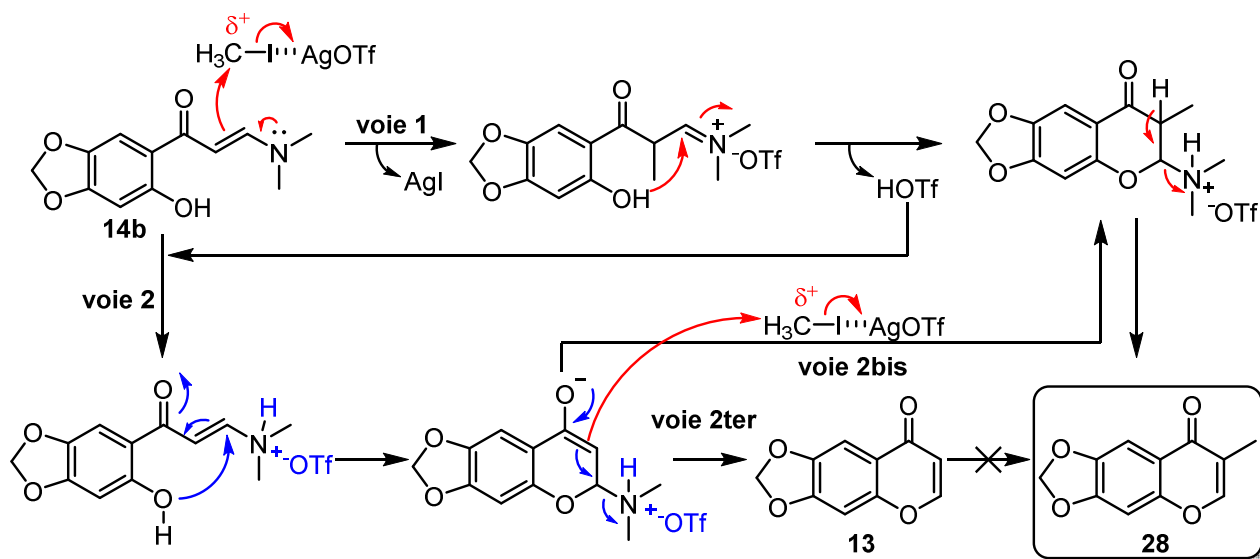


Schéma 68. Mécanisme de la réaction tandem alkylation/cyclisation

La réaction avec l'iodométhane est aussi testée en présence de chlorure de zinc mais aucune réaction n'a été observée (Schéma 69).

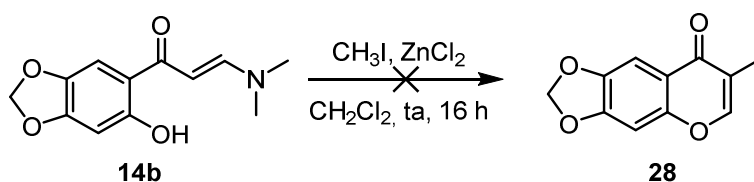


Schéma 69. Réaction d'alkylation en présence de chlorure de zinc

II.2.2. Avec l'iodobutane

A l'issue des résultats très positifs d'alkylation des chromones en présence de triflate d'argent, les essais sont poursuivis sur l'iodobutane (Schéma 70).

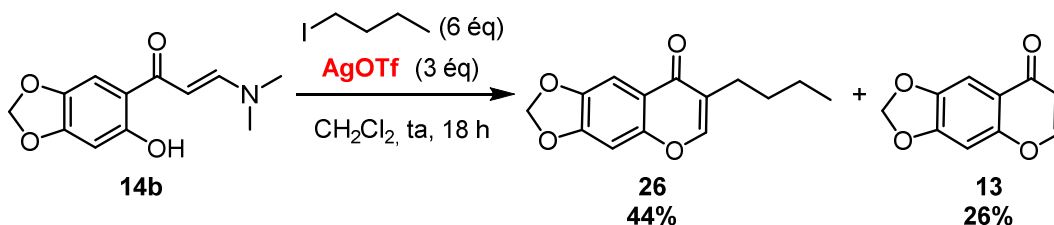


Schéma 70. Essais avec l'iodobutane

Lorsque le milieu réactionnel n'est pas traité en milieu acide en fin de réaction et que la silice est traitée à la triéthylamine, on retrouve bien le composé intermédiaire où l'ammonium n'a pas été éliminé. En revanche, si toutes les conditions d'acidité sont respectées, la réaction conduit à 44% de produit alkylé

26 et 26% de produit **13**. Le rendement du produit alkylé désiré est bien plus modéré qu'en présence d'iodométhane. La réaction d'alkylation paraît plus difficile ou moins rapide, et de ce fait, le rendement de formation du composé **13** est plus élevé comparativement à la réaction en présence d'iodométhane.

Nous pouvons noter ici l'importance de la source d'argent utilisée : en effet, le composé **26** n'avait pas été obtenu en présence de nitrate d'argent lors des essais préliminaires (cf. *Tableau 12, entrée 11*).

Ces résultats modestes ne sont pas optimisés, il nous paraît plus intéressant de tester la réaction tandem sur une chaîne dihalogénée.

II.2.3. Avec le 1-chloro-4-iodobutane

L'objectif du projet étant de réussir la réaction d'alkylation avec une chaîne portant deux groupes partants, l'énaminone est mise en présence du 1-chloro-4-bromobutane commercial et du triflate d'argent (*Schéma 71*). Aucune réaction n'est observée après 24 heures d'agitation, le produit de départ reste spectateur.

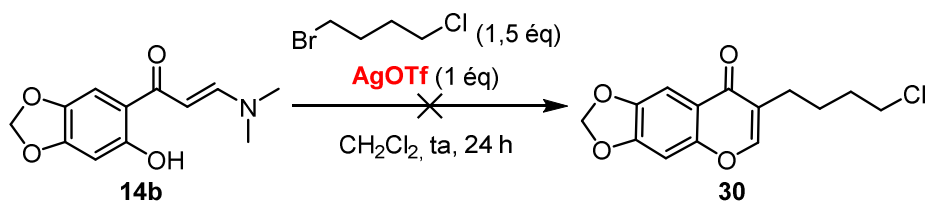
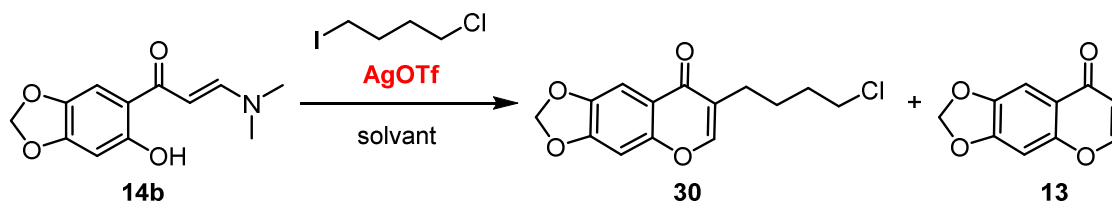


Schéma 71. Réaction d'alkylation en présence du 1-chloro-4-bromobutane

Une autre tentative est réalisée avec le 1-chloro-4-iodobutane commercial. 15 équivalents de 1-chloro-4-iodobutane ainsi que 15 équivalents de triflate d'argent sont utilisés pour saturer le milieu en électrophile (*Tableau 14, entrée 1*). Après 24 heures d'agitation à température ambiante et disparition totale du produit de départ, le milieu réactionnel est filtré sur célite et purifié directement sur silice. Seul le produit **30** est isolé avec 42% de rendement. Sachant que cet essai n'a pas été traité à l'acide, la présence de produit intermédiaire portant le groupement amine paraît très probable mais ce dernier n'a pas été isolé.



Entrée	1-chloro-4-iodobutane	AgOTf	Conditions réactionnelles	30 [%]	13 [%]
1	15 éq	15 éq	CH ₂ Cl ₂ , ta, 24 h	42	non déterminé
2 ^(a)	15 éq	1 éq	CH ₂ Cl ₂ , ta, 24 h	39	53
3 ^(a)	15 éq	1 éq	CH ₂ Cl ₂ , reflux, 24 h	27	37
4 ^(a)	5 éq	1 éq	CH ₂ Cl ₂ , ta, 24 h	36	46
5 ^(a)	1,5 éq	1 éq	CH ₂ Cl ₂ , ta, 24 h	26	39
6 ^(b)	1,5 éq	1 éq	CH ₂ Cl ₂ , ta, 24 h	15	0
7 ^(a)	1,5 éq	1 éq	CH ₂ Cl ₂ , ta, 3 j	24	43
8	5 éq	1,5 éq	DMF, ta, 6 h	0	0
9	5 éq	1,5 éq	DMF, 60°C, 12 h	0	0

(a) Avec un traitement acide (b) avec un traitement du gel de silice à la triéthylamine

Tableau 14. Essais de la réaction tandem avec le 1-chloro-4-iodobutane

Le premier résultat d'alkylation avec le 1-chloro-4-iodobutane est déjà très positif de par la sélectivité de la réaction : une seule extrémité de la chaîne halogénée a été substituée. Plusieurs conditions ont donc été testées pour tenter d'optimiser la réaction (*Tableau 14*). Les changements de conditions réactionnelles ont surtout été effectués au niveau du nombre d'équivalents de la chaîne dihalogénée et du triflate d'argent.

Pour le suivi de la réaction, il faut savoir que l'énaminone de départ **14b** et le produit cyclisé **13** ont exactement le même rapport frontal sur plaque CCM : ces composés ne peuvent être différenciés qu'à une longueur d'onde de 365 nm où le produit de départ **14b** est vert-fluorescent et le produit cyclisé **13** est bleu-fluorescent. L'avancement de la réaction ne peut malheureusement pas être contrôlé en GCMS.

En utilisant 1 seul équivalent de triflate d'argent (*Tableau 14, entrée 2*), le produit **30** est isolé avec 39% de rendement, ce qui reste relativement proche du résultat du premier essai (*Tableau 14, entrée 1*), à la différence près qu'un traitement acide a été réalisé en fin de réaction. Aucun doute ne devrait subsister quant à la conversion d'un éventuel intermédiaire aminé de type **29**.

En utilisant 5 équivalents de 1-chloro-4-iodobutane et un seul équivalent de triflate d'argent, le rendement du composé **30** est légèrement inférieur mais du même ordre de grandeur que les précédents (*Tableau 14, entrée 4*).

Lorsqu'un équivalent de triflate d'argent et 1,5 équivalents de chaîne dihalogénée sont employés, le rendement du produit **30** chute à 26% (*Tableau 14, entrée 5*). Un essai semblable à cette dernière expérimentation a été réalisé sans traitement acide après 24 heures d'agitation et le milieu réactionnel a été purifié sur silice traitée à la triéthylamine (*Tableau 14, entrée 6*). 15% de produit **30** et 48% de produit de départ **14b** ont été isolés. Aucune trace de produit **13** n'a été observée. Ceci diffère totalement des résultats de l'étude précédente avec l'iodobutane : à aucun moment le produit de départ n'avait été isolé, même en évitant tout contact acide. Les rendements modestes de la réaction avec une chaîne dihalogénée ne s'expliqueraient donc pas par la réaction parasite de formation du composé **13** mais par un manque de réactivité du substrat **14b**.

Etant donné la présence de produit de départ après 24 heures d'agitation (*Tableau 14, entrée 5*), le temps de réaction est prolongé de 2 jours, mais aucune amélioration de rendement n'est remarquée (*Tableau 14, entrée 7*). Finalement, le chauffage du milieu réactionnel ou le changement de solvant ne donne pas de meilleurs rendements (*Tableau 14, entrées 3, 8 et 9*).

Notons que pour cette réaction à partir du 1-chloro-4-iodobutane, le traitement acide ne semble pas avoir d'influence positive en faveur du rendement du composé **30**. La seule certitude sur l'effet du traitement acide est la conversion du substrat **14b** en composé **13**. De plus, ce traitement serait susceptible de dégrader les composés portant le motif dioxolane. Cette dégradation impliquerait alors la rétention des produits sur le gel de silice lors des purifications. Cette hypothèse n'a pas pu être confirmée.

II.2.4. Avec un dioxthiolane

Parallèlement à ces essais, l'idée d'utiliser un dioxthiolane en tant qu'électrophile a émergé (*Schéma 72*).

Deux expérimentations sous irradiation micro-ondes ont été effectuées mais aucune réaction n'a été observée.⁶⁸

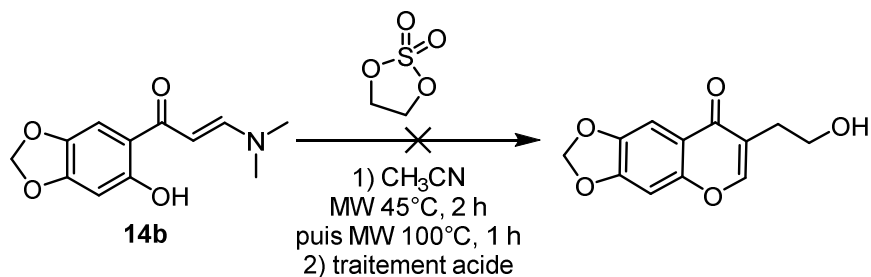


Schéma 72. Essai sur un dioxathiolane

L'intérêt de cet essai était de tester plus tard le 2,2-dioxo-1,3,2-dioxathiepane qui, après ouverture de cycle, aurait pu être attaqué par la pipérazine en α de l'ion sulfate (Schéma 73).⁶⁹

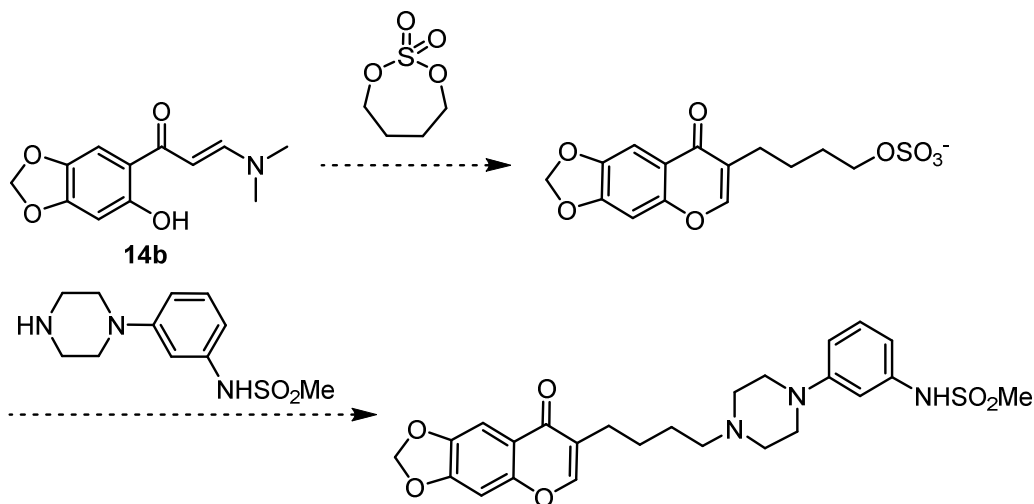


Schéma 73. Intérêt du 2,2-dioxo-1,3,2-dioxathiepane

III. Conclusion

A ce jour, le meilleur rendement de la réaction entre l'énaminone (**14b**) et le 1-chloro-4-iodobutane en présence de triflate d'argent est de 42%. La réaction d'alkylation avec une chaîne dihalogénée a montré qu'il était possible d'éliminer sélectivement l'un des deux groupes partants. Aucun dimère n'a été observé.

Les résultats de la troisième stratégie sont modérés mais restent très encourageants. Cette troisième stratégie a permis d'initier une méthodologie innovante d'alkylation des chromones en position 3.

De nombreuses possibilités existent pour tenter d'optimiser cette réaction. Le sel d'argent peut, par exemple, être remplacé par le trifluoroacétate d'argent. Il serait aussi judicieux d'agir au niveau des solvants et de la purification. L'énaminone de départ et les produits finaux sont en effet difficiles à

⁶⁸ Berridge, M. S.; Franceschini, M. P.; Rosenfeld, E.; Tewson, T. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1211–1217.

⁶⁹ Lohray, B. B.; Gao, Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2623–2626.

solubiliser dans le dichlorométhane ou le chloroforme, ce qui complique les purifications sur gel de silice. Des essais sur des quantités bien plus élevées nous permettraient peut être de recristalliser le produit et d'obtenir de meilleurs rendements.

Cette étude est toujours en cours d'optimisation afin d'obtenir une meilleure voie d'accès pour le composé F17464.

Conclusion - Partie I

Dans cette partie, trois différentes stratégies ont été initiées pour la synthèse d'un antipsychotique potentiel (F17464), développé par les laboratoires Pierre Fabre (Schéma 74).

La première méthode, basée sur une réaction de métathèse croisée n'a pas permis d'obtenir l'intermédiaire de synthèse issu de l'assemblage des deux synthons éthyléniques.

Les résultats de la seconde stratégie fondée sur le couplage de Sonogashira sont très encourageants pour des résultats préliminaires. Seulement, le couplage de Sonogashira a été réalisé à partir du substrat chromone effectif **15** et du substrat pipérazine modèle **9**. Ce dernier comporte en effet un substituant nitro à la place d'un groupement sulfonamide. Malheureusement, en raison de problèmes de pH, le synthon pipérazine **24** portant le groupement sulfonamide n'a pas pu être isolé, ni caractérisé.

Finalement, les premiers résultats de la troisième méthodologie sont modérés mais restent aussi très prometteurs pour une éventuelle optimisation. Un des points positifs supplémentaires de cette méthode est la sélectivité de la substitution sur une des extrémités de la chaîne dihalogénée.

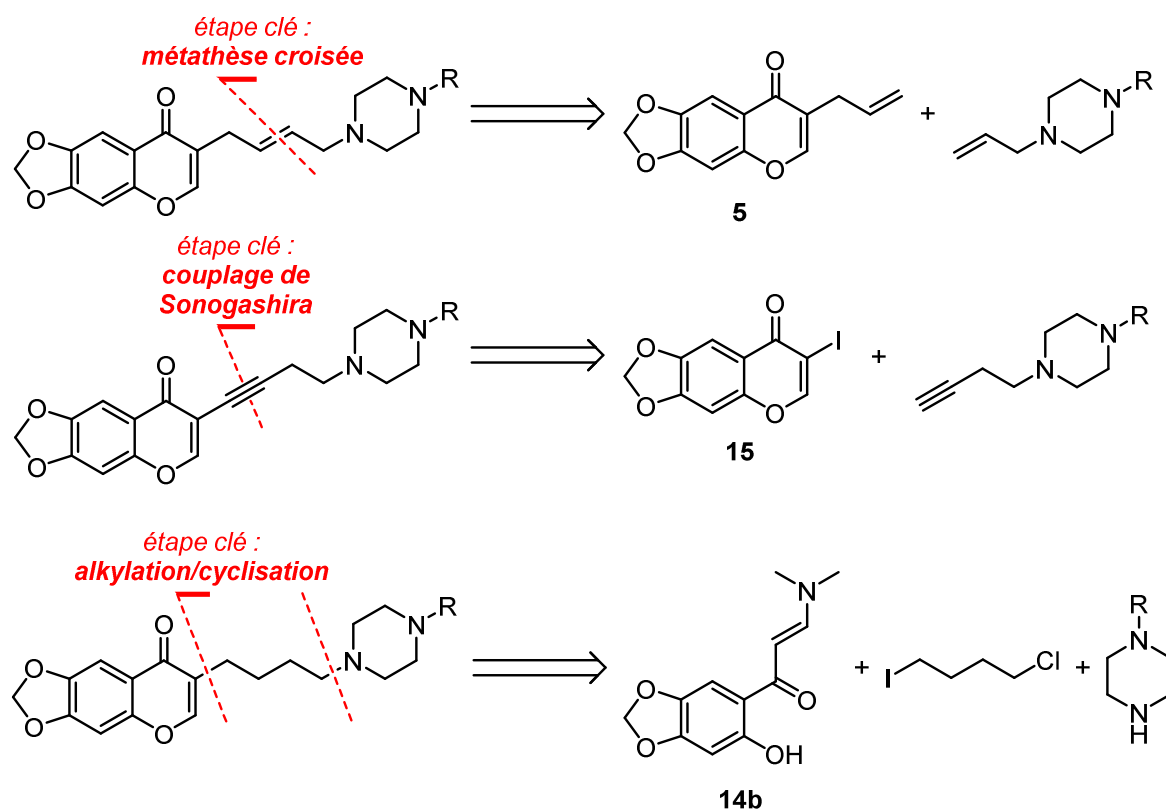


Schéma 74. Les trois stratégies abordées au cours de la partie I

Partie II. Projets de l'équipe SOMP

Chapitre I. Considérations bibliographiques

Les applications des réactions catalysées par des métaux de transition sont devenues de plus en plus importantes en synthèse organique. Ces réactions ont permis le développement de nombreuses méthodes pour la formation de différents types de liaisons telles que les liaisons C-C, C-N, C-O, C-S, fournissant ainsi de nouveaux outils puissants pour la synthèse totale de produits naturels, de molécules biologiquement actives, de composés fluorescents, etc.

Aujourd'hui, un des défis majeurs de la chimie organique est de synthétiser des molécules cibles le plus aisément possible tout en respectant l'environnement. Réduire le nombre d'étapes de synthèse, minimiser la quantité de déchets rejetés et diminuer les coûts de production des molécules deviennent des critères primordiaux à considérer dès le début d'une synthèse. A cette fin, des réactions métallocatalysées en cascade ont été développées, permettant ainsi la construction de structures polycycliques complexes, inhabituelles et hautement fonctionnalisées, en une seule étape.

Les cascades et réactions séquentielles peuvent être catalysées par de multiples complexes métalliques mais les complexes au palladium ont clairement été privilégiés ces vingt dernières années et leur intérêt a pris une ampleur considérable. Cependant, en catalyse, d'autres métaux comme l'or, le gallium, le rhodium et le platine connaissent un récent succès et permettent la découverte de nouvelles réactions remarquables.

Au vingtième siècle, le palladium apparaît comme l'un des métaux de transition le plus versatile et le plus utilisé dans les synthèses organiques. Les complexes de palladium existent principalement sous deux états d'oxydation : Pd⁽⁰⁾ et Pd^(II). Certains complexes possédant le degré d'oxydation (IV) ont été démontrés. Les états d'oxydation (I) et (III) du palladium sont connus mais beaucoup plus rares. De nombreuses réactions peuvent être catalysées par le palladium et celui-ci est extraordinairement tolérant à presque n'importe quel type de groupes fonctionnels organiques (cétones, esters, amides, éthers et hétérocycles). En 2010, le prix Nobel de chimie a été décerné à Heck, Negishi et Suzuki pour leur contribution aux réactions de couplage croisé palladocatalysées. Ces réactions sont essentielles dans la construction de liaisons carbone-carbone mais aujourd'hui, le palladium est aussi un métal de transition puissant pour la formation de liaisons carbone-hétéroatome.

I. Les cyclocarbopalladations

I.1. Définition

Une carbopalladation peut être définie comme une réaction de syn-addition d'un dérivé organopalladé sur une double ou triple liaison (*Schéma 75*). L'insertion du groupement R se fait sur l'un ou l'autre des carbones de la liaison insaturée en fonction de la nature des groupes qui la substituent (facteurs électroniques et stériques). La réaction de carbopalladation est un processus stœchiométrique entre deux entités à coupler, faisant intervenir le métal en quantité catalytique.

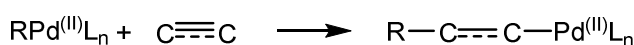


Schéma 75. Carbopalladation

I.2. Réaction de Heck acyclique

La carbopalladation est l'étape clé d'une des réactions les plus utilisées en chimie de synthèse, la réaction de Heck. Elle est précédée d'une addition oxydante considérée comme étape limitante et suivie d'une β -déhydropalladation syn (β -H élimination) pour régénérer l'espèce catalytique $L_2Pd^{(0)}$ (Schéma 76).

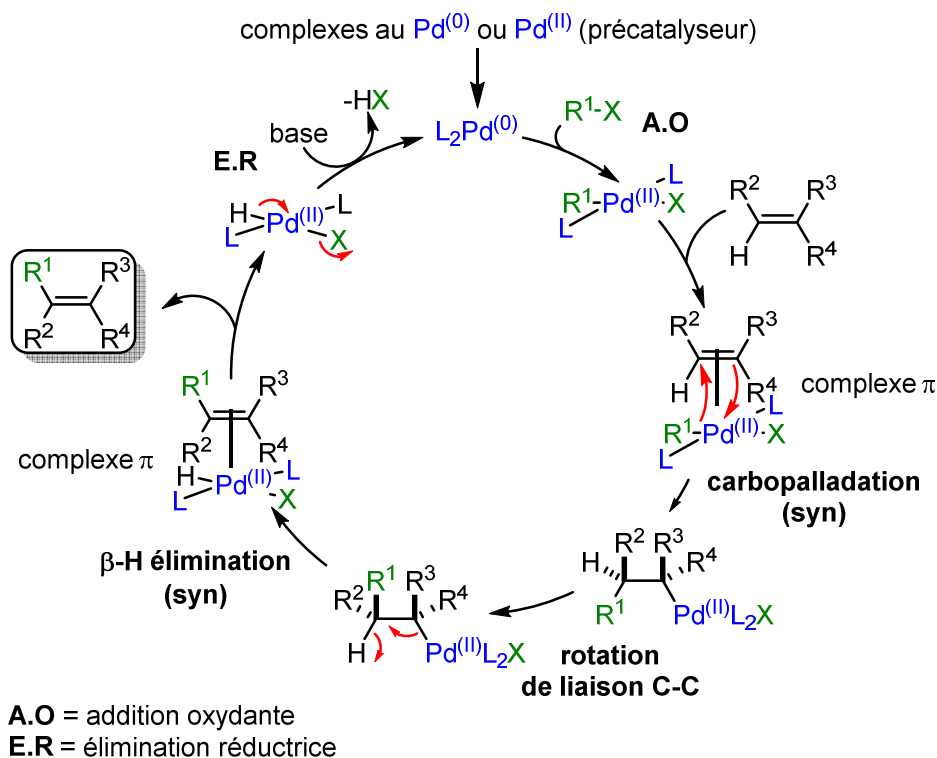
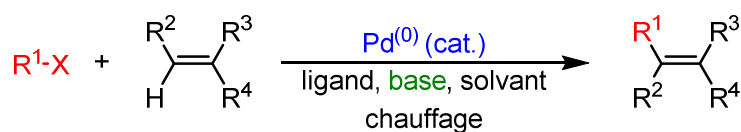


Schéma 76. Mécanisme de la réaction de Mizoroki-Heck

La version catalytique de la réaction de Heck (aussi appelée réaction de Mizoroki-Heck) se produit entre un dérivé organique insaturé, très souvent halogéné, et un alcène, en présence d'une base et d'un catalyseur palladé (Schéma 77). Cette réaction donne lieu à la substitution d'un hydrogène vinylique par un groupement carboné pour former un alcène substitué.



R^1 = (hétéro)aryle, benzyle, vinyle, rarement alkyle (pas de H en position β)

R^2, R^3, R^4 = alkyle, aryle, alcényle

X = Cl, Br, I, OTf, OTs, N_2^+

base : amine secondaire ou tertiaire, KOAc, NaOAc, $NaHCO_3$

ligand : trialkylphosphines, triarylphosphines, phosphines chirales

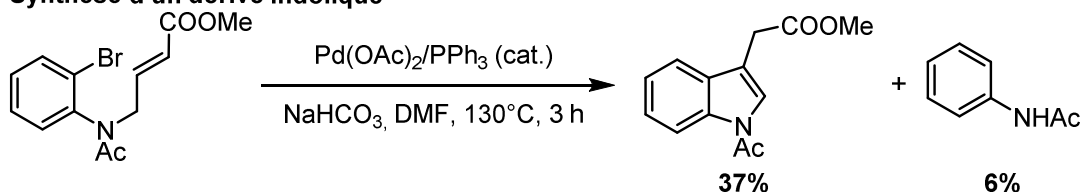
Schéma 77. Réaction de Mizoroki-Heck

I.3. Réaction de Heck cyclique

I.3.1. Premiers exemples de la littérature

Bien que la réaction de Heck ait été découverte au début des années 70, les premiers exemples de la version cyclique n'ont été reportés qu'en 1977 par Mori *et al.*⁷⁰ Une nouvelle synthèse de dérivés d'indole et d'isoquinoline est alors décrite via une cyclisation intramoléculaire palladocatalysée (Schéma 78).

Synthèse d'un dérivé indolique



Synthèse d'un dérivé d'isoquinoline

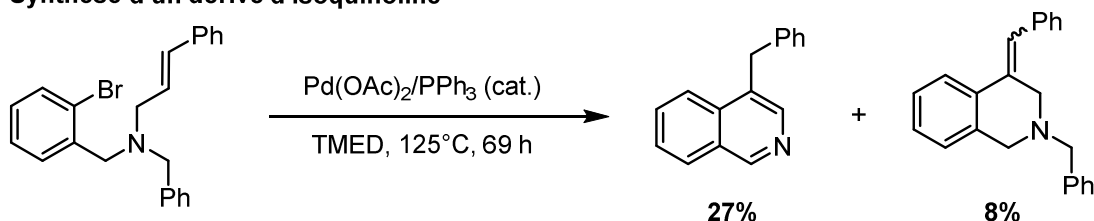


Schéma 78. Premières synthèses d'hétérocycles via une cyclisation intramoléculaire palladocatalysée

Les premiers essais ont surtout été étudiés pour la formation d'hétérocycles. Les résultats de ces expériences ont été peu exploités dans la synthèse de produits naturels pendant les dix premières années, probablement en raison des faibles rendements obtenus. Ce n'est qu'au milieu des années 80 que Heck,⁷¹ Grigg⁷² et Negishi⁷³ publient leurs premières synthèses de carbocycles (Schéma 79).

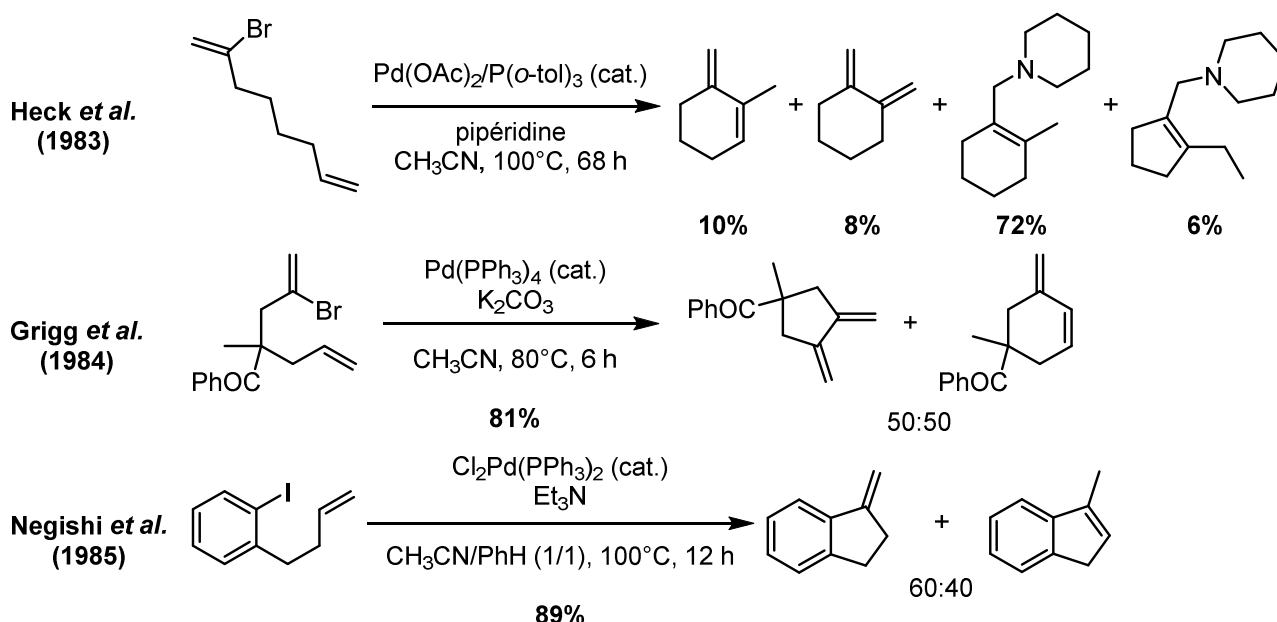


Schéma 79. Premières synthèses de carbocycles via une cyclisation intramoléculaire palladocatalysée

⁷⁰ Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1037–1040.

⁷¹ Narula, C. K.; Mak, K. T.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2792–2796.

⁷² Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1073–1075.

⁷³ Tour, J. M.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8289–8291.

Par la suite, de nombreuses études ont été réalisées par Trost, Overman, Larock, de Meijere *et coll.* et ont montré l'utilité incontestable de la réaction cyclique intramoléculaire de Heck.

I.3.2. Régiosélectivité

Un des inconvénients majeurs de la réaction de Heck cyclique est l'obtention fréquente de mélanges de régioisomères d'alcène. Grigg et son équipe ont beaucoup étudié l'influence de divers additifs comme le chlorure de tétrabutylammonium, le nitrate d'argent (I), le carbonate de thallium (I) ou encore l'eau sur la régiochimie de la réaction (Schéma 80).⁷⁴

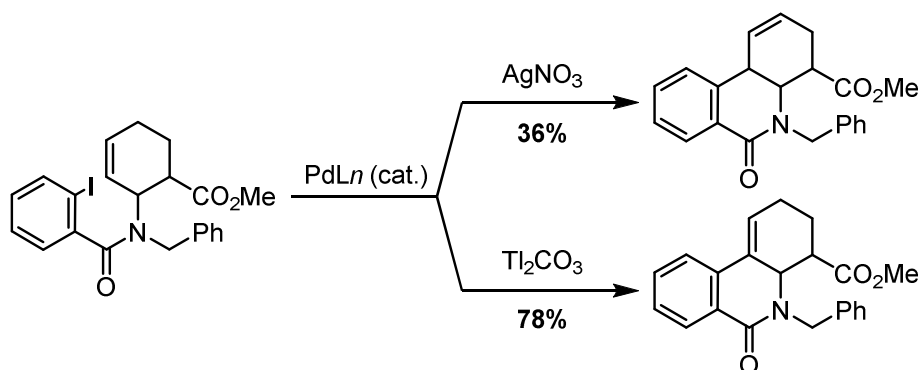


Schéma 80. Influence des additifs sur la régiochimie de la réaction de Heck

D'autres difficultés régiochimiques peuvent intervenir au niveau de la cyclocarbopalladation. La taille du cycle formé est liée au mode de cyclisation *endo* ou *exo*. Dans la plupart des cas, le mode *exo* prédomine. Cependant, des cycles à six ou sept atomes de carbone ont déjà été obtenus via des cyclisations manifestement *endo*. La présence de certains groupements fonctionnels comme le carbamate peut aider à contrôler la régiosélectivité. La synthèse totale de la déhydrotubifoline développée par Rawal *et al.* en est une très belle illustration (Schéma 81).^{75,76}

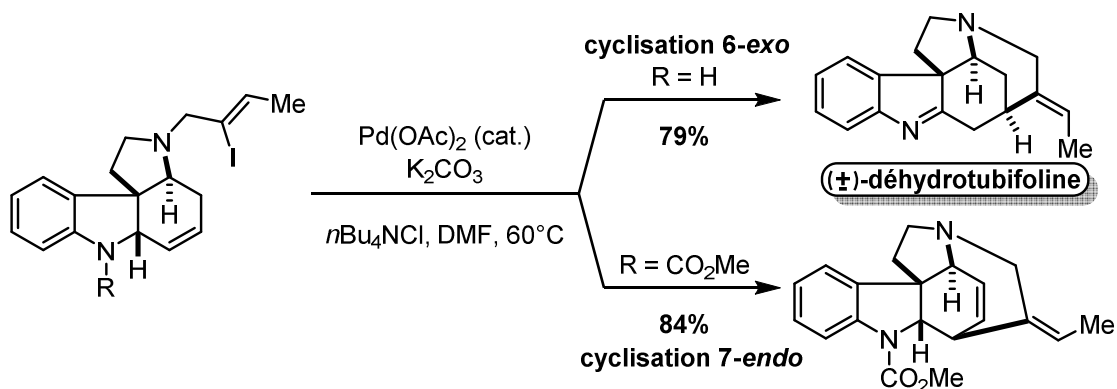


Schéma 81. Réaction de Heck intramoléculaire dans la synthèse totale de la (+/-)-déhydrotubifoline

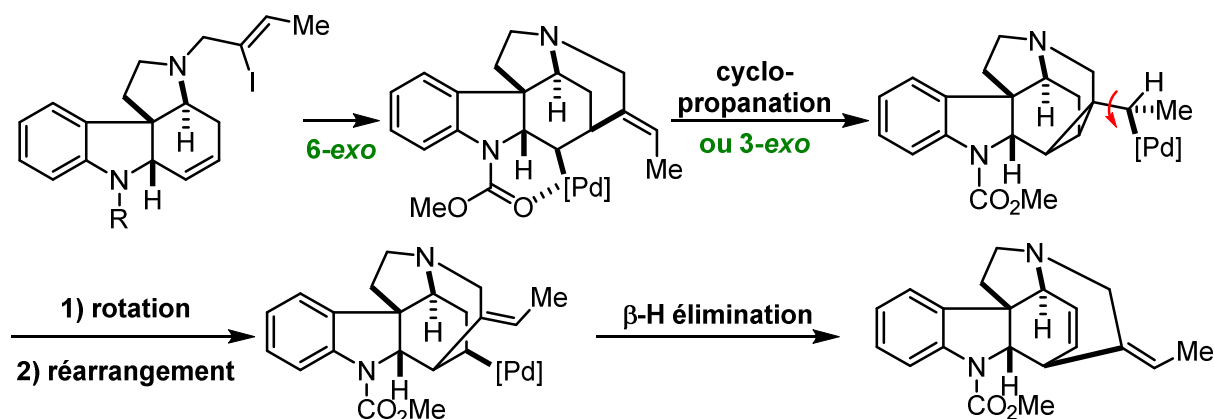
Notons que l'on peut considérer le mode *endo* comme provenant tout d'abord d'une cyclisation *exo*, à l'issue de laquelle le palladium est stabilisé par complexation avec le carbamate. Puis, on assiste à une

⁷⁴ Grigg, R.; Loganathan, V.; Santhakumar, V.; Sridharan, V.; Teasdale, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 687–690.

⁷⁵ Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3030–3031.

⁷⁶ Rawal, V. H.; Michoud, C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5583–5584.

cyclopropanation (ou 3-*exo*) suivie d'une rotation de liaison ainsi que d'un réarrangement du cyclopropylcarbinylpalladium formé vers un palladium homoallylique. Le cycle catalytique s'achève finalement par une β -H élimination (Schéma 82).⁷



I.4. Règles de Baldwin

Les règles de Baldwin⁷⁷ sont des règles empiriques qui prédisent la relative facilité des cyclisations. Elles sont de nature stéréochimique et sont établies selon trois paramètres : le nombre d'atomes du nouveau cycle formé, le mode *exo* ou *endo* de la cyclisation, et la géométrie du carbone attaqué. L'étude est réalisée par rapport à la construction de cycles de trois à sept chaîons. Les préfixes *exo* ou *endo* sont utilisés lorsque la liaison attaquée est respectivement à l'extérieur ou à l'intérieur du cycle formé. Enfin, les suffixes *tet*, *trig* et *dig* correspondent aux termes tétragonal, trigonal et digonal et indiquent la géométrie du carbone attaqué, respectivement sp^3 , sp^2 et sp (Schéma 83).

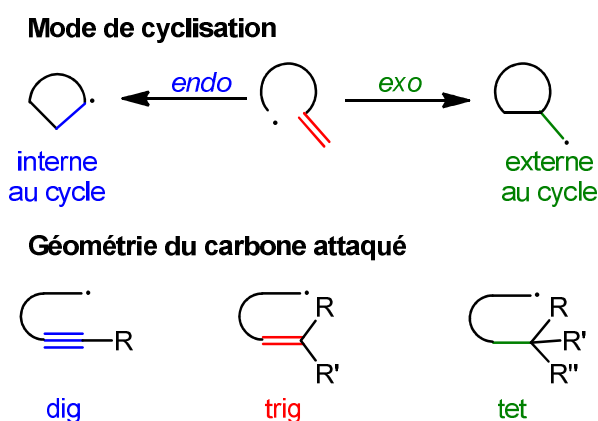


Schéma 83. Paramètres pris en compte pour les règles de Baldwin lors d'une cyclisation radicalaire

Les règles de Baldwin (Tableau 15) s'appliquent aussi bien lors des cyclisations radicalaires que lors des cyclisations anioniques et cationiques. Ainsi, une cyclisation 5-*exo*-trig serait plus facilement réalisable qu'une 5-*endo*-trig défavorisée mais pas impossible.

⁷⁷ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

Système tétragonal	Système trigonal	Système digonal
3 à 7- <i>exo</i> -tet : favorisé	3 à 7- <i>exo</i> -trig : favorisé	5 à 7- <i>exo</i> -dig : favorisé
5 à 6- <i>endo</i> -tet : défavorisé	3 à 5- <i>endo</i> -trig : défavorisé	3 à 4- <i>exo</i> -dig : défavorisé
	6 à 7- <i>endo</i> -trig : favorisé	3 à 7- <i>endo</i> -dig : favorisé

Tableau 15. Règles de Baldwin

Les processus dits « défavorisés » nécessitent des distorsions d'angles et de liaisons pour qu'ils puissent avoir lieu. Par conséquent, une des conditions d'application de ces règles se rapporte à la catégorie de l'atome attaquant la liaison. Celui-ci doit faire partie de la deuxième rangée du tableau périodique des éléments (carbone, azote, oxygène, etc). Les atomes de la troisième rangée possèdent quant à eux, des longueurs de liaison et des rayons atomiques bien plus élevés. Ils pourraient alors contourner les contraintes géométriques imposées par les cyclisations défavorisées.

Les règles de Baldwin ont été plus ou moins transposées aux cyclisations intramoléculaires palladocatalysées (Schéma 84).⁷⁸ Par exemple, le mode *endo*-trig requiert un déplacement de la double liaison à l'intérieur du cycle pour former le complexe π . Ceci implique une flexibilité de la chaîne, entre le noyau aromatique et la double liaison, beaucoup plus importante. C'est pourquoi le mode *endo* d'un système trigonal peut être plus difficile à réaliser que le mode *exo*.

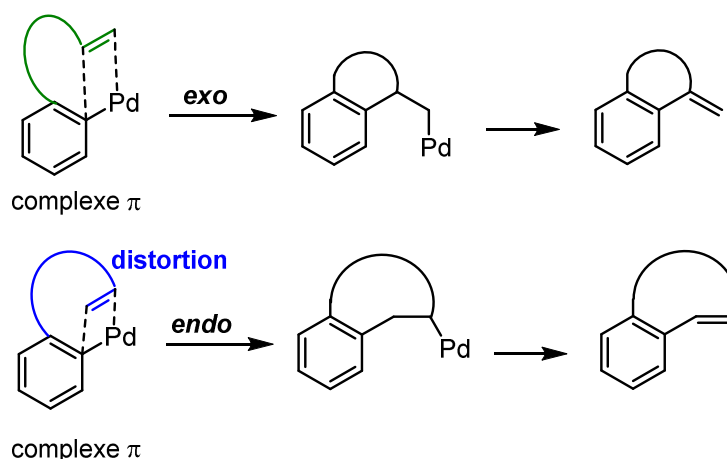


Schéma 84. Distorsion des systèmes trigonaux dans les cyclisations intramoléculaires palladocatalysées

II. Les cascades impliquant des cyclocarbopalladations

La cyclocarbopalladation peut être réalisée en une seule étape mais elle peut aussi s'intégrer dans un processus multi-étapes, appelé « domino » ou « cascade ». Lorsque la cascade ne comporte que deux étapes, on parle de réactions « tandem ».

II.1. Modes des cyclocarbopalladations en cascade

Le concept de cyclocarbopalladations en cascade n'a été reconnu et reporté qu'à partir de 1988.

⁷⁸ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009–3066.

Depuis, plusieurs modes de cyclocarbopalladations intramoléculaires en cascade ont été développés et chacun de ces procédés ont pu être appliqués à la bi- et polycyclisation (Schéma 85).⁷⁹ Les cyclocarbopalladations en cascade peuvent être classées selon le type de liaison engagée et le type de produit formé. Pour les doubles liaisons, on peut observer principalement des cascades en mode « spiro » et en mode « linéaire fusionné ». Deux autres modes « zipper » et « dumbbell » sont parfois rencontrés mais ils s'appliquent surtout aux triples liaisons.

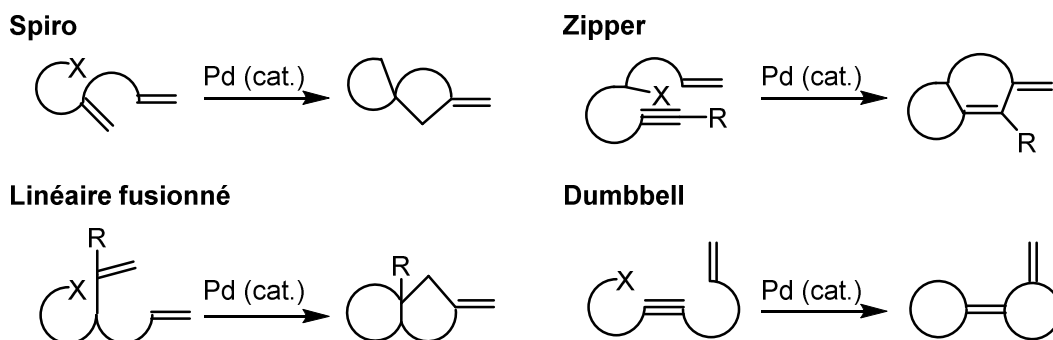


Schéma 85. Modes des cascades palladocatalysées intramoléculaires

Le mode « spiro » est appelé ainsi en raison de la formation de deux cycles dont la connexion s'effectue par un seul carbone quaternaire commun aux deux cycles (Schéma 86).⁸⁰

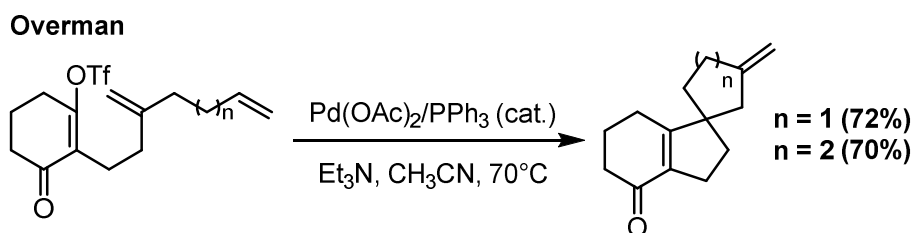


Schéma 86. Formation de pentacycles via le mode « spiro »

Le mode « linéaire fusionné » génère deux cycles condensés possédant une jonction commune de deux carbones adjacents (Schéma 87).⁸¹

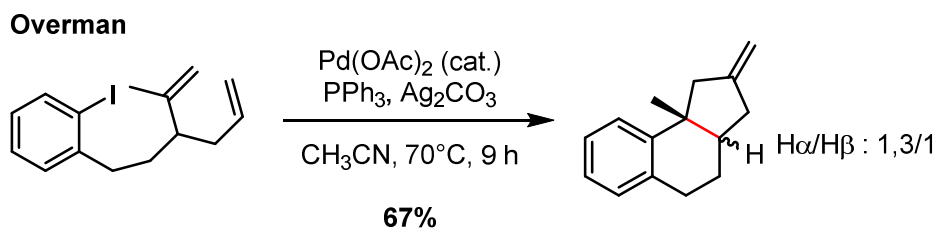


Schéma 87. Mode « linéaire fusionné »

Le mode « zipper » (*i.e.* fermeture éclair) requiert, quant à lui, la présence d'un « zigzag » dans le squelette du produit formé (Schéma 88).⁸²

⁷⁹ Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S.-Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365–394.

⁸⁰ Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846–5848.

⁸¹ Abelman, M. M.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2328–2329.

⁸² Negishi, E. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 323–324.

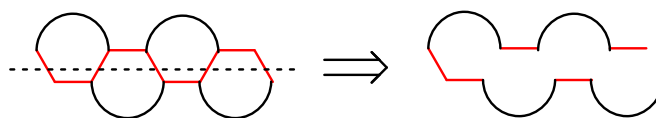


Schéma 88. Les « zigzags » du mode « zipper »

Notons qu'un grand nombre de produits naturels polycycliques condensés tels que l'acide fusidique et la nagilactone F possèdent ce type de squelette (Schéma 89).⁸³

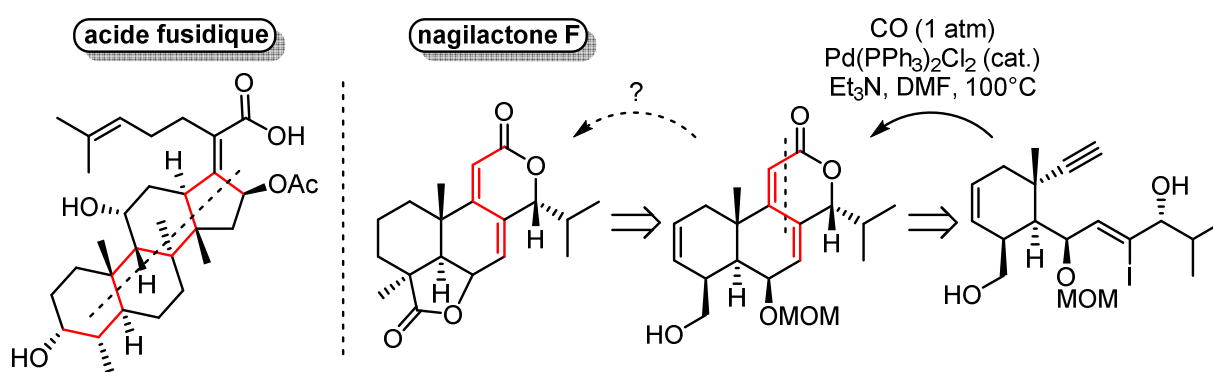


Schéma 89. Le mode « zipper » dans la synthèse de produits naturels

Enfin, le mode « dumbbell », comme son nom l'indique, illustre la préparation de molécules sous forme d'haltères (Schéma 90).⁸⁴ Une double liaison sépare les deux cycles formés.

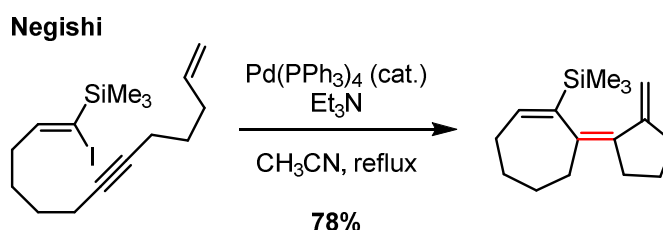


Schéma 90. Illustration du mode "dumbbell"

II.2. Réactions de terminaison

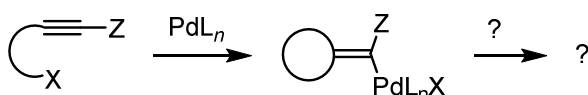
À l'issue des cyclocarbopalladations, il existe plusieurs façons de libérer le palladium et de régénérer le cycle catalytique. Les cascades de réactions palladocatalysées font partie de ces moyens mis en œuvre pour terminer et initier à nouveau un cycle catalytique. Dans de nombreuses cascades, la β -H élimination suivie d'une élimination réductrice représente l'étape de terminaison.

Depuis plus de vingt-cinq ans, d'autres méthodes de terminaison de cascade ont été développées, permettant ainsi de combiner deux ou trois types de réaction en une seule transformation. De ce fait, des molécules polycycliques de plus en plus complexes sont synthétisées en une seule étape. Il est à noter que les réactions de terminaison autres que la β -H élimination sont d'autant plus utilisées dans les cascades d'alcyne puisqu'elles ne peuvent pas aboutir à la déhydropalladation (Schéma 91).

⁸³ Negishi E, Wang G. In *Science of Synthesis*; Rawal V., Kozmin S., Ed.; Thieme: Stuttgart, 2009. Vol. 46; p 239–352.

⁸⁴ Zhang, Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3454–3456.

La cyclocarbopalladation et après ?



Méthodes de terminaison

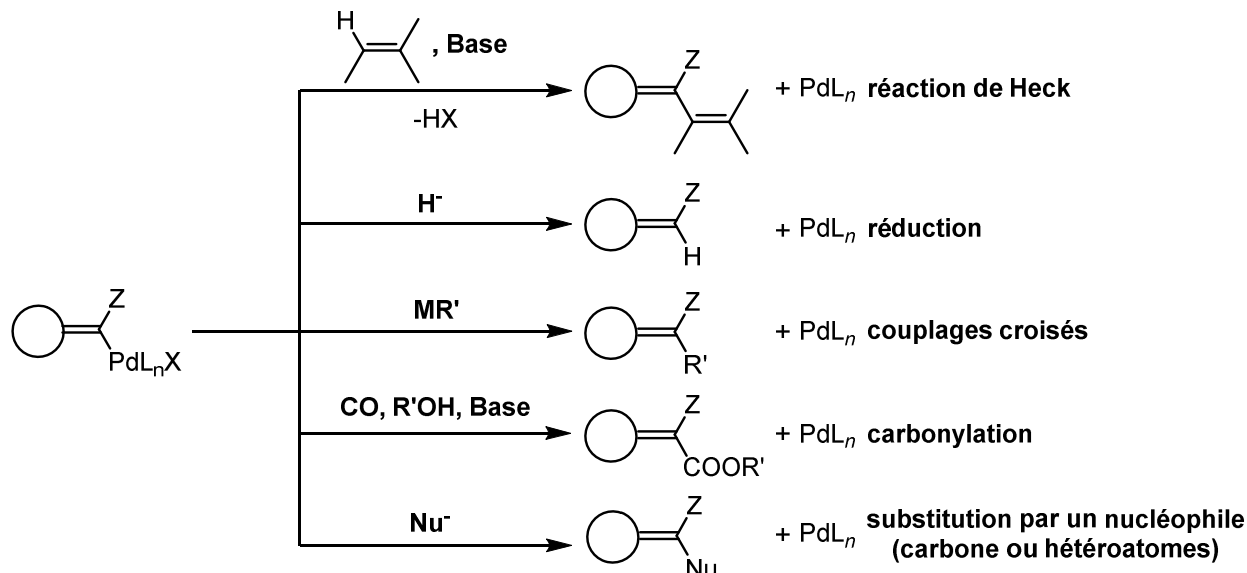


Schéma 91. Réactions de terminaison des cascades initiées par une cyclocarbopalladation

II.2.1. Cyclocarbopalladation/réaction de Heck

Un exemple de réaction tandem cyclocarbopalladation/réaction de Heck a été reporté très récemment par Anderson *et al.* (Schéma 92).⁸⁵ Une première cyclocarbopalladation 7-*exo*-dig se produit, suivie d'une cyclocarbopalladation 4-*endo*-trig. L'intermédiaire cyclobutène comportant un palladium allylique est alors formé. Une β -H élimination suivie d'une élimination réductrice fournit le cyclobutène condensé au cycloheptène avec d'excellents rendements. Cette cascade palladocatalysée offre une alternative de synthèse à ce type de bicycle condensé.⁸⁶

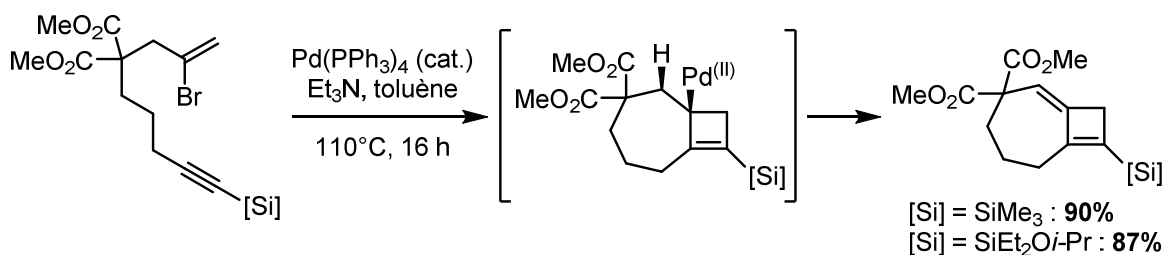


Schéma 92. Synthèse d'un cyclobutène condensé à un cycloheptène

Le second exemple proposé porte sur une réaction tandem cyclocarbopalladation/réaction de Heck asymétrique. Cette dernière est devenue un outil très puissant dans la synthèse totale de produits

⁸⁵ Cordonnier, M.-C. A.; Kan, S. B. J.; Gockel, B.; Goh, S. S.; Anderson, E. A. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 661-673.

⁸⁶ (a) Shen, Q.; Hammond, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6534-6535. (b) Brummond, K. M.; Chen, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3473-3475. (c) Ohno, H.; Mizutani, T.; Kadoh, Y.; Aso, A.; Miyamura, K.; Fujii, N.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4378-4389. (d) Mukai, C.; Hara, Y.; Miyashita, Y.; Inagaki, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4454-4461.

naturels. En 1996, Keay *et al.* ont décrit la première application d'une cyclisation polyène asymétrique palladocatalysée orientée vers la synthèse d'un produit naturel, la (+)-xestoquinone (Schéma 93).⁸⁷

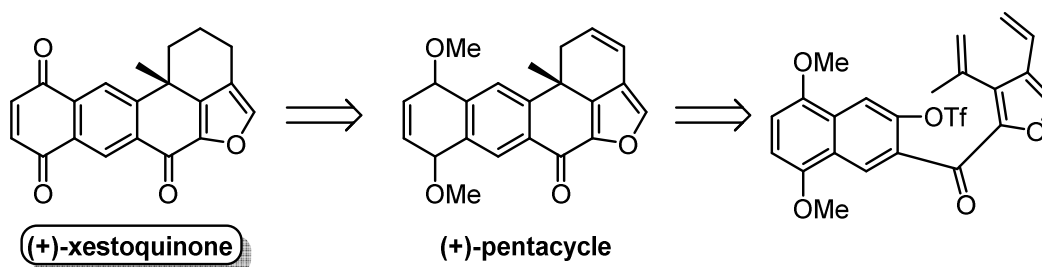


Schéma 93. Rétrosynthèse de la (+)-xestoquinone

La cascade palladocatalysée débute par l'addition oxydante du complexe de palladium (0) associé au ligand chiral (S)-(+)-BINAP dans la liaison carbone-triflate (Schéma 94). A l'issue de la formation du complexe de palladium (II), une première cyclocarbopalladation 6-*exo*-trig se produit. L'intermédiaire palladé ainsi formé subit une deuxième cyclocarbopalladation : une 6-*endo*-trig. La β -H élimination permet finalement de générer le pentacycle désiré avec un excès énantiomérique (ee) respectable de 68% et de recycler l'espèce catalytique après l'élimination réductrice.

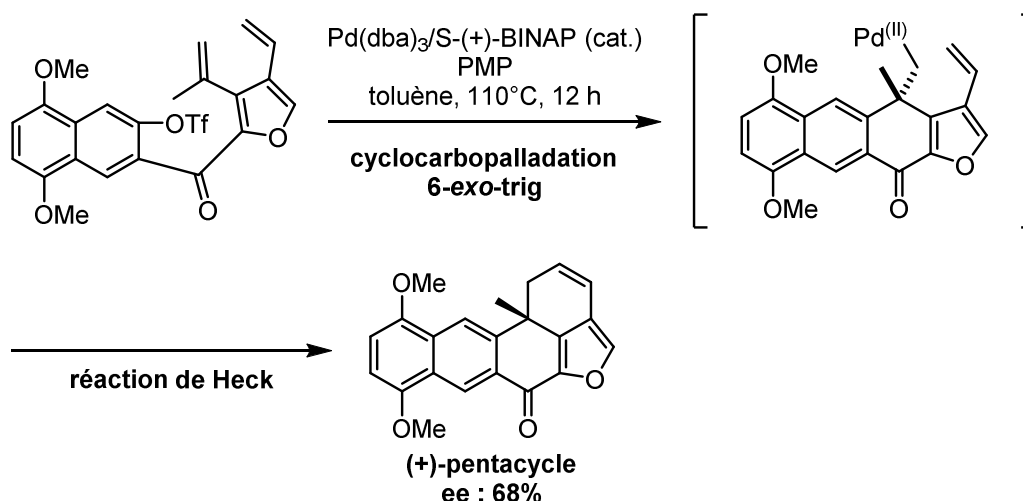


Schéma 94. Cyclisation polyène asymétrique palladocatalysée

La cyclocarbopalladation suivie de la réaction de Heck a permis ici, la réalisation d'une synthèse élégante d'une molécule pentacyclique complexe avec un centre asymétrique quaternaire.

A l'issue des étapes finales d'un cycle catalytique (β -H élimination et élimination réductrice), certaines cascades se poursuivent par des réactions péricycliques comme des électrocyclisations à 6 ou 8 électrons π ou encore des cycloadditions. L'exemple suivant montre une cascade fascinante, totalement intramoléculaire, combinant deux cyclocarbopalladations suivies d'une réaction de Diels-Alder (Schéma 95).⁸⁸

⁸⁷ Maddaford, S. P.; Andersen, N. G.; Cristofoli, W. A.; Keay, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766-10773.

⁸⁸ Henniges, H.; Meyer, F. E.; Schick, U.; Funke, F.; Parsonb, P. J.; de Meijere, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11545-11578.

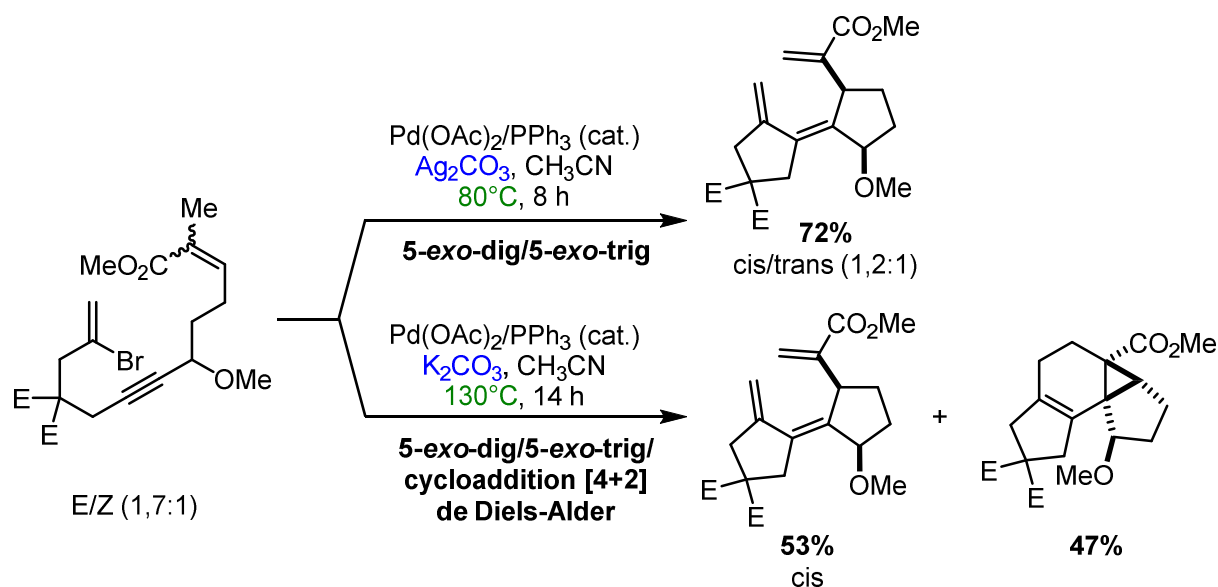
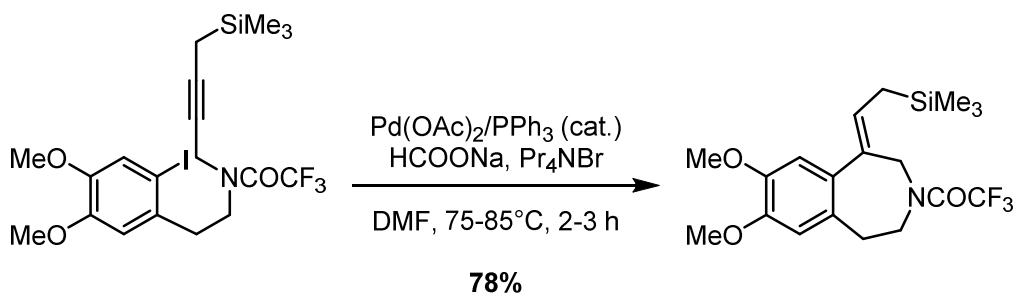
de Meijere *et al.*

Schéma 95. Cascade palladocatalysée 5-exo-dig/5-exo-trig/réaction de Diels-Alder

A 80°C , la réaction tandem cyclocarbopalladation/réaction de Heck s'arrête après la déhydropalladation. A 130°C et en présence de carbonate de potassium, seul l'isomère (*E*) permet la prolongation de la cascade par une cycloaddition [4+2], formant ainsi un très joli système tétracyclique incluant un motif cyclopropane.

II.2.2. Cyclocarbopalladation/réduction

La réduction de dérivés organopalladés est devenue un outil indispensable pour la construction d'une grande variété de structures hétérocycliques ou carbocycliques. Les agents réducteurs les plus utilisés sont l'acide formique en présence d'amine tertiaire ou secondaire ainsi que les formiates alcalins comme le formiate de sodium (Schéma 96).⁸⁹

Tietze *et al.*Schéma 96. Réaction tandem cyclocarbopalladation/réduction par HCOONa

En 2012, Anderson *et al.* décrivent la première utilisation d'alcool en tant que source d'ions hydrure dans une réaction tandem cyclocarbopalladation d'alcyne/réduction (Schéma 97).⁹⁰

⁸⁹ Tietze, L. F.; Schimpf, R. *Chem. Ber.* **1994**, 127, 2235-2240.

⁹⁰ Greenaway, R. L.; Campbell, C. D.; Chapman, H. A.; Anderson, E. A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3187-3194.

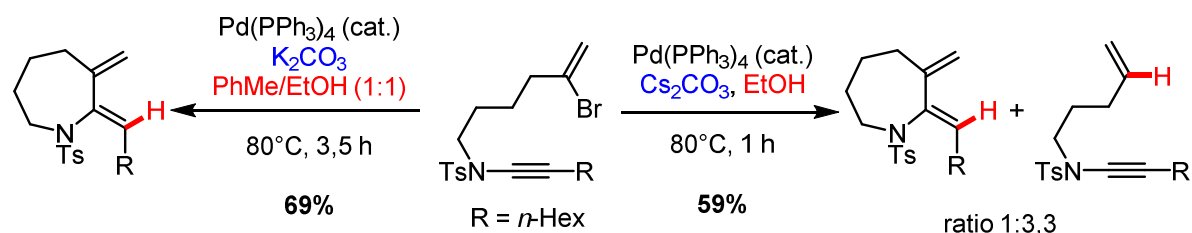


Schéma 97. Cyclocarbopalladation/réduction par EtOH

Ce travail met tout d'abord en évidence la cyclocarbopalladation d'ynamides peu décrite jusqu'alors. Ensuite une méthode de réduction en présence d'éthanol est mise au point pour engendrer la formation d'amidodiènes monocycliques. La plus grande difficulté de cette approche est d'éviter l'obtention de produits issus de la réduction directe des intermédiaires palladés de l'addition oxydante. Certains additifs tels que le nitrate de thallium (TlNO_3), le carbonate d'argent (Ag_2CO_3) ou le chlorure de tétraéthylammonium (Et_4NCl) peuvent contribuer à son élimination.⁹¹ Ici, une des astuces utilisées pour retarder le transfert d'hydrogène est de mélanger un solvant alcoolique avec le toluène. Le choix de la base a également contribué au succès de l'optimisation. Les résultats de cette réaction tandem varient notamment selon le substituant R de l'alcyne et la taille du cycle formé. Ces diénamides peuvent réagir avec divers diénophiles, permettant ainsi la synthèse de bi- et tricycles azotés, reconnus comme difficiles d'accès.

II.2.3. Cyclocarbopalladation/carbonylation

Les organopalladiums peuvent être facilement transformés en acylpalladiums via des insertions réversibles de CO (monoxyde de carbone). Lorsque la réaction palladocatalysée est réalisée sur des doubles ou triples liaisons à proximité de dérivés halogénés aryles ou vinyliques et en présence de monoxyde de carbone, différentes possibilités de transformations sont envisageables (Schéma 98). Si la cyclisation se produit avant l'incorporation du CO, le complexe palladé est converti en acylpalladium (Schéma 98 - (1)). Ce dernier peut alors être piégé par un nucléophile interne ou externe. Si le CO est inséré avant la cyclisation (Schéma 98 - (2) & (3)), le palladium peut être piégé par un nucléophile, supprimant ainsi l'étape de cyclocarbopalladation désirée. Ces deux éventualités dépendent d'un grand nombre de facteurs, tels que la taille du cycle formé, la nature de la liaison π attaquée et de la liaison carbone-palladium, la pression du CO, les solvants, la température, les catalyseurs au palladium et les additifs.

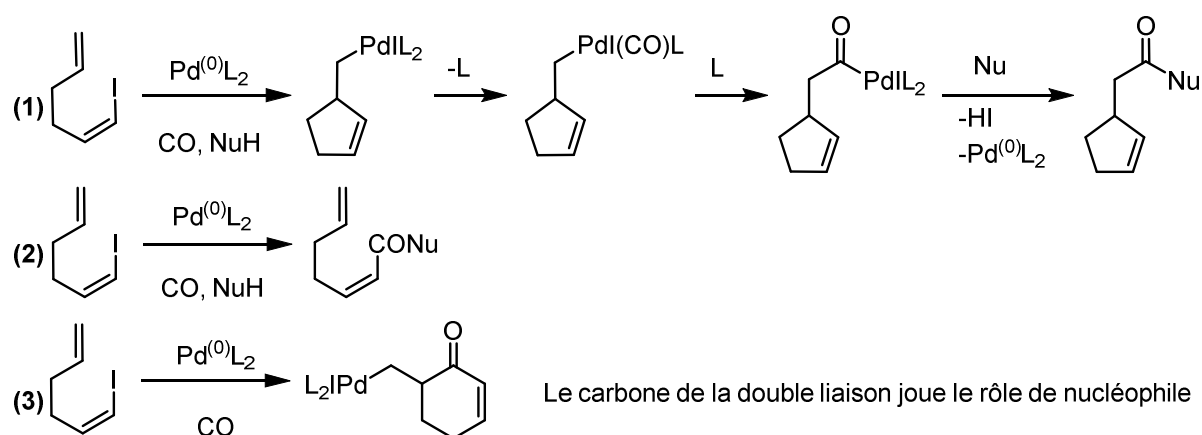


Schéma 98. Cyclisation carbonylante vs carbonylation cyclisante

⁹¹ Grigg, R.; Loganathan, V.; Sridharan, V.; Stevenson, P.; Sukirthalingam, S.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 11479-11502.

En 2004, la cascade cyclocarbopalladation/carbonylation devient l'étape clé de la synthèse totale de l'avenaciolide, développée par Aggarwal (Schéma 99).⁹²

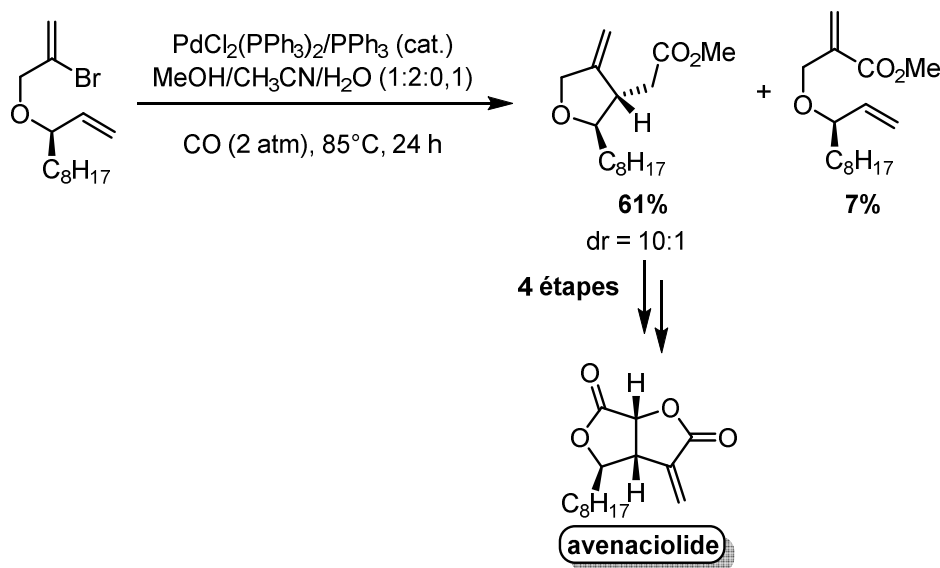


Schéma 99. Cascade cyclocarbopalladation/carbonylation dans la synthèse totale de l'avenaciolide

II.2.4. Cyclocarbopalladation/addition d'un nucléophile

Dans les sections précédentes, les liaisons multiples étaient surtout représentées par des alcènes ou des alcyne. Dans cette sous-partie, des cascades sur des allènes seront présentées. Ils constituent une classe importante de composés utilisés dans les réactions palladocatalysées, principalement pour la formation de π -allylpalladiums.

Comparée aux autres types de cascade, la cyclocarbopalladation suivie d'une addition nucléophile n'a que peu de précédents en version entièrement intramoléculaire. Le nucléophile peut être carboné, azoté, oxygéné et même soufré (seulement en version intra-intermoléculaire). Les énoles de malonate dialkylé sont très utiles en tant que nucléophiles carbonés. Dès 1995, Negishi *et al.* démontrent qu'il est possible de former des cycles carbonés de taille moyenne à partir d'un substrat allénique, subissant une cascade cyclocarbopalladation/addition nucléophile (Schéma 100).⁹³ Un tricycle composé d'un benzocycloheptanoïde condensé à un cycle à six chaînons est formé avec un rendement modéré de 40%. Cet exemple est particulièrement intéressant et lié étroitement à notre projet de synthèse des cycloheptanoïdes condensés qui sera développé ultérieurement.

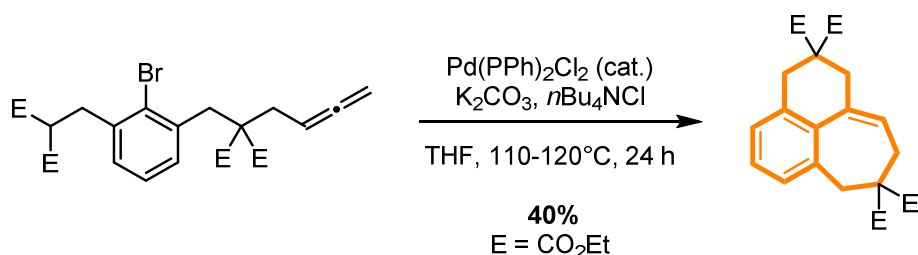


Schéma 100. Cascade cyclocarbopalladation/addition d'un nucléophile carboné

⁹² Aggarwal, V. K.; Davies, P. W.; Schmidt, A. T. *Chem. Commun.* **2004**, 1232-1233.

⁹³ Ma, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6345-6357.

De récents avancements sur ce type de cascade totalement intramoléculaire ont été publiés en 2008 par Ohno *et al.* en version hétérocyclique.⁹⁴ Contrairement aux nucléophiles azotés et oxygénés, les terminaisons de cascade par un nucléophile soufré sont assez rares. Ceci pourrait être expliqué par des problèmes associés au degré de coordination élevé des thiols sur le palladium.

En 1997, Grigg *et al.* ont utilisé un phénylsulfinate associé à un allène pour finaliser la réaction catalytique (Schéma 101).⁹⁵

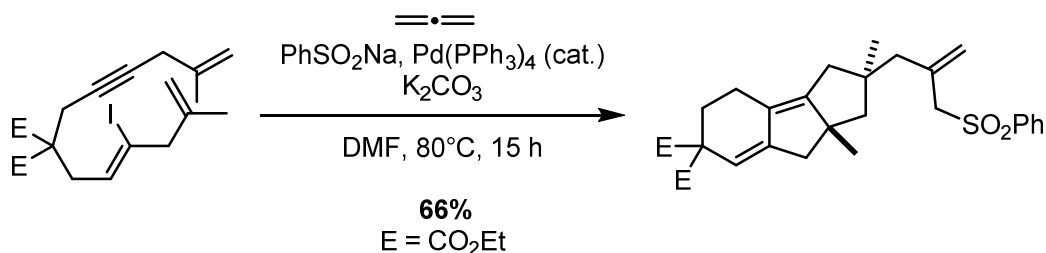


Schéma 101. Un phénylsulfinate en tant que nucléophile dans une cascade réactionnelle palladocatalysée

II.2.5. Cyclocarbopalladation/réactions de couplage croisé

Aujourd'hui, les réactions de Negishi, Suzuki et Stille ainsi que celle de Sonogashira spécifiques aux alcynes font partie des transformations palladocatalysées les plus utilisées en chimie. D'autres réactions de couplage plus récentes comme Buchwald-Hartwig existent mais elles ne seront pas développées ici.

• Couplage de Stille

La réaction de Stille (ou couplage de Migita-Kosugi-Stille) est un couplage palladocatalysé entre un organostannane et un dérivé halogéné ou pseudohalogéné organique (Schéma 102). Le mécanisme de cette réaction sera discuté ultérieurement (Partie II - Chapitre III).

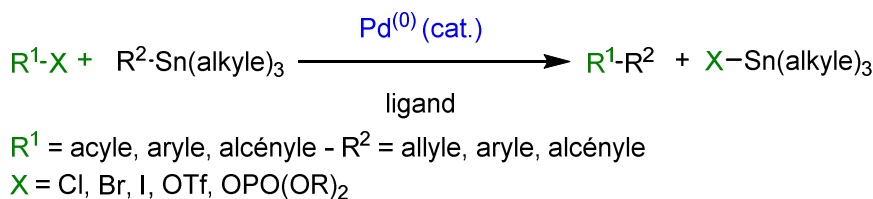


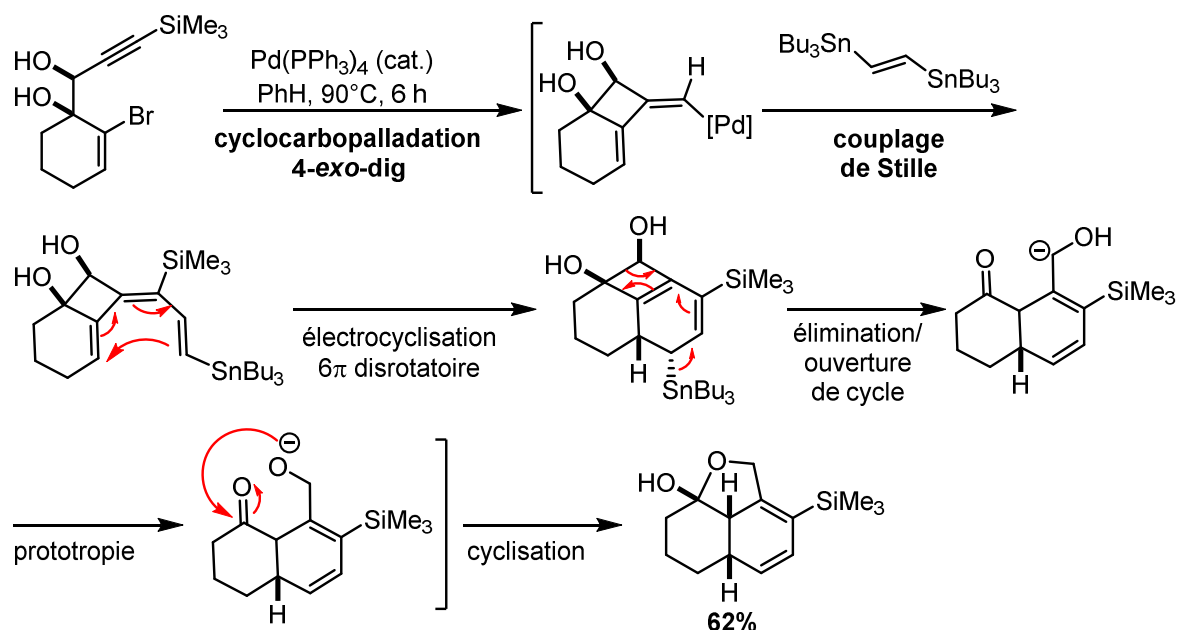
Schéma 102. Couplage de Stille

Le couplage de Stille peut être une méthode de terminaison des cyclocarbopalladations comme bien d'autres couplages. En 2001, notre équipe a décrit une nouvelle cascade palladocatalysée cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille suivie d'autres réactions : électrocyclisation disrotatoire à 6 électrons π , élimination du SnBu₃/ouverture de cycle concertées et cyclisation (Schéma 103). Cette cascade réactionnelle convertit un diol propargylique anti en un système tricyclique fonctionnalisé en une seule étape avec 62% de rendement.⁹⁶

⁹⁴ Okano, A.; Mizutani, T.; Oishi, S.; Tanaka, T.; Ohno, H.; Fujii, N. *Chem. Commun.* **2008**, 3534-3536.

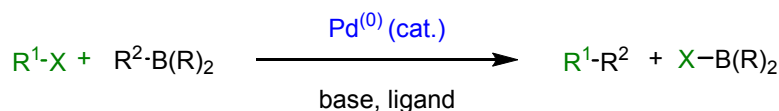
⁹⁵ Grigg, R.; Rasul, R.; Savic, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1825-1828.

⁹⁶ Suffert, J.; Salem, B.; Klotz, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12107-12108.

Schéma 103. Réaction domino cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille

• Couplage de Suzuki

Le couplage de Suzuki (ou Suzuki-Miyaura) est une réaction palladocatalysée entre un acide boronique organique et un dérivé halogéné ou pseudo-halogéné (Schéma 104). Récemment, de nouveaux catalyseurs ont été développés et ont contribué à élargir le champ d'application de cette méthode. Les partenaires de couplage halogénés ne sont plus restreints aux aryles mais peuvent être des alkyles, alcényles et alcynyles. Les acides boroniques peuvent parfois être remplacés par des trifluoroborates de potassium, des organoboranes ou encore des esters de boronate.



R = alkyle, OH, O-alkyle - R¹ = alkyle, aryle, alcényle

R² = alkyle, allyle, aryle, alcényle, alcynyle

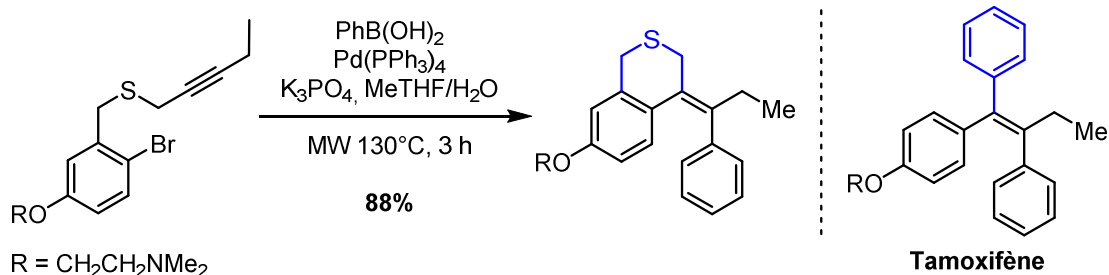
X = Cl, Br, I, OTf, OPO(OR)₂

base = Na₂CO₃, Ba(OH)₂, K₃PO₄, Cs₂CO₃, K₂CO₃, TIOH, KF, CsF, Bu₄F, NaOH, M⁺(⁻O-alkyle)

Schéma 104. Couplage de Suzuki

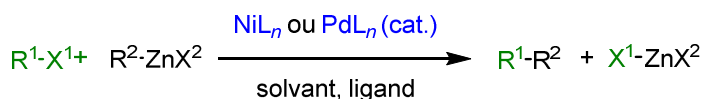
De nombreux exemples de cascades mettent en évidence la formation d'hétérocycles et plus particulièrement de cycles azotés ou oxygénés. En 2014, Gulea *et al.* ont décrit la première réaction tandem cyclocarbopalladation/couplage croisé appliquée à des substrats soufrés, permettant ainsi la formation d'hétérocycles soufrés (Schéma 105).⁹⁷ La réaction domino est initiée par une cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig ou 6-*exo*-dig selon le substrat et s'achève par un couplage de Suzuki ou de Stille. Cette méthode a ensuite été appliquée à la synthèse d'un analogue soufré d'un agent anticancéreux appelé Tamoxifène. De tels analogues sont des candidats potentiels en tant que modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes.

⁹⁷ Castanheiro, T.; Donnard, M.; Gulea, M.; Suffert, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3060-3063.



• Couplage de Negishi

Le couplage croisé stéréosélectif, catalysé au palladium ou au nickel, entre un organozincique et un dérivé halogéné ou pseudohalogéné organique est connu sous le nom de couplage de Negishi (*Schéma 106*). L'utilisation des organozinciques comporte de multiples avantages comme une toxicité très faible, une probabilité minimale de réactions secondaires, un large champ d'application, de très fortes réactivités ainsi que des régio- et stéréosélectivités très importantes. Les couplages entre deux carbones sp^2 sont les plus répandus mais d'autres couplages $C(sp^2) - C(sp)$ et $C(sp^2) - C(sp^3)$ sont possibles.



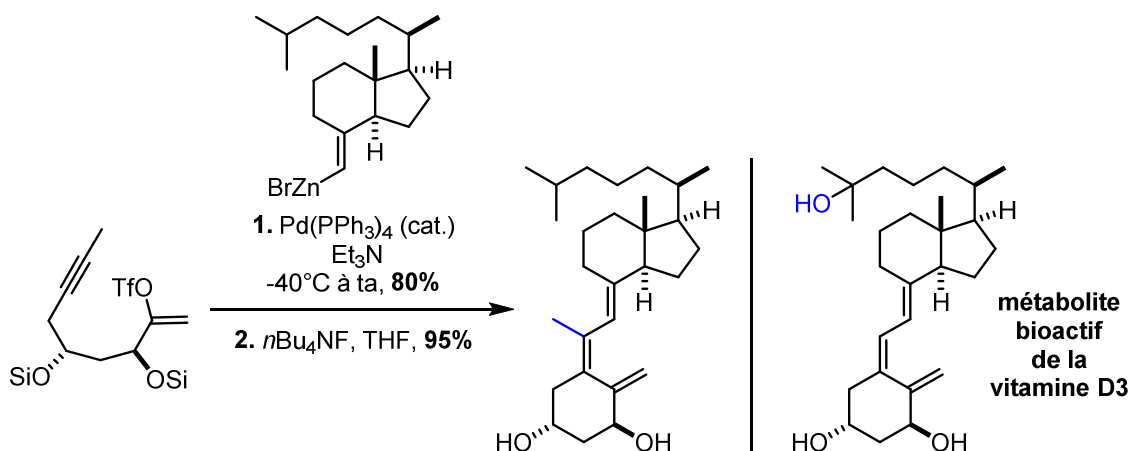
R^1 = aryle, alcényle, alcynyle, acyle - R^2 = allyle, homoallyle, aryle, alcényle, benzyle, homopropargyle

X^1 = Cl, Br, I, OTf, OAc - X^2 = Cl, Br, I

L = PPh_3 , $P(o\text{-tolyl})_3$, dppe, dppp, dppb, dppf, BINAP, chiraphos

Schéma 106. Couplage de Negishi

Bien que cette réaction soit souvent employée dans la synthèse de molécules complexes, peu d'exemples de cascade cyclocarbopalladation/couplage de Negishi ont été reportés dans la littérature. Ce constat peut être expliqué en partie par la trop grande réactivité des organozinciques qui favorise le couplage direct. Pourtant, la synthèse d'un analogue d'un métabolite bioactif de la vitamine D3 illustre très bien ce type de réaction tandem (*Schéma 107*).⁹⁸ Un triflate vinylique subit en premier lieu une cyclocarbopalladation 6-exo-dig puis réagit avec un organozincique pour réaliser le couplage de Négishi. Après désilylation, l'analogue est obtenu avec de très bons rendements sur les deux dernières étapes.



⁹⁸ Gómez-Reino, C.; Vitale, C.; Maestro, M.; Mouriño, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5885-5887.

• Couplage de Sonogashira

La section des couplages croisés ne peut être abordée sans citer la réaction de Sonogashira (*Schéma 108*). Ce couplage s'effectue entre un alcyne terminal et un dérivé halogéné vinylique ou aromatique, en présence de palladium et de cuivre en quantité catalytique. Notons que les alcynes conjugués à des groupements électroattracteurs ($R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$) donnent des produits d'addition de Michael. Les substrats propargyliques portant des groupements électroattracteurs ($R^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ou NH_2) ont tendance à se réarranger en allènes. Les conditions réactionnelles sont compatibles avec un grand nombre de groupes fonctionnels. Cette réaction est donc très utilisée dans les dernières étapes de synthèse totale de produits complexes.

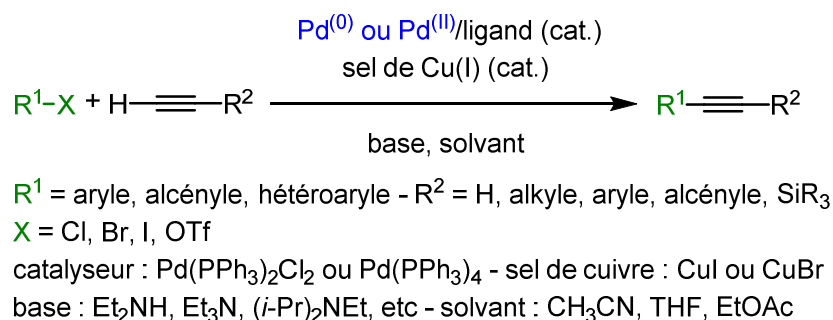


Schéma 108. Couplage de Sonogashira

Le groupe de Müller développe des synthèses de chromophores basées sur les réactions domino catalysées par des métaux de transition. Ces chromophores sont particulièrement intéressants en science des matériaux pour l'étude des cellules solaires à pigment photosensible. En 2010, Müller *et al.* ont publié une synthèse palladocatalysée en une seule étape de composés jusqu'ici inconnus : les 2,4-diarylpyrano[2,3-b]indoles (*Schéma 109*).⁹⁹ Ces derniers ont été obtenus à partir d'une première cyclisation palladocatalysée 5-*exo-dig*, suivie d'un couplage de Sonogashira intermoléculaire avec un alcyne terminal et enfin d'une dernière cycloisomérisation. Si les rendements sont plutôt modestes, les produits formés présentent des propriétés photophysiques uniques.

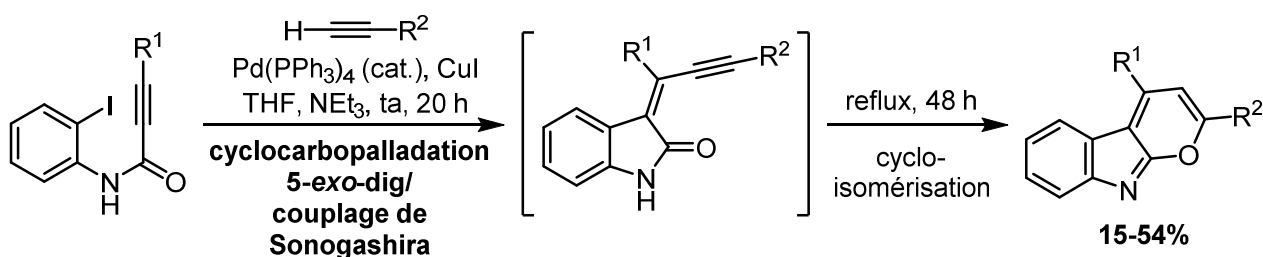


Schéma 109. Cascade cyclocarbopalladation/couplage de Sonogashira

II.2.6. Cyclocarbopalladation/activation C-H

Outre les réactions de terminaison mentionnées dans le schéma 91 (*p*89), l'activation C-H est une méthode relativement récente, de plus en plus employée pour terminer le cycle catalytique d'une cascade réactionnelle palladocatalysée. L'apparition des transformations palladocatalysées de liaisons carbone-

⁹⁹ Schönhaber, J.; Frank, W.; Müller, T. J. *J. Org. Lett.* **2010**, *12*, 4122-4125.

hydrogène (C-H) a permis la construction d'un grand nombre de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Les liaisons C-H inactivées sont maintenant considérées comme des groupes fonctionnels pour générer de la complexité moléculaire. Au fil des années, l'activation C-H s'est imposée comme une alternative aux réactions de couplages croisés. Dès 1996, Grigg *et al.* montrent la possibilité de terminer une cascade composée de deux cyclocarbopalladations d'alcynes par l'activation d'une liaison C-H aromatique (Schéma 110).¹⁰⁰ A l'époque, ce type d'activation C-H était considéré comme une sorte d'« alkylation de Friedel-Crafts ».

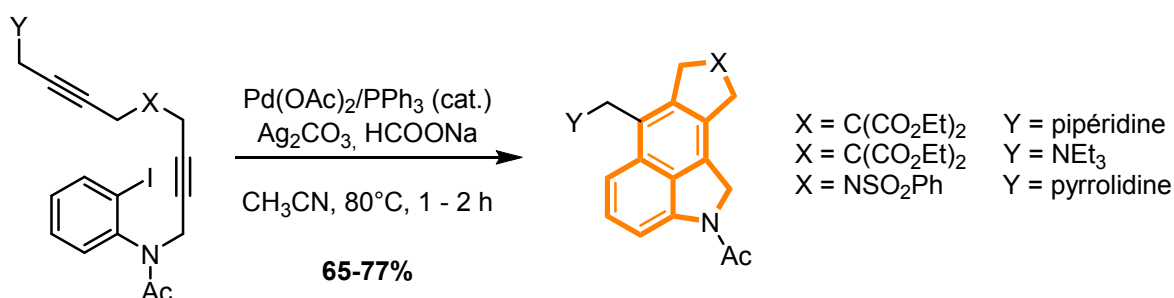


Schéma 110. Premices de l'activation C-H en tant que réaction de terminaison d'une cascade

A nouveau, le composé tétracyclique formé possède une structure très similaire aux composés synthétisés dans notre laboratoire pour la réalisation de cette thèse.

Dix ans plus tard, Tietze *et al.* publient la synthèse de tétracycles condensés à l'issue d'une cascade palladocatalysée cyclocarbopalladation/activation C-H, hautement régiosélective (Schéma 111).¹⁰¹

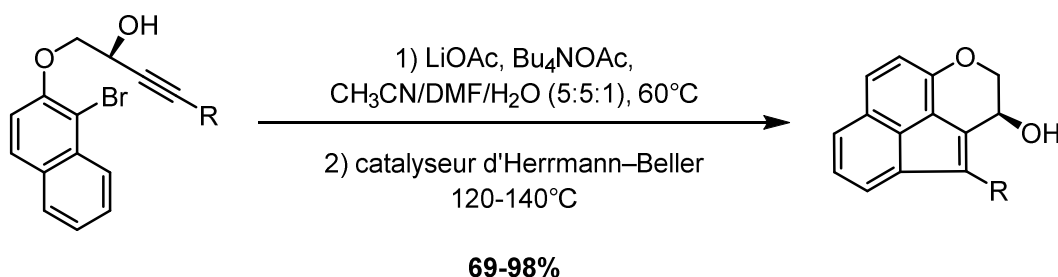


Schéma 111. Réaction domino cyclocarbopalladation 6-*exo-dig*/activation C-H

D'un point de vue mécanistique, la réaction est initiée par une addition oxydante, suivie d'une cyclocarbopalladation d'alcyne 6-*exo-dig* (Schéma 112). L'intermédiaire contenant un palladium vinylique subit ensuite une activation C-H régiosélective sur le naphthalène (si $\text{R} = \text{Ph}$). La structure de transition, où une liaison C-H du phényléther est activée, serait apparemment plus haute en énergie en raison de sa plus grande flexibilité. Les rendements dépendent essentiellement du substituant R sur la triple liaison: les groupements aryles donnent les meilleurs résultats.

¹⁰⁰ Grigg, R.; Loganathan, V.; Sridharan, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3399-3402.

¹⁰¹ Tietze, L. F.; Lotz, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4676-4684.

Mécanisme

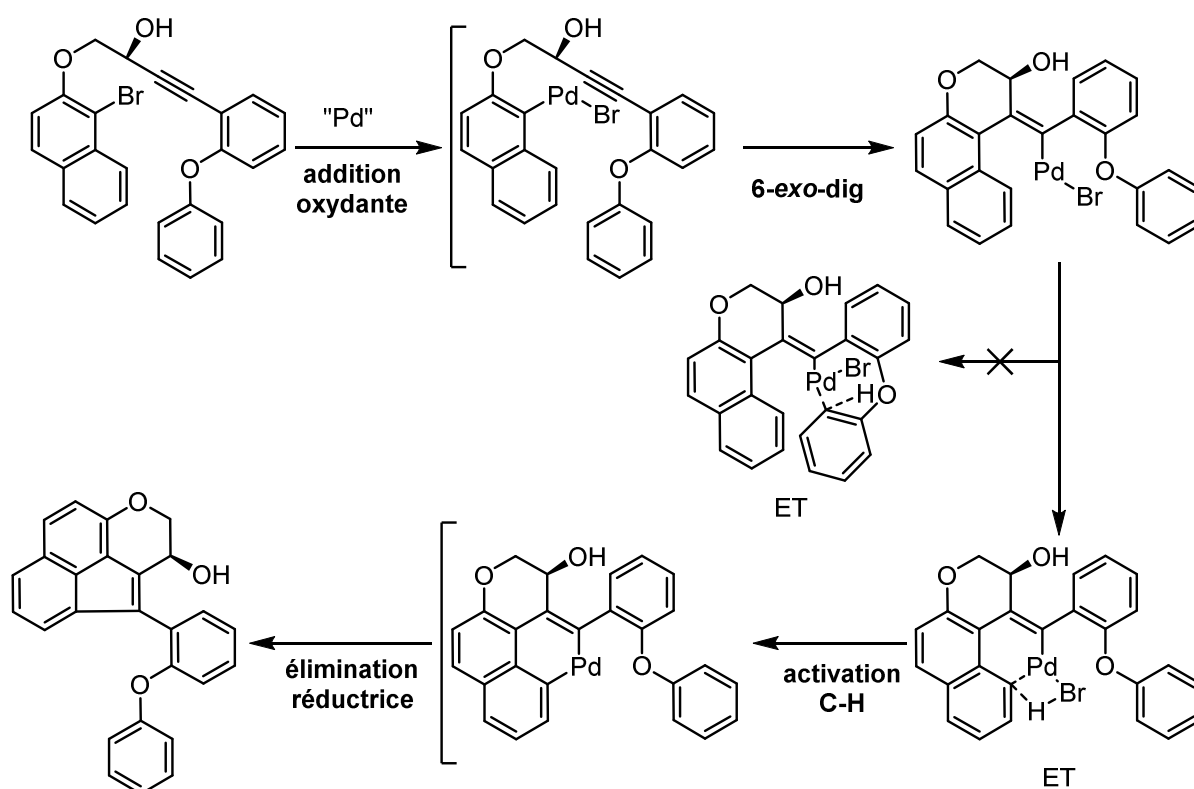


Schéma 112. Mécanisme d'une cascade régiosélective cyclocarbopalladation/activation C-H

III. Cadre de la thèse

C'est dans ce contexte de réactions domino palladocatalysées via des cyclocarbopalladations que s'inscrit la deuxième partie de ma thèse. Le but de ce projet est de mettre au point des cascades palladocatalysées afin d'accéder à des structures complexes et hautement fonctionnalisées : les cycloheptatriènes, les cyclooctatriènes et les fenestradiènes (*Figure 14*).

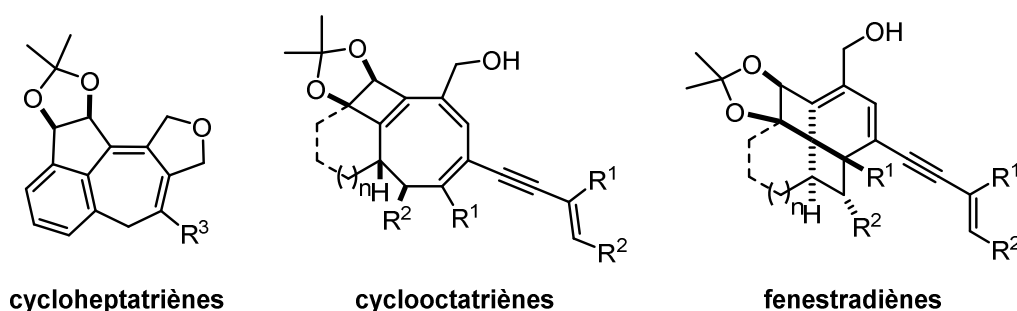


Figure 14. Cycloheptatriènes, cyclooctatriènes et fenestradiènes : trois types de polycycles complexes

Ces molécules appartiennent respectivement à trois grandes familles de composés : les cycloheptanoïdes, les cyclooctanoïdes et les fenestranes. Les cycles à sept ou huit atomes de carbone sont des motifs très répandus dans les composés naturels biologiquement actifs. En dépit des applications thérapeutiques considérables de ces molécules, les synthèses des carbocycles à sept ou huit chaînons sont

moins fréquentes et plus complexes comparativement à leurs homologues à cinq ou six chaînons. La famille des fenestranes présente des molécules remarquables de par leur structure et leur géométrie très caractéristiques.

Deux méthodologies de synthèse basées sur le même principe de cascades réactionnelles palladocatalysées seront développées dans les chapitres suivants. La stratégie principale de ces cascades est de former plusieurs cycles fusionnés en une seule étape à partir de substrats faciles d'accès et élaborés spécifiquement pour obtenir le motif désiré (*Figure 15*).

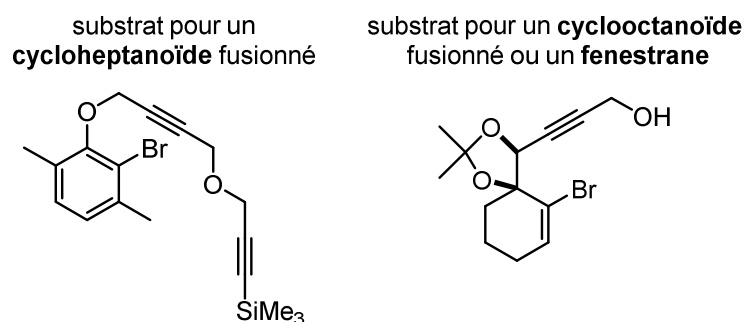


Figure 15. Exemples de substrats spécifiques aux cycloheptanoïdes, cyclooctanoïdes et fenestradiènes

Le chapitre II sera donc consacré à la construction de cycloheptatriènes par une cascade cyclocarbopalladations/activation C-H, entièrement intramoléculaire. Le chapitre III sera focalisé sur le développement d'une nouvelle voie de synthèse des fenestradiènes et cyclooctatriènes par une cascade cyclocarbopalladation/réaction de couplage/réactions péricycliques.

Chapitre II. Synthèse de cycloheptanoïdes via des cascades palladocatalysées cyclocarbopalladations/activations C-H

Le chapitre II aborde deux concepts principaux: la synthèse des cycles à sept atomes de carbone et l'activation des liaisons C-H. Le projet ambitieux présenté dans ce chapitre expose une nouvelle voie d'accès aux cycloheptanoïdes par cascades palladocatalysées intramoléculaires impliquant des cyclocarbopalladations et des activations C-H.

I. Les cycles à sept atomes de carbone

I.1. Conformation des cycles à sept chaîons

Les produits de départ commerciaux contenant des cycles à sept chaîons sont rares et peu utilisés en synthèse, à quelques exceptions près comme la tropone par exemple (Schéma 113).¹⁰²

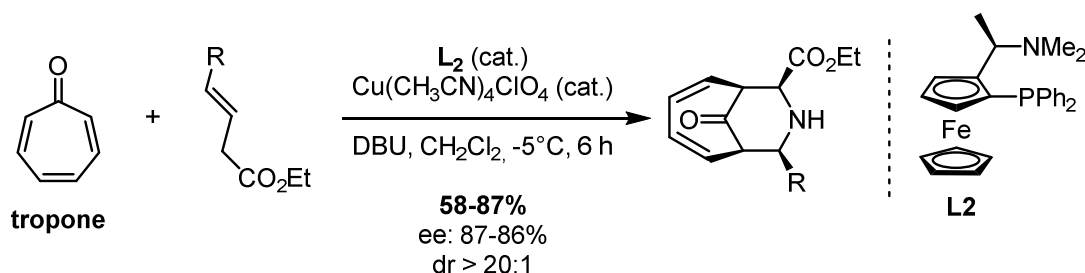


Schéma 113. Cycloaddition métallocatalysée [6+3] entre une tropone et des ylures azométhine

Les cycles à sept chaîons sont généralement plus flexibles que les cycles à six chaîons. Ils possèdent en effet différentes conformations aux énergies similaires. Les barrières énergétiques à franchir pour le passage de l'une à l'autre des conformations ne sont pas significatives. De ce fait, les réactivités et les synthèses de systèmes cycloheptanoïdiques sont difficilement prévisibles. Parfois, la condensation avec un noyau benzénique ou l'introduction de doubles liaisons confère assez de rigidité aux cycles pour les stabiliser dans une conformation préférentielle à basse température. Si l'étude des cycles à sept chaîons par des techniques expérimentales reste délicate, des méthodes théoriques comme la mécanique moléculaire¹⁰³ ont été mises au point et se sont révélées très performantes.

I.1.1. Conformations du cycloheptane

Historiquement, les premières études des cycloheptanoïdes se sont portées sur le cycloheptane qui a ensuite servi de modèle pour les recherches ultérieures.¹⁰⁴ Ce composé possède deux familles de conformations : chaise et chaise croisée, bateau et bateau croisé (Schéma 114).

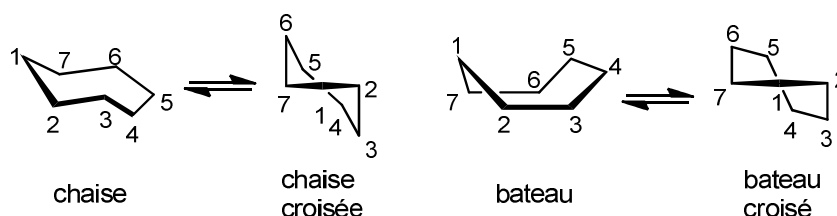


Schéma 114. Conformations du cycloheptane

¹⁰² Liu, H.; Wu, Y.; Zhao, Y.; Li, Z.; Zhang, L.; Yang, W.; Jiang, H.; Jing, C.; Yu, H.; Wang, B.; Xiao, Y.; Guo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2625–2629.

¹⁰³ Ōsawa, E.; Musso, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 1-12.

¹⁰⁴ (a) Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7036-7043. (b) Bocian, D. F.; Pickett, H. M.; Rounds, T. C.; Strauss, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 687-695.

Les conformations chaise et bateau s'interconvertissent respectivement en chaise croisée et bateau croisé par pseudorotation (changement concerté et continu des angles dièdres jusqu'à ce que chaque atome et liaison aient occupé toutes les positions possibles du cycle)¹⁰⁵. Les différences d'énergie au sein d'une même famille sont très faibles. Toutes les études affirment que la conformation chaise croisée est plus stable que la chaise. Il en est de même pour la conformation bateau croisé, plus stable que le bateau. Finalement, chaque conformation en chaise croisée peut être convertie en bateau croisé mais la barrière d'interconversion entre les deux familles est bien plus élevée.

I.1.2. Conformations et formes tautomères des cycloheptatriènes

A partir des années 1960, de nombreuses études expérimentales (spectroscopie vibrationnelle,¹⁰⁶ RMN ¹H,¹⁰⁷ diffraction électronique,¹⁰⁸ spectroscopie micro-ondes,¹⁰⁹ cristallographie par diffraction des rayons X¹¹⁰) ont établi la conformation bateau du cycloheptatriène avec une symétrie C_s. Cependant, s'il est condensé à un autre cycle, cette conformation peut être modifiée. Par exemple, une annélation sur le cycloheptatriène résulte en un cycle à sept atomes de carbone quasiment plan (Figure 16).¹¹¹ La somme des angles de liaisons de ce cycle doit être égale à 900° pour une planéité exacte : ici, elle est de 899.97°.

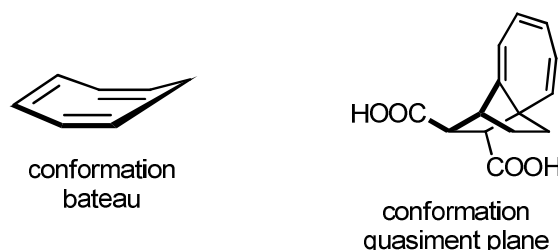


Figure 16. Conformations bateau et quasi plane des cycloheptatriènes

Les réarrangements et cycloadditions des cycloheptatriènes ont été minutieusement étudiés pendant plus d'un siècle. Par exemple, l'équilibre cycloheptatriène-norcaradiène (CHT-NCD) continue à susciter l'intérêt des chimistes, aussi bien au niveau expérimental que théorique (Schéma 115).¹¹²

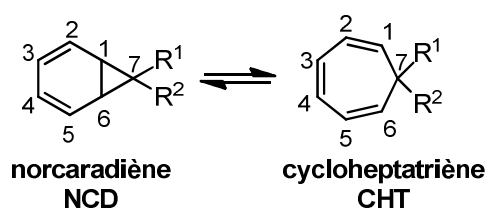


Schéma 115. Equilibre cycloheptatriène-norcaradiène (CHT-NCD)

¹⁰⁵ Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4854-4866.

¹⁰⁶ (a) Evans, M. V.; Lord, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1876-1882. (b) La Lau, C.; de Ruyter, H. *Spectrochim. Acta* **1963**, *19*, 1559-1566. (c) Paulick, W.; Jung, Ch.; Kempka, U.; Sühnel, J.; Gustav, K. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1981**, *85*, 235-240.

¹⁰⁷ (a) Anet, F. A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 458-460. (b) Jensen, F. R.; Smith, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 956-957. (c) Günther, H. *Z. Naturforsch., B* **1965**, *20b*, 948-956. (d) Freedberg, D. I.; Kopelevich, M.; Anet, F. A. L. *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 625-635.

¹⁰⁸ Traetteberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4265-4270.

¹⁰⁹ Butcher, S. S. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 1833-1836.

¹¹⁰ Davis, R. E.; Tulinski, A. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *19*, 839-840.

¹¹¹ Ermer, O.; Klaerner, F. G.; Wette, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4908-4911.

¹¹² McNamara, O. A.; Maguire, A. R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9-40.

La transformation de l'une vers l'autre des formes tautomères procède essentiellement par électrocyclisation (procédé thermal péricyclique). Le dérivé dicyano ($R^1 = R^2 = \text{CN}$) fut l'un des premiers exemples de norcaradiène stable. En revanche, lorsque $R^1 = R^2 = \text{CF}_3$, le composé existe exclusivement sous la forme de cycloheptatriène. Pour expliquer ces phénomènes, différentes études orbitales ont été menées et ont justifié l'influence des substituants sur la géométrie et la stabilisation des cyclopropanes (Figure 17).

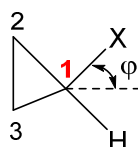
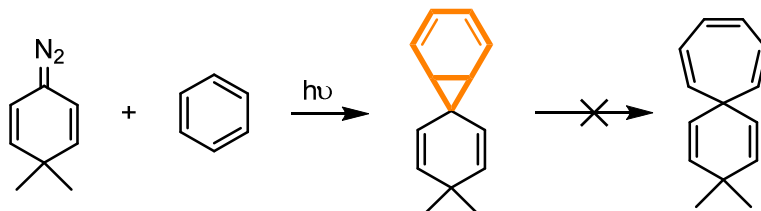


Figure 17. Etude de l'influence des substituants du cyclopropane

Celles de Hoffman¹¹³ et Günther¹¹⁴ considèrent seulement les interactions π alors que Kollmar¹¹⁵, Clark et von Ragué Schlayer¹¹⁶ ont aussi tenu compte des effets σ des substituants X. L'équipe de Kollmar a montré que le système cyclopropyle était un faible accepteur d'électrons π . L'hyperconjugaison avec des substituants neutres donneurs d'électrons π semble avoir un faible impact sur l'équilibre. La structure des cyclopropopanes portant des substituants électronégatifs ne semble pas être déterminée non plus par la capacité des substituants à accepter des électrons σ . En revanche, les effets locaux comme les changements d'hybridation du carbone 1 (ex : méthylèncyclopropane vs cyclopropanone) et les interactions stériques ($X = \text{F}$) jouent un rôle très important sur la longueur des liaisons et la stabilité du cyclopropyle. De nombreux exemples de mono- ou disubstitution ainsi que de condensation des systèmes norcaradiène et cycloheptatriène ont été reportés dans la littérature, enrichissant ainsi la gamme de stabilité de ces deux formes tautomères (Schéma 116).

Formation d'un spironorcaradiène



Formation d'un spirocycloheptatriène

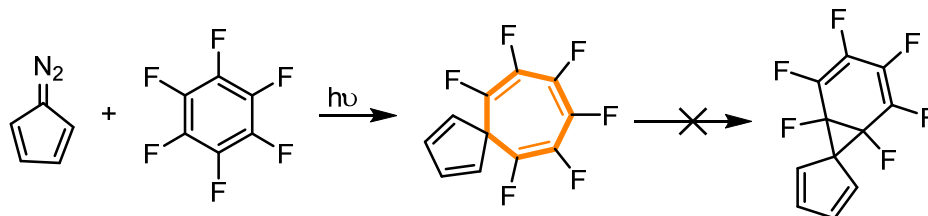


Schéma 116. Exemples de disubstitution du cyclopropane

¹¹³ (a) Hoffmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2907-2909. (b) Hoffmann, R.; Stohrer, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6941-6948.

¹¹⁴ Günther, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5173-5176.

¹¹⁵ Durmaz, S.; Kollmar, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6942-6945.

¹¹⁶ Clark, T.; Spitznagel, G. W.; Klose, R.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4412-4419.

I.2. Produits naturels

Les cycles à sept chaîons entièrement carbonés sont fréquemment rencontrés dans les structures de produits naturels biologiquement actifs. Ces motifs prédominent surtout dans les familles des terpénoïdes et dans une moindre mesure, des alcaloïdes. Les cycles à sept chaîons peuvent aussi se trouver sous la forme d'hétérocycles (benzoazépines, oxépines, etc) mais cette classe de composés ne sera pas présentée dans ce chapitre. Les cycles à sept atomes de carbone peuvent être polysubstitués, condensés à d'autres cycles et posséder des liaisons multiples. Un aperçu de cette diversité est d'ailleurs illustré dans les paragraphes suivants (I.2.1 – I.2.2).

I.2.1. Les carbocycles à sept chaîons

Les sesquiterpénoïdes sont des dérivés de terpènes modifiés, constitués de trois unités isoprène (squelette de quinze carbones). Au sein de cette famille, il existe plusieurs produits naturels comportant le motif cyclique à sept atomes de carbone.

La thapsigargin est une lactone sesquiterpène hexaoxygénée et tétraacylée (Figure 18).¹¹⁷ Elle est le constituant principal des racines de *Thapsia garganica* (Apiaceae) qui provoquent des irritations de la peau ainsi qu'une libération d'histamine (molécule de signalisation du système immunitaire) à partir des mastocytes et d'un certain nombre d'autres cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. La structure a été élucidée en 1982 et révisée en 1985 par Christensen et Norup.¹¹⁸ Cette molécule est reconnue comme étant un puissant inhibiteur de la pompe SERCA (pompe Ca^{2+} /ATPase), cible thérapeutique pour le traitement des cancers de la prostate.

Les sesquiterpénoïdes

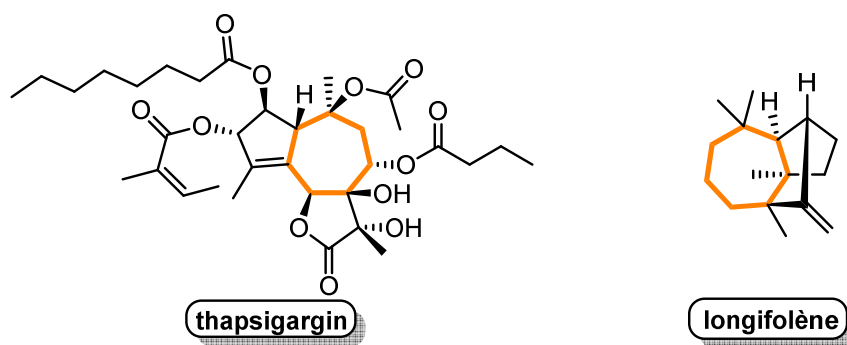


Figure 18. Les sesquiterpénoïdes

Le longifolène, quant à lui, est présent à l'état naturel dans une variété de pins poussant dans l'Himalaya (*pinus roxburghii*), appelés autrefois *pinus longifolia* (Figure 18). Sa structure a été établie par le chimiste français G. Ourisson en 1954. Il est utilisé comme composant de parfums et comme substrat pour la synthèse d'hydroazulènes. Sa double liaison *exo* permet de préparer facilement le dilongifolylborane,¹¹⁹ agent organoborique chiral, utilisé en synthèse énantiosélective.

¹¹⁷ Christensen, S. B.; Skytte, D. M.; Denmeade, S. R.; Dionne, C.; Møller, J. V.; Nissen, P.; Isaacs, J. T. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, 9, 276-294.

¹¹⁸ Christensen, S. B.; Norup, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 107-110.

¹¹⁹ Jadhav, P. K.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2988-2990.

Les diterpénoïdes possèdent quatre unités isoprène, autrement dit vingt carbones. Les vibsanins sont des diterpènes structurellement complexes et rares que l'on trouve exclusivement dans les espèces *Viburnum*. Les chimistes de synthèse s'intéressent à leur préparation depuis une dizaine d'années alors que le premier composé de cette famille a été isolé il y a déjà trente ans. La synthèse de la vibsanin E est considérée comme l'un des plus grands défis de synthèse des vibsanes (Figure 19).¹²⁰ C'est pourquoi ce composé a attiré l'attention de nombreux groupes de recherche à travers le monde.

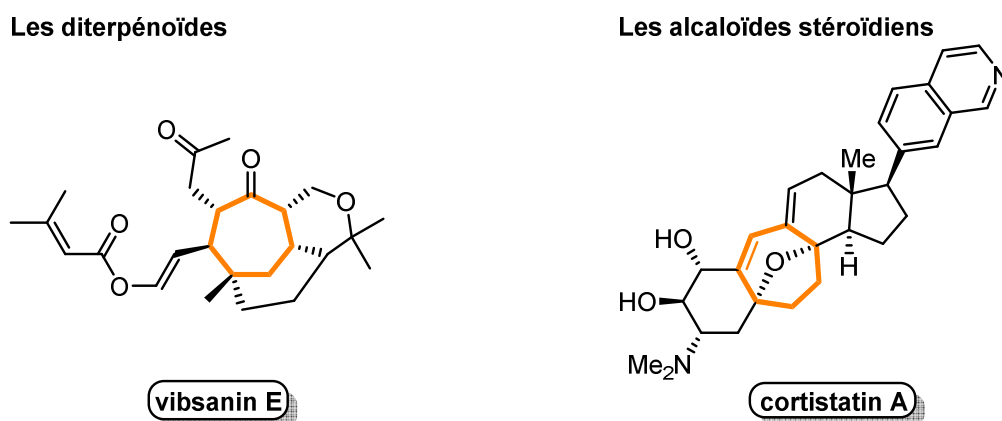


Figure 19. Les diterpénoïdes et alcaloïdes stéroïdiens

Les cortistatins sont des nouveaux alcaloïdes stéroïdiens isolés à partir d'une éponge marine appelée *Corticium simplex*. Leurs structures ont été élucidées par le groupe de Kobayashi en 2006 et 2007. Ces molécules ont montré une activité antiangiogénique très sélective. L'angiogenèse est un procédé qui implique la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Ce mécanisme est vital et fondamental pour la croissance, le développement et la cicatrisation des blessures. Cependant, il l'est aussi pour les métastases cancéreuses. Des médicaments à base d'anticorps monoclonaux inhibent déjà ce mécanisme mais la synthèse de molécules naturelles avec une activité angiogénique sélective reste essentielle. Il a été découvert que la cortistatin A (Figure 19) avait une activité antiproliférative très sélective d'un certain type de cellules (HUVECs : human umbilical vein endothelial cells) à basse concentration. Aucun test *in vivo* n'a été publié en raison de sa faible disponibilité, d'où l'importance de la rendre accessible par synthèse totale.¹²¹

I.2.2. Les benzocarbycles à sept chaînons

Les benzocarbycles à sept chaînons sont des squelettes que l'on retrouve dans les structures d'importants produits naturels et intermédiaires de synthèse. De nombreux composés ayant des propriétés pharmacologiques tels que la dragmacidin E¹²², l'hamigeran D¹²³ ou encore la purpurogallin¹²⁴ possèdent aussi ce motif (Figure 20).

¹²⁰ Mak, J. Y. W.; Williams, C. M. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, 29, 440-448.

¹²¹ Shi, J.; Manolikakes, G.; Yeh, C.-H.; Guerrero, C. a; Shenvi, R. a; Shigehisa, H.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8014-8027.

¹²² Capon, R.; Rooney, F.; Murray, L.; Collins, E.; Sim, A.; Rostas, J.; Butler, M.; Carroll, A. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 660-662.

¹²³ Fukui, N.; Hamura, T.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Chem. Lett.* **2011**, 40, 1198-1200.

¹²⁴ Lambert, J. D.; Chen, D.; Wang, C. Y.; Ai, N.; Sang, S.; Ho, C.-T.; Welsh, W. J.; Yang, C. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2501-2507.

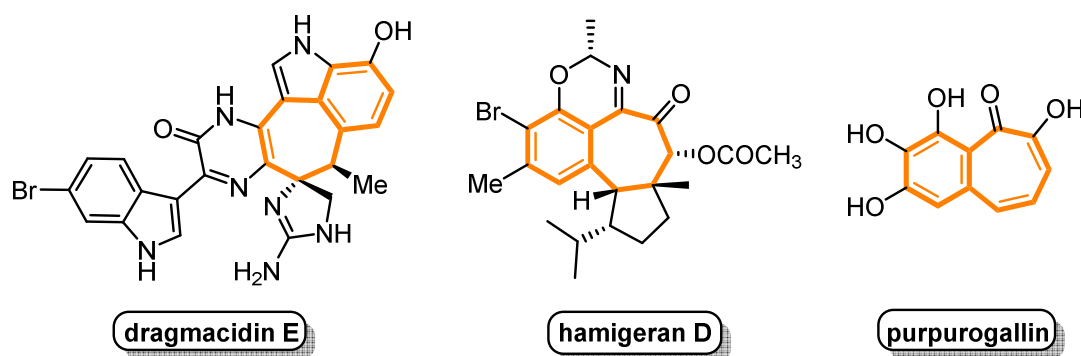


Figure 20. Quelques benzocarbocycles à sept chaîons

Parmi les benzocarbocycles à sept chaîons, le malibatol A a retenu toute notre attention (Figure 21). Cette molécule est un nouvel oligostilbène, isolé d'un extrait organique de feuilles d'*Hopea malibato*. Sa structure a été élucidée par Boyd *et al.* en 1998.¹²⁵ Cette dernière est composée d'un tétracycle central comportant un cycle à sept atomes de carbone, condensé à un benzofurane et un aryle.

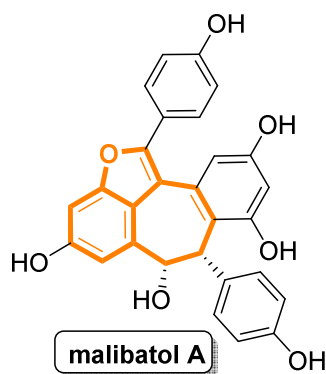


Figure 21. Structure du malibatol A

En plus d'être structurellement intéressant, le malibatol A présente une cytotoxicité envers des cellules hôtes (CEM SS) dans un essai antiviral. Une synthèse totale a été réalisée en six étapes avec un rendement global de 52% et a été publiée par Kraus en 2003.¹²⁶ Une autre synthèse totale date de 2009.¹²⁷ Lors de ces deux premières synthèses, l'étape clé pour former le cycloheptanoïde est une réaction d'ouverture d'époxyde suivie d'une cyclisation catalysée par un acide de Lewis. Dans une dernière synthèse de 2010, la cyclisation est réalisée dans des conditions acides par une réaction de type Friedel-Crafts.¹²⁸ Le nombre de synthèses totales de cette molécule est relativement limité. Notre projet porte entre autres sur une alternative de synthèse de la structure centrale tétracyclique du malibatol A, via une cascade réactionnelle palladocatalysée et intramoléculaire, composée de deux cyclocarbopalladations 5-*exo-dig* et d'une activation C(sp³)-H.

I.3. Synthèse des cycles à sept chaîons

Contrairement à la construction plutôt favorisée des cycles à cinq et six chaîons, la synthèse des

¹²⁵ Dai, J. R.; Hallock, Y. F.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 351–353.

¹²⁶ Kraus, G. A.; Kim, I. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1191–1192.

¹²⁷ Kim, I.; Choi, J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2788–2795.

¹²⁸ Chen, D. Y.-K.; Kang, Q.; Wu, T. R. *Molecules* **2010**, 15, 5909–5927.

cycloheptanoïdes relève du défi. Ceci s'explique essentiellement par des raisons stériques et des tensions de cycle. Il n'existe pas de méthode universelle pour la construction des cycles à sept chaîons. D'innombrables méthodes sont reportées dans la littérature mais elles sont souvent spécifiques au cas étudié.

L'un des moyens de synthèse les plus évidents est la cyclisation intramoléculaire à partir d'un substrat possédant deux fonctions réactives X et Y en positions 1 et 7 (Schéma 117). Ce type d'approche comprend les cyclisations ioniques et radicalaires ainsi que la métathèse de fermeture de cycle (RCM) et les réactions de couplage croisé.

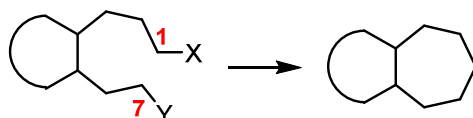


Schéma 117. Cyclisation intramoléculaire

Les cycloadditions [5+2] et [4+3] font aussi partie des méthodes les plus employées pour la formation des cycles à sept chaîons. Enfin, les expansions de cycles à cinq ou six chaîons par insertion d'un ou deux carbones ont une place de choix dans les méthodes de synthèse des cycloheptanoïdes (Schéma 118).

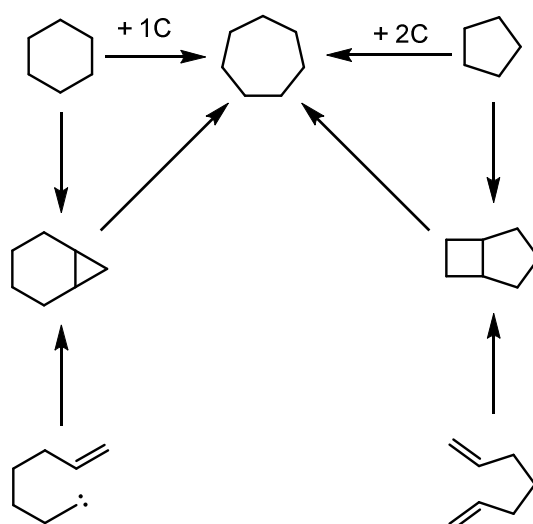


Schéma 118. Expansions de cycles à cinq ou six chaîons

Différentes applications correspondant à ces méthodes sont développées dans les paragraphes suivants (I.3.1 à I.3.5).

I.3.1. Les cyclisations ioniques et radicalaires

En 2001, Danishefsky *et al.* ont publié une des premières synthèses totales énantiosélectives de la (+)-frondosin B, produit naturel provenant de l'éponge marine *Dysidea frondosa* (Schéma 119).¹²⁹ Cette molécule est constituée d'un système benzofuranique condensé à un squelette norsesquiterpénoïde, contenant lui-même un centre stéréogène sur le carbone 8.

¹²⁹ Inoue, M.; Carson, M. W.; Frontier, A. J.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1878-1889.

Le cycle à sept atomes de carbone de la (+)-frondosin B est construit via une acylation intramoléculaire de Friedel-Crafts (*Schéma 119*). Dans un premier temps, l'acide carboxylique du précurseur réagit avec le chlorure d'oxalyle pour former le chlorure d'acide. Ce dernier est ensuite traité avec le tétrachlorure d'étain pour donner le cycloheptanoïde condensé au système benzofuranique avec un bon rendement de 67%.

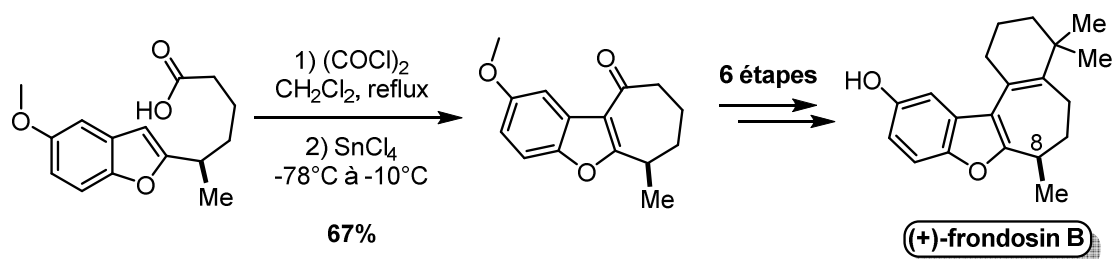


Schéma 119. Synthèse du cycle à sept chaîons de la (+)-frondosin B via une acylation intramoléculaire de Friedel-Crafts

De la même manière, Snyder *et al.* ont formé le carbocycle à sept chaîons de l'hopeahainol A par une alkylation de Friedel-Crafts induite par l'acide paratoluènesulfonique (*Schéma 120*).¹³⁰ Le produit final a été synthétisé en douze étapes. L'hopeahainol A est particulièrement remarquable par sa structure composée d'un benzocarbo cycle à sept chaîons condensé à deux autres cycles : une lactone et un aryle. De plus, cette molécule présente une activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase, enzyme impliquée et exploitée pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.¹³¹ Notons la similarité de son squelette avec celui de nos molécules qui seront présentées ultérieurement.

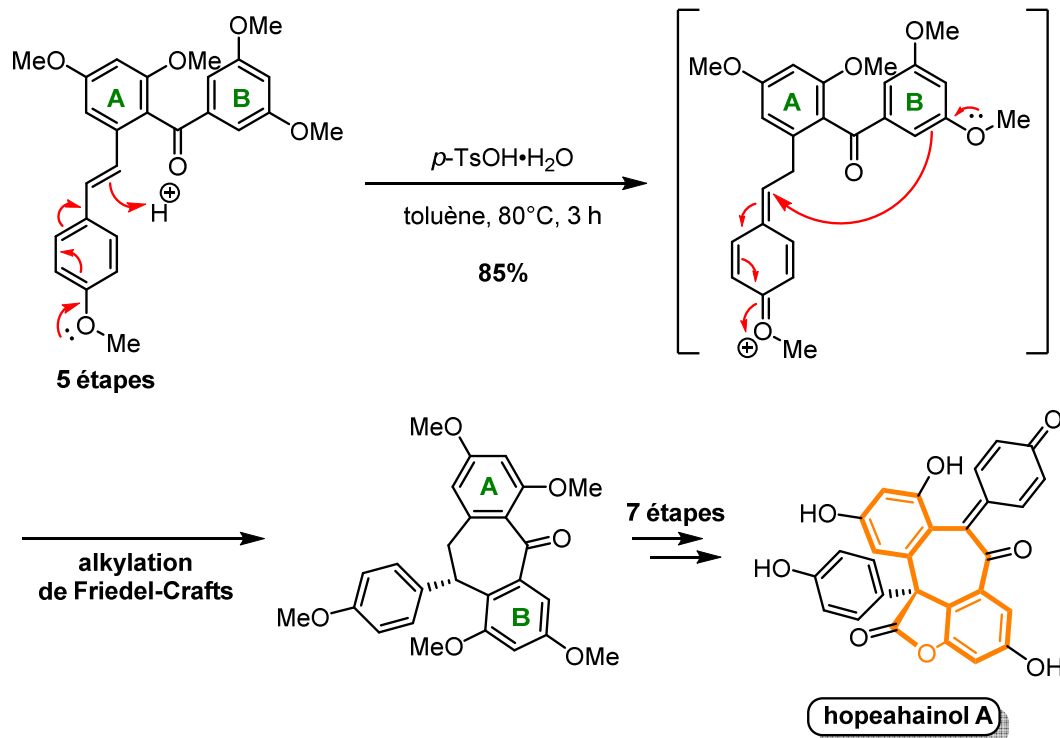


Schéma 120. Synthèse du cycle à sept chaîons de l'hopeahainol A via une alkylation intramoléculaire de Friedel-Crafts

¹³⁰ Snyder, S. a; Thomas, S. B.; Mayer, A. C.; Breazzano, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2012**, 51, 4080-4084.

¹³¹ Nicolaou, K. C.; Wu, T. R.; Kang, Q.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, 48, 3440-3443.

Pour construire le cycle à sept chaînons de la (-)-guanacastepene E, Trauner *et al.*¹³² se sont inspirés des travaux de Moeller et Wright (Schéma 121). Ces derniers ont montré qu'un éther d'énol silylé pouvait être couplé à un furane par oxydation anodique dans un solvant alcoolique.¹³³ Etant donné que le précurseur du cycle de Trauner possède un furane et un éther d'énol silylé, tous deux nucléophiles, il a pensé que la cyclisation nécessitait une sorte d'inversement de la polarité (« umpolung »). C'est pourquoi, il a appliqué la variante électrochimique. C'est ainsi qu'un intermédiaire de synthèse tétracyclique de la (-)-guanacastepene E a été synthétisé avec un bon rendement en tant qu'unique isomère (Schéma 121). Selon les études mécanistiques¹³⁴ du groupe de Wright, la cyclisation se produit par oxydation de l'éther d'énol silylé qui, après avoir été transformé en radical cation, est attaqué de façon stéréosélective et intramoléculaire par le furane. Le radical cation carboxonium ainsi formé est piégé par le méthanol puis oxydé. Enfin la désilylation de l'intermédiaire cationique fournit un précurseur de la (-)-guanacastepene E.

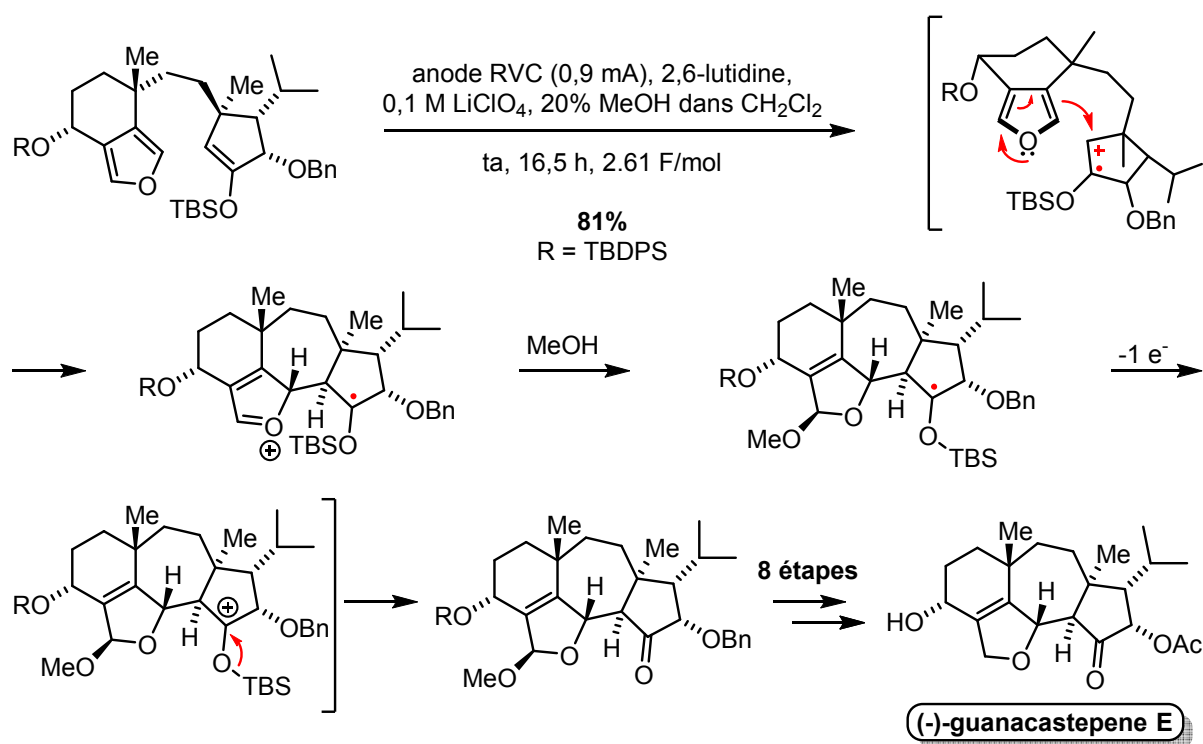


Schéma 121. Couplage d'un éther d'énol silylé à un furane par oxydation anodique dans un solvant alcoolique

I.3.2. Cyclisations catalysées par des métaux

- **Catalyse au ruthénium : métathèse de fermeture de cycle (RCM)**

La métathèse fait partie des réactions les plus utilisées pour former des liaisons carbone-carbone. Elle est aussi très efficace en intramoléculaire pour construire des carbocycles de tailles diverses (supérieure à cinq atomes). La métathèse de fermeture de cycle peut avoir lieu entre deux oléfines (métathèse ène-ène) ou entre deux fonctions alcyne et alcène (ène-yne). Les complexes de carbène au ruthénium ne présentent pas seulement une grande efficacité mais ils tolèrent aussi un grand nombre de groupes fonctionnels.

¹³² Miller, A. K.; Hughes, C. C.; Kennedy-Smith, J. J.; Gradl, S. N.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 17057-17062.

¹³³ (a) Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9527-9554. (b) Sperry, J. B.; Wright, D. L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 605-621.

¹³⁴ Sperry, J. B.; Whitehead, C. R.; Ghiviriga, I.; Walczak, R. M.; Wright, D. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3726-3734.

En 2006, Chen et Yang ont reporté la construction du système de cycles ABC contenu dans la structure de la micrandilactone A (Schéma 122).¹³⁵ Cette molécule naturelle a été isolée à partir d'une plante médicinale *Schisandra micrantha*, utilisée en médecine traditionnelle chinoise, dans le traitement des lombagos rhumatismaux. Le système tricyclique ABC de la molécule contient un cycle à sept atomes de carbone synthétisé par un processus de métathèse de fermeture de cycle (RCM) ène-yne. La stratégie utilisée a permis un parfait contrôle de la stéréochimie des centres stéréogènes du système ABC. Notons que le substrat de départ de la RCM ne réagit pas en présence du catalyseur de Grubbs de première génération. En revanche, celui de deuxième génération permet d'obtenir le cycle à sept chaîons avec 84% de rendement.

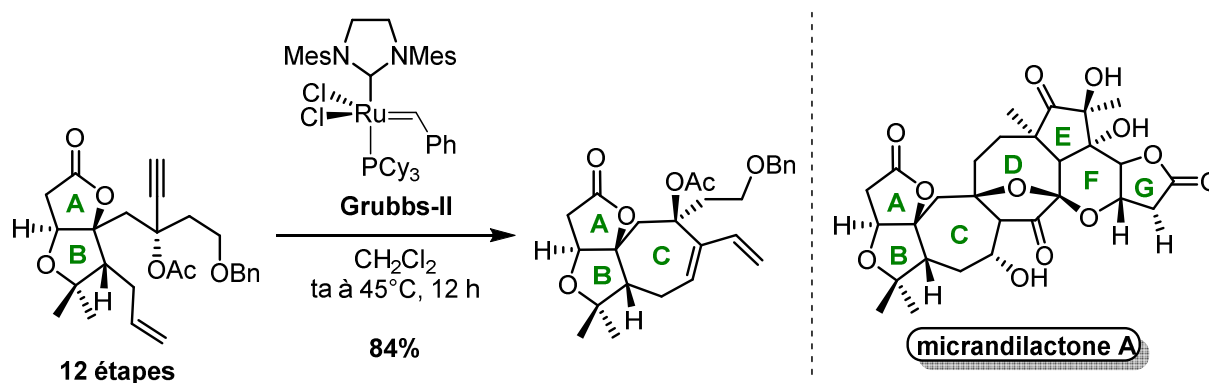


Schéma 122. Cycle à sept atomes de carbone formé par métathèse de fermeture de cycle ène-yne

Toujours dans le but de construire des cycloheptanoïdes, un autre exemple décrit en 2009 par Green *et al.* démontre la réactivité du catalyseur de Grubbs de première génération dans la préparation d'un dihydrocyclohepta[de]naphtalène (Schéma 123).¹³⁶ Le squelette de ce cycle à sept atomes de carbone condensé à un noyau naphtalène est particulièrement intéressant pour l'illustration de notre projet. Ici, le composé est synthétisé en quatre étapes à partir du 2,7-diméthoxynaphtalène.

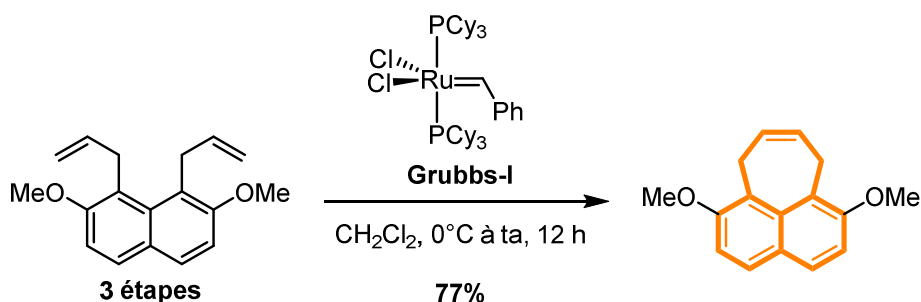


Schéma 123. Préparation d'un cycle à sept atomes de carbone condensé à un dérivé naphtalène

• Catalyse au palladium : réaction de Heck

Afin de synthétiser le cycloheptatriène central de la lyconadin A, Sarpong *et al.* ont procédé par une réaction de Heck dans des conditions standard, c'est-à-dire en utilisant le diacétate de palladium (II) associé

¹³⁵ Zhang, Y.-D.; Tang, Y.-F.; Luo, T.-P.; Shen, J.; Chen, J.-H.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2006**, 8, 107–110.

¹³⁶ Taj, R.; Abhayawardhana, A.; Green, J. *Synlett* **2009**, 292–296.

à la triphénylphosphine, en présence de la base de Hünig (Schéma 124).¹³⁷

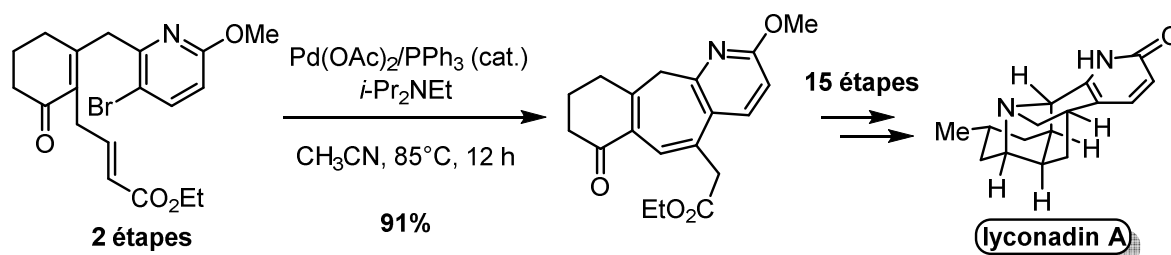


Schéma 124. Formation d'un cycloheptatriène par une réaction de Heck

• Catalyse au cobalt

La daphmanidin E a été isolée en 2006, à partir de feuilles de *Daphniphyllum teijsmannii* et a montré une activité vasorelaxante modérée sur l'aorte du rat. Sa structure contient trois centres quaternaires stéréogènes et un dihydropyrrole condensé à un noyau central bicyclo[2.2.2]octane, lui-même entouré d'un motif octahydropentazulène (oxyde). La complexité architecturale de cette molécule constitue un véritable défi de synthèse.

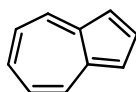


Figure 22. Azulène

Après plusieurs expérimentations pour former le cycle à sept atomes de carbone, Carreira et Weiss ont traité le substrat iodé avec une quantité catalytique de cobaloxime, en présence de la base de Hünig et sous irradiation d'une diode électroluminescente (DEL) bleue (Schéma 125).¹³⁸ La cyclisation est ainsi réalisée avec 93% de rendement. Cette nouvelle méthode fournit un complément aux réactions palladocatalysées alkyle-Heck et étend de façon significative le champ d'application de cette transformation.

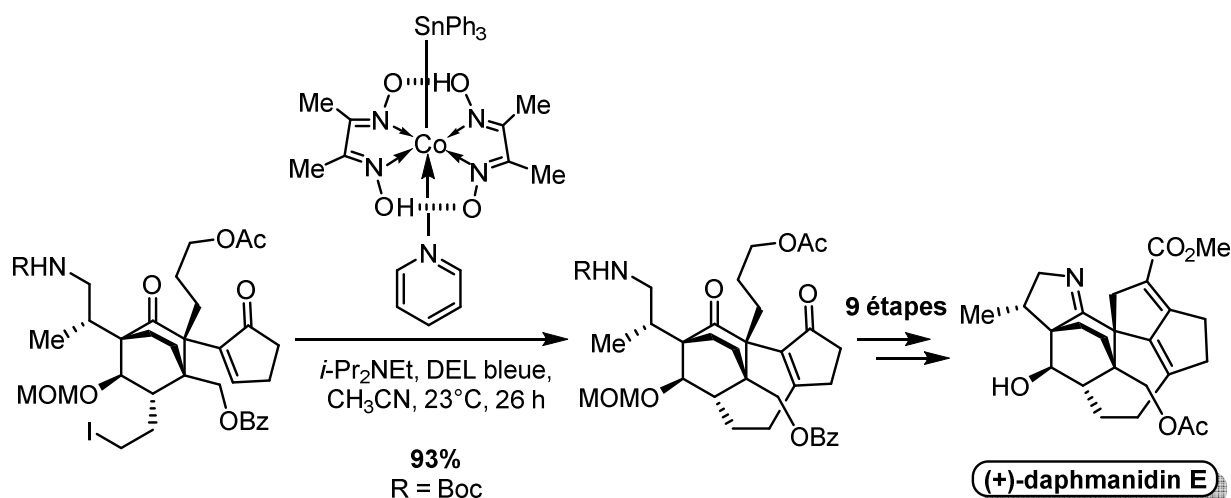


Schéma 125. Cyclisation alkyle-Heck pour la construction d'un cycloheptanoïde

¹³⁷ Bisai, A.; West, S. P.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7222-7223.

¹³⁸ Weiss, M. E.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 11501-11505.

Notons que les réactions palladocatalysées de type Heck impliquant un halogénure d'alkyle inactivé sont considérées comme un véritable challenge et leur étude est relativement récente (Schéma 126).¹³⁹

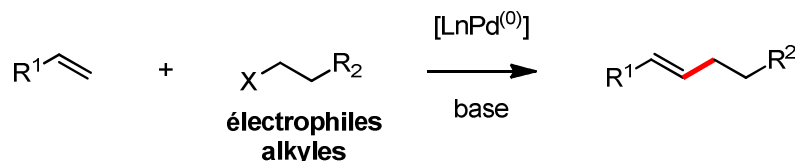


Schéma 126. Réaction alkyle-Heck palladocatalysée

Bien d'autres réactions métallocatalysées permettent la construction des cycloheptanoïdes. Les réactions de cycloaddition sont aussi très nombreuses. Un résumé de ce type de réaction permettant la formation des cycles à sept chaînons est exposé dans la section suivante (I.3.3).

I.3.3. Cycloadditions

Pour construire un cycloheptanoïde, il existe trois cycloadditions majeures : la [5+2], la [4+3] et la [6+1] (Schéma 127).¹⁴⁰ L'attrait des cycles à sept chaînons étant de plus en plus important, un grand nombre de nouvelles méthodes et surtout de cycloadditions formelles se développe.

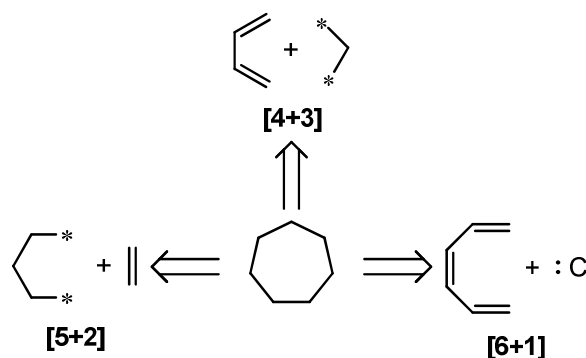


Schéma 127. Trois cycloadditions majeures dans la formation des cycloheptanoïdes

- [5+2]

Les réactions intermoléculaires ne seront pas traitées dans cette partie, seules les cycloadditions [5 + 2] intramoléculaires seront abordées. Une revue importante a été publiée en 2013 à propos des réactions de cycloaddition [5 + 2] dans la synthèse de produits organiques et naturels.¹⁴¹

Les produits naturels constitués de cycles à sept chaînons hautement fonctionnalisés et non pontés peuvent être formés directement en utilisant une cycloaddition intramoléculaire [5+2]. Ashfeld et Martin ont par exemple appliqué cette méthode à la synthèse du produit naturel appelé tremunolide A (Schéma 128).^{140, 142} Ici, la réaction est catalysée au rhodium.¹⁴³

¹³⁹ McMahon, C. M.; Alexanian, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2014**, 53, 5974–5977.

¹⁴⁰ Battiste, M. A.; Pelphrey, P. M.; Wright, D. L. *Chem. - Eur. J.* **2006**, 12, 3438–3447.

¹⁴¹ Ylijoki, K. E. O.; Stryker, J. M. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 2244–2266.

¹⁴² (a) Ashfeld, B. L.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4535–4537. (b) Ashfeld, B. L.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2006**, 62, 10497–10506.

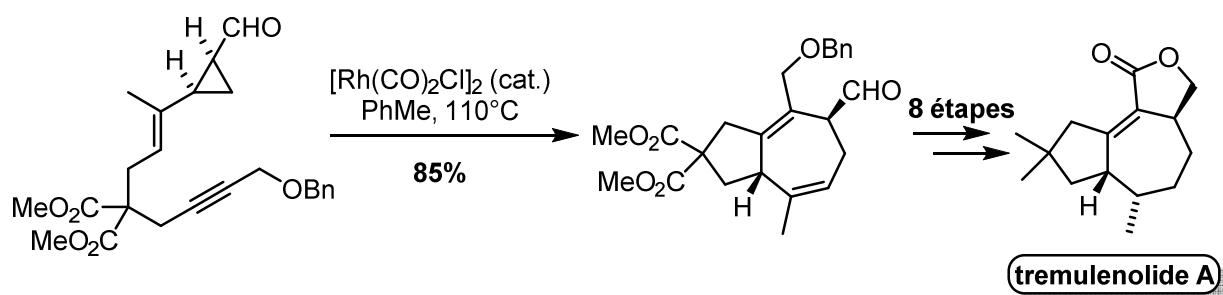


Schéma 128. Synthèse du tremulenolide A via une cycloaddition intramoléculaire [5+2]

C'est également par une cycloaddition [5+2] que Wender *et al.* ont préparé le système de cycles BC du phorbol (Schéma 129).¹⁴⁴ Ce produit naturel est un diterpène de la famille des tiglianes. Lorsque les positions 12 et 13 sont occupées par des fonctions ester, le composé joue un rôle essentiel dans la compréhension d'un grand nombre de procédés cellulaires au niveau moléculaire. La carcinogenèse (naissance d'un cancer à partir d'une cellule transformée par plusieurs mutations) et la transduction du signal (transfert d'une information génétique d'une cellule à une autre par l'intermédiaire d'un vecteur) font partie de ces procédés cellulaires évoqués.

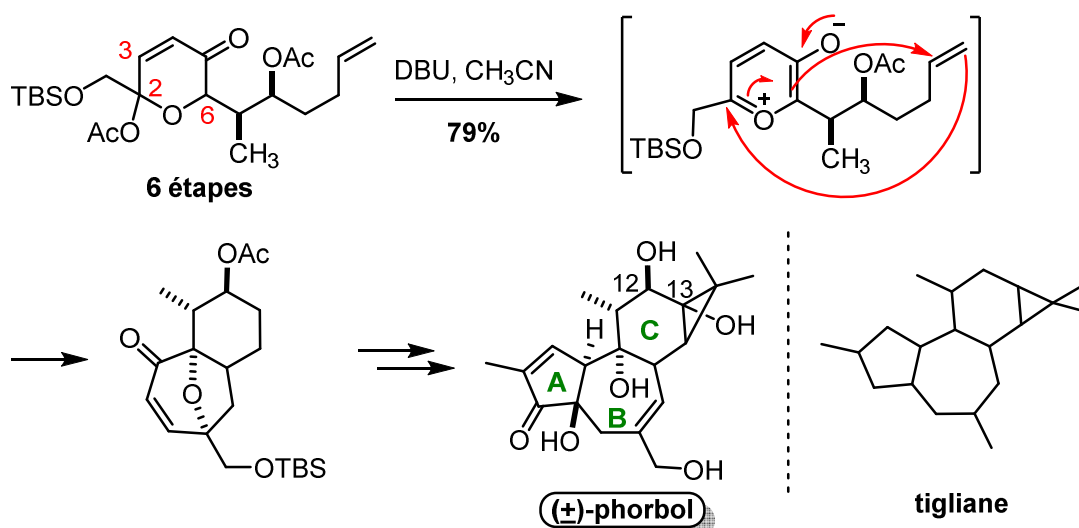


Schéma 129. Cycloaddition intramoléculaire «oxydopyrylium-alcène»

Dans l'exemple ci-dessus (Schéma 129), la cycloaddition intramoléculaire [5+2] se produit par traitement du mélange d'épimères C(2) dans l'acétonitrile avec le DBU. Elle permet ainsi la formation du cycloheptanoïde en tant qu'unique diastéréoisomère avec 79% de rendement. Ce type de réaction est aussi appelé cycloaddition « oxydopyrylium-alcène ».

Très récemment, Li *et al.* ont décrit une nouvelle cycloaddition intramoléculaire [5+2] pour la construction de cycloheptanes bicycliques pontés (Schéma 130).¹⁴⁵ La réaction implique un ylure d'oxydopyrylium et un simple alcène, tous deux reliés par un bras organique en position 3

¹⁴³ Pour les premiers travaux de [5+2] intramoléculaires catalysées au rhodium, voir aussi : Wender, P. A.; Dyckman, A. J.; Husfeld, C. O.; Kadereit, D.; Love, J. A.; Rieck, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10442–10443.

¹⁴⁴ Wender, P. A.; Rice, K. D.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7897–7898.

¹⁴⁵ Mei, G.; Liu, X.; Qiao, C.; Chen, W.; Li, C.-C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 1754–1758.

comparativement à la position 6 dans l'exemple précédent (cf. Schéma 129).

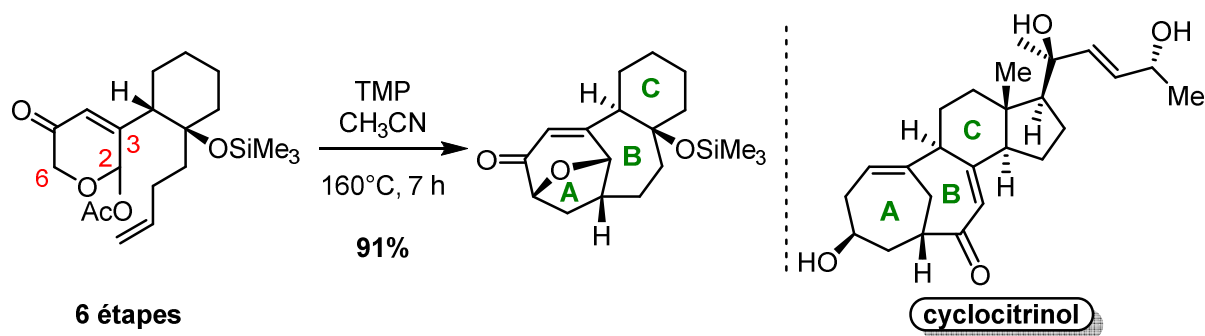


Schéma 130. Synthèse du cyclocitrinol via une nouvelle cycloaddition intramoléculaire [5+2]

Cette méthode permet d'établir un protocole général de synthèse simple et efficace des cycloheptanes bicycliques pontés hautement fonctionnalisés. Les structures tricycliques formées sont rencontrées dans le squelette de plusieurs produits naturels comme le cyclocitrinol (Schéma 130). C'est ainsi que le squelette ABC du cyclocitrinol avec une double liaison en tête de pont a été synthétisé, à partir d'un acétoxypyranone, en présence d'un léger excès de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMP).

Finalement, ce type de cycloaddition [5+2] aboutit à de très bons rendements avec une sélectivité *endo* uniquement et possède un large champ d'application. De plus, cette réaction n'est pas dépendante de l'effet Thorpe-Ingold contrairement aux cycloadditions catalysées par des métaux de transition.

- [4+3]

Une autre approche de construction des cycles à sept chaînons est la cycloaddition [4+3],¹⁴⁶ faisant intervenir les 1,3-diènes facilement accessibles. Les diènes cycliques comme le cyclopentadiène et le furane sont particulièrement fréquents dans ce type de réactions. La cycloaddition directe requiert des espèces 1,3-dipolaires comme les cations oxalyles. Ceux-ci sont générés à partir de dérivés α -halocarbonyles par un procédé d'élimination 1,3. Les cations allyliques formés sont suffisamment stabilisés pour être engagés dans des réactions inter- ou intramoléculaires.

En 2001, Cha et Lee ont reporté une synthèse de l'imerubrine, molécule naturelle provenant de plusieurs plantes, *Abuta imene* et *Abuta refescens* de la famille *Menispermaceae* (Schéma 131).¹⁴⁷ L'étape clé de formation du cycle à sept chaînons a été réalisée via une cycloaddition [4+3] entre un furane et un cation oxalyle généré in situ à partir du 1,1,3-trichloropropan-2-one, ceci avec un bon rendement de 73%.

¹⁴⁶ (a) Harmata, M.; Gamlath, C. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 6154–6156. (b) Harmata, M.; Fletcher, V. R.; Claassen, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9861–9862.

¹⁴⁷ Lee, J. C.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3243–3246.

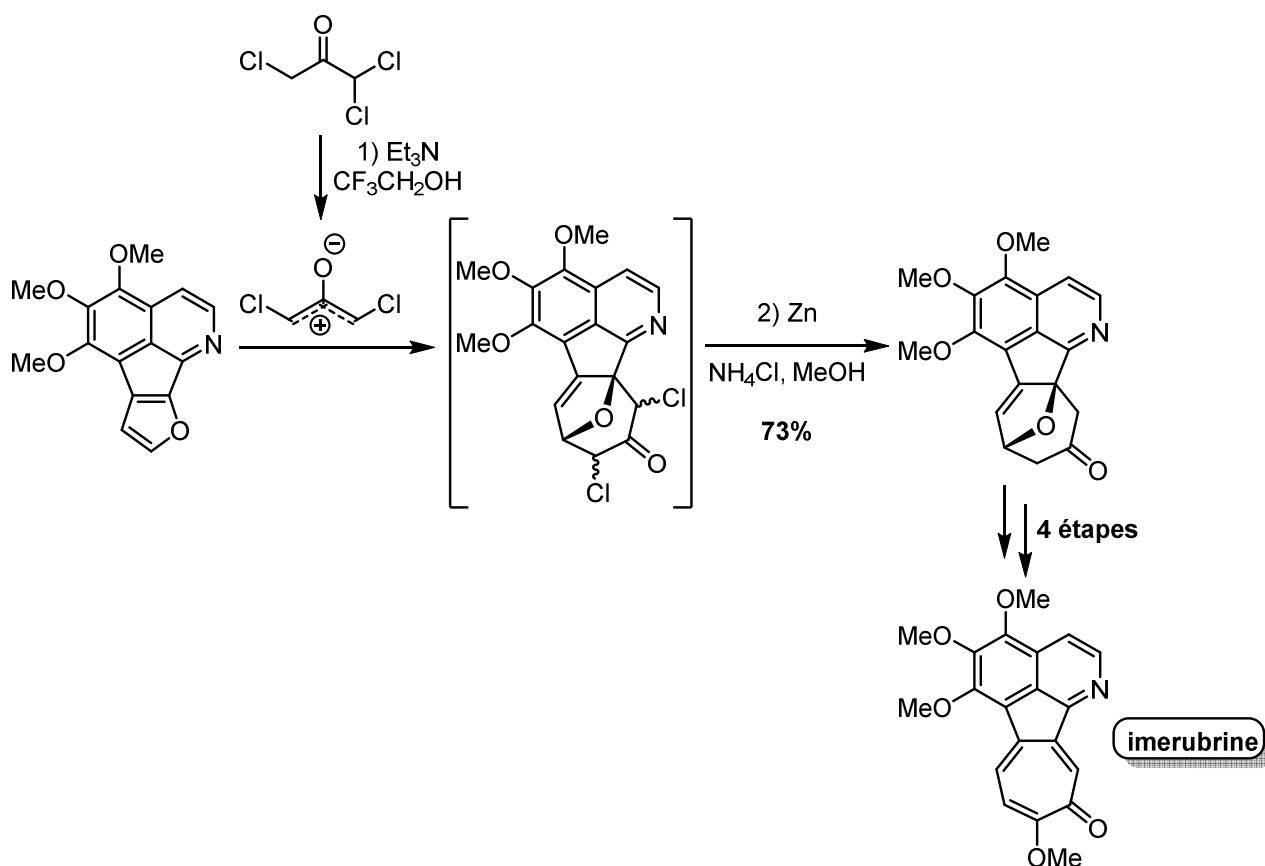


Schéma 131. Cycloaddition [4+3] entre un furane et un cation oxalyle

Une autre méthode fréquemment rencontrée dans les cycloadditions [4+3] est la réaction entre un carbénoïde vinylique et un diène en présence de rhodium.¹⁴⁸

Plus récemment, Nevado s'est inspirée de cette approche pour permettre une cycloheptannélation catalysée à l'or, à partir d'un ester propargylique et d'un diène (Schéma 132).¹⁴⁹ Par cette méthode, Nevado *et al.* ont synthétisé un précurseur tricyclique de la (-)-frondosin A avec 68% de rendement.

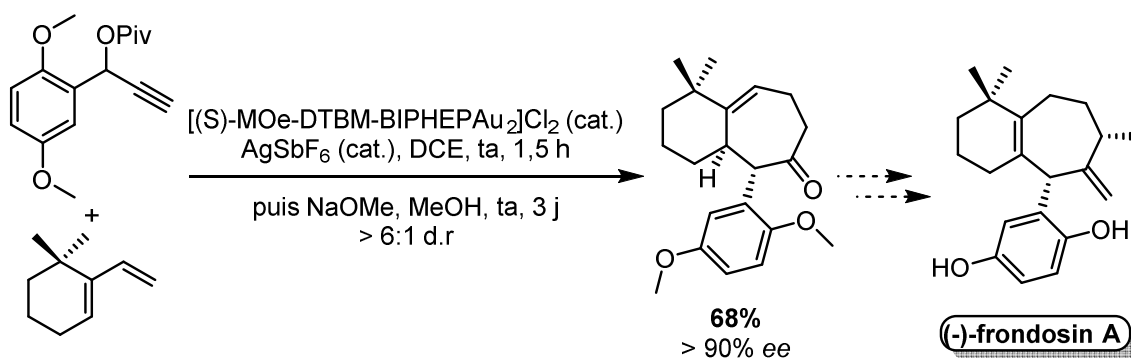


Schéma 132. Cycloaddition [4+3] formelle, catalysée à l'or

¹⁴⁸ (a) Davies, H. M. L.; Denton, J. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3061–3071. (b) Schwartz, B. D.; Denton, J. R.; Lian, Y.; Davies, H. M. L.; Williams, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8329–8332. (c) Schwartz, B. D.; Denton, J. R.; Davies, H. M. L.; Williams, C. M. *Aust. J. Chem.* **2009**, 62, 980–982. (d) Lian, Y.; Miller, L. C.; Born, S.; Sarpong, R.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12422–12425.

¹⁴⁹ Garayalde, D.; Krüger, K.; Nevado, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2011**, 50, 911–915.

D'un point de vue mécanistique, la réaction est initiée par une migration 1,2 du groupement -OPiv de l'ester propargylique en présence d'un complexe cationique à l'or (Schéma 133). L'espèce ainsi formée réagit avec le diène 1,4 pour permettre une cyclopropanation suivie d'un réarrangement de Cope et d'une cyclisation. Cette réaction est alors considérée comme une cycloaddition [4+3] formelle catalysée à l'or.

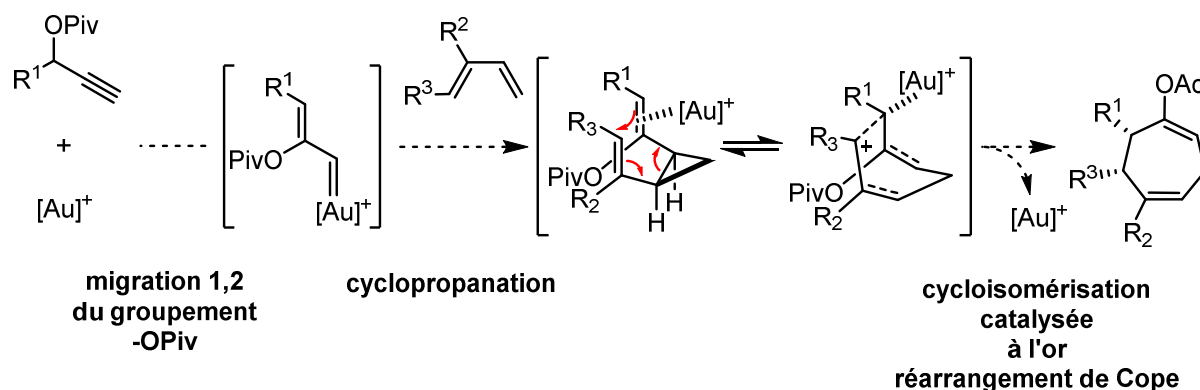


Schéma 133. Mécanisme proposé pour la cycloaddition [4+3] formelle catalysée à l'or

Très récemment, d'autres cycloadditions de ce type catalysée à l'or ont été publiées en version intramoléculaire.¹⁵⁰

- [6+1]

La cycloaddition [6+1] implique théoriquement l'addition d'un carbène à travers une unité 1,3,5-hexatriène. Bien qu'elle soit connue avec du dioxyde de soufre, la version entièrement carbonée de ce procédé n'a pas été développée telle quelle, mais elle a été utilisée dans des transformations tandem (cycloaddition/fragmentation) pour la synthèse de cycloheptanoïdes naturels.

A nouveau, le groupe de Cha a reporté la seconde synthèse totale de la pareitropone en 2010 (Schéma 134).¹⁵¹ C'est par un réarrangement d'un intermédiaire norcaradiène (NCD) via un procédé [6+1]/fragmentation que Cha *et al.* ont construit le cycloheptatriène (CHT) de la pareitropone (voir équilibre NCD-CHT : Schéma 115 p104). Le traitement du substrat par le triflate de triméthysilyle permet la formation de l'intermédiaire norcaradiène qui se réarrange très vite en cycloheptatriène. Dans cette même réaction, le réarrangement est suivi de l'élimination du groupement nitro pour mener au produit naturel avec un très bon rendement de 80%.

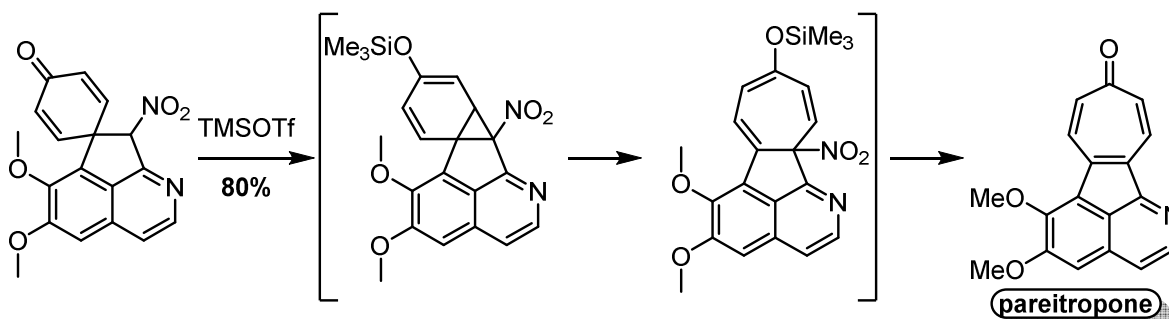


Schéma 134. Synthèse totale de la pareitropone via un réarrangement NCD-CHT

¹⁵⁰ (a) Cai, P.-J.; Wang, Y.; Liu, C.-H.; Yu, Z.-X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5898–5901. (b) Cao, Z.; Gagosz, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 9014–9018.

¹⁵¹ Hong, S.-K.; Kim, H.; Seo, Y.; Lee, S. H.; Cha, J. K.; Kim, Y. G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3954–3956.

De plus en plus d'études sur d'autres types de cycloadditions telles que les [4+2], [2+2+2] sont décrites dans la littérature.

- **[4+2] : Diels-Alder**

Bien que les réactions de Diels-Alder soient plus courantes dans la formation des cycles à six chaînons, elles peuvent aussi permettre la construction des cycloheptanoïdes. En 2010, Li, Tang *et al.* ont publié la synthèse totale du caribenol A via une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour construire le cycloheptanoïde (Schéma 135).¹⁵² Le précurseur de la cycloaddition [4+2] est synthétisé en huit étapes puis il est chauffé dans le toluène en présence de BHT (additif antioxydant) pour former l'intermédiaire tricyclique avec un très bon rendement de 92%.

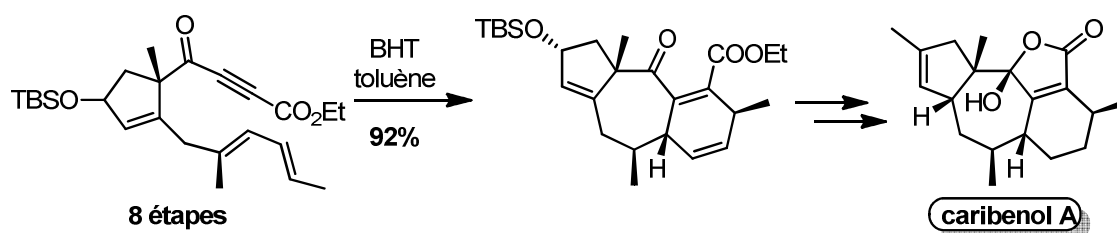


Schéma 135. Synthèse d'un cycloheptanoïde via une cycloaddition [4+2]

- **[2+2+2] formelle**

En 2009, Echavarren *et al.* ont illustré la méthode des cycloadditions formelles [2+2+2] catalysées à l'or par la synthèse du cycle à sept chaînons contenu dans le (+)-orientalol F (Schéma 136).¹⁵³ Le mécanisme proposé correspond à la cyclisation d'un ényne 1,6 portant un groupement carbonyle sur la chaîne alcényle en présence d'un catalyseur à l'or. Deux liaisons carbone-carbone et une liaison carbone-oxygène sont donc créées par une cycloaddition [2+2+2] formelle via deux intermédiaires bicycliques.

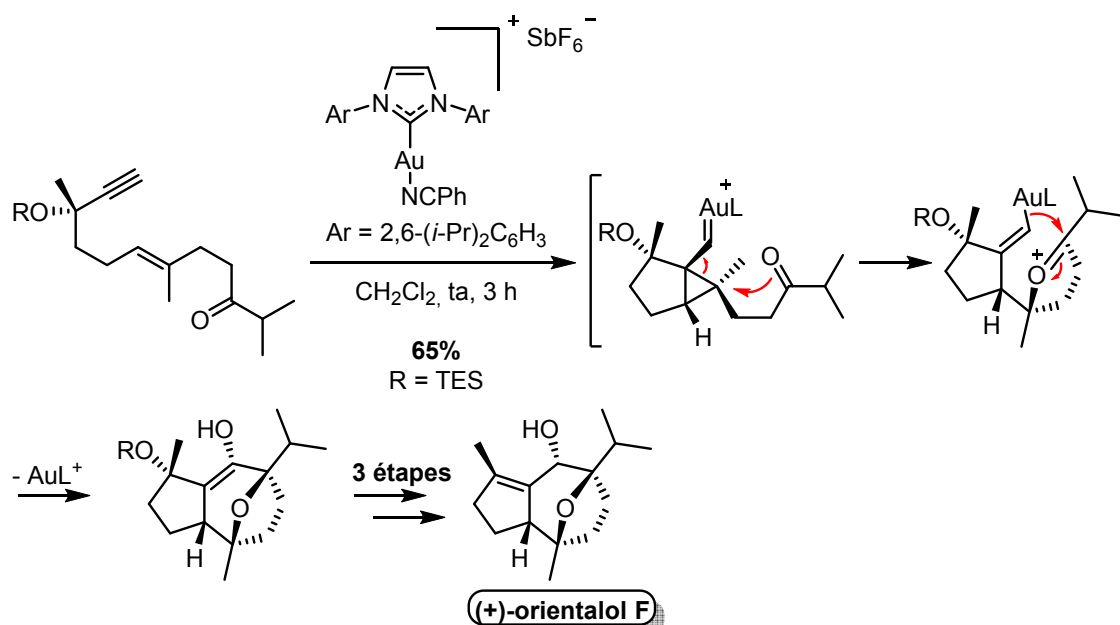


Schéma 136. Cycloaddition [2+2+2] formelle catalysée à l'or

¹⁵² Hong, S.-K.; Kim, H.; Seo, Y.; Lee, S. H.; Cha, J. K.; Kim, Y. G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3954–3956.

¹⁵³ Jiménez-Núñez, E.; Molawi, K.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2009**, 7327–7329.

Deux dernières classes de réactions sont fréquemment rencontrées dans la construction des cycloheptanoïdes : les expansions et les contractions de cycles.

I.3.4. Expansion et contraction de cycles

• Expansion de cycles

L'expansion des cycles à cinq ou six chaînons est probablement l'une des solutions les plus communes à la construction des cycloheptanoïdes. En 2010, George *et al.* ont synthétisé le cycle à sept chaînons du produit naturel appelé (+)-liphagal via un réarrangement de type pinacolique qui permet l'expansion de cycle (Schéma 137).¹⁵⁴ La réaction est effectuée par un traitement du substrat à l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à -78°C puis réchauffé graduellement à température ambiante. Le mécanisme proposé montre tout d'abord une déprotection du phényl'éther (rupture de la liaison O-THP) en phénol, puis une déshydratation pour générer un carbocation benzylique stabilisé. Un réarrangement pinacolique a ensuite lieu via une migration sélective de la liaison carbone-carbone 9-10 menant à l'intermédiaire cycloheptanone. Ce dernier subit finalement une déshydratation pour former le benzofurane. Un autre mécanisme via des méthides o-quinone est aussi envisageable.

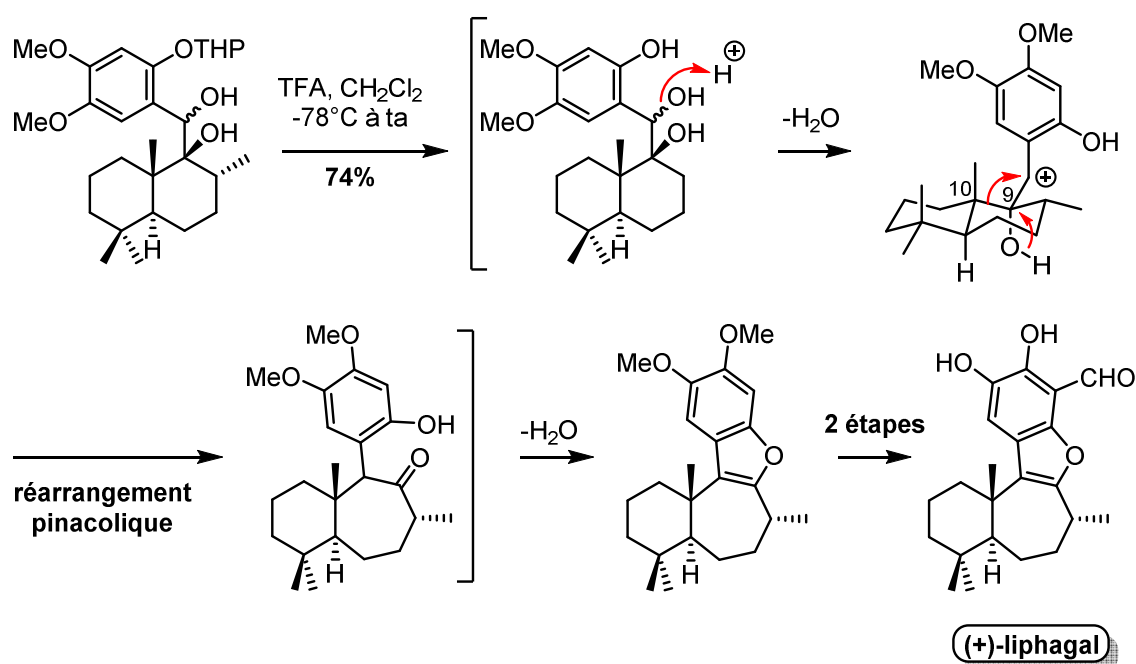


Schéma 137. Expansion de cycle pour la formation d'un cycloheptanoïde

• Contraction de cycles

Feldman et Ngermmeesri ont reporté en 2011 la synthèse totale de la dragmacidin E (Schéma 138).¹⁵⁵ Le cycle à sept atomes de carbone est formé ici, par une pseudo-contraction de cycle à un carbone. Cette réaction procède via une hydrolyse du lactame de départ suivie d'une décarboxylation de l' α -carboxycétone pour former le cycle à sept chaînons. En réalité, la synthèse de ce cycloheptanoïde est basée sur une cyclisation de Dieckmann, suivie de la rupture du lactame à huit chaînons.

¹⁵⁴ George, J. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2394–2397.

¹⁵⁵ Feldman, K. S.; Ngermmeesri, P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5704–5707.

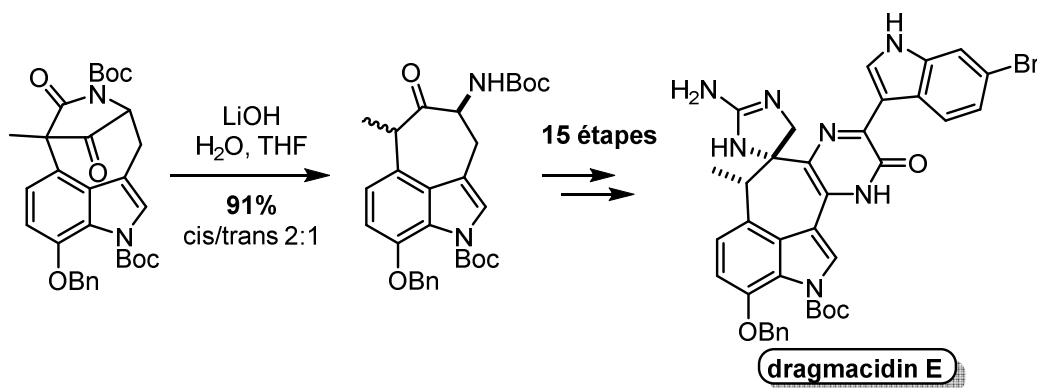


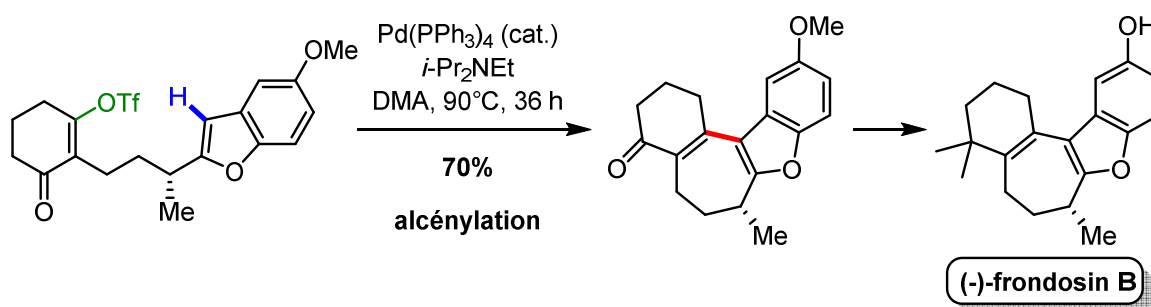
Schéma 138. Pseudo-contraction de cycle pour la formation d'un cycloheptanoïde

Une multitude d'autres méthodes¹⁵⁶ existent mais parmi elles, un type de réaction nous intéresse tout particulièrement : les activations C-H palladocatalysées. Le domaine des fonctionnalisations C-H est en pleine expansion et il sera détaillé dans une prochaine section (II.).

I.3.5. Activations C-H palladocatalysées

L'activation C-H palladocatalysée est une méthode de plus en plus utilisée pour la construction des cycles à sept chaîons. De nombreux exemples décrivent la formation d'hétérocycles mais très peu d'études sont développées pour les cycloheptanoïdes entièrement carbonés. A notre connaissance, les cascades réactionnelles palladocatalysées impliquant une activation C-H dans la construction de cycles à sept atomes de carbone sont inexistantes dans la littérature.

En 2002, Hughes et Trauner reportent une synthèse totale de la (-)-frondosin B, dont l'étape clé de cyclisation consiste en une alcénylation intramoléculaire palladocatalysée d'une liaison C(sp²)-H d'un benzofurane (Schéma 139).¹⁵⁷ Le substrat de départ est ainsi mis en présence de la base de Hünig, dans le *N,N*-diméthylacétamide (DMA) et d'une quantité catalytique de tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0). Après 36 h de chauffage à 90°C, le composé cyclisé désiré est obtenu avec un rendement de 70%. Cette classe de molécules provenant de terpénoïdes marins est très représentée dans ce chapitre. Elle retient l'attention des chercheurs en raison de ses propriétés inhibitrices potentielles de la réponse inflammatoire, lors du traitement de polyarthrites rhumatoïdes par exemple. De plus, elle possède des propriétés inhibitrices du virus d'immunodéficience humaine (VIH). La (-)-frondosin B représente aussi un défi synthétique pour sa structure inhabituelle tétracyclique, composée d'un motif benzofuranique disubstitué, d'un cycle à sept atomes de carbone et d'un alcène tétrasubstitué.

Schéma 139. Activation C(sp²)-H pour la synthèse de la (-)-frondosin B

¹⁵⁶ Grimaldi, T. B.; Back, D. F.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11017–11031.

¹⁵⁷ Hughes, C. C.; Trauner, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1569–1572.

En 2010, Martin *et al.* construisent un cycle à sept chaîons via une arylation palladocatalysée intramoléculaire d'une liaison C(sp²)-H d'un énoïl (Schéma 140).¹⁵⁸ Cette cyclisation n'est qu'une étape dans la synthèse d'un composé contenant une structure bicyclique similaire à celle des welwitindolinones. Cette famille de produits naturels possède diverses activités biologiques dont l'une d'elles annule les multirésistances lors des chimiothérapies pour le traitement des cancers.

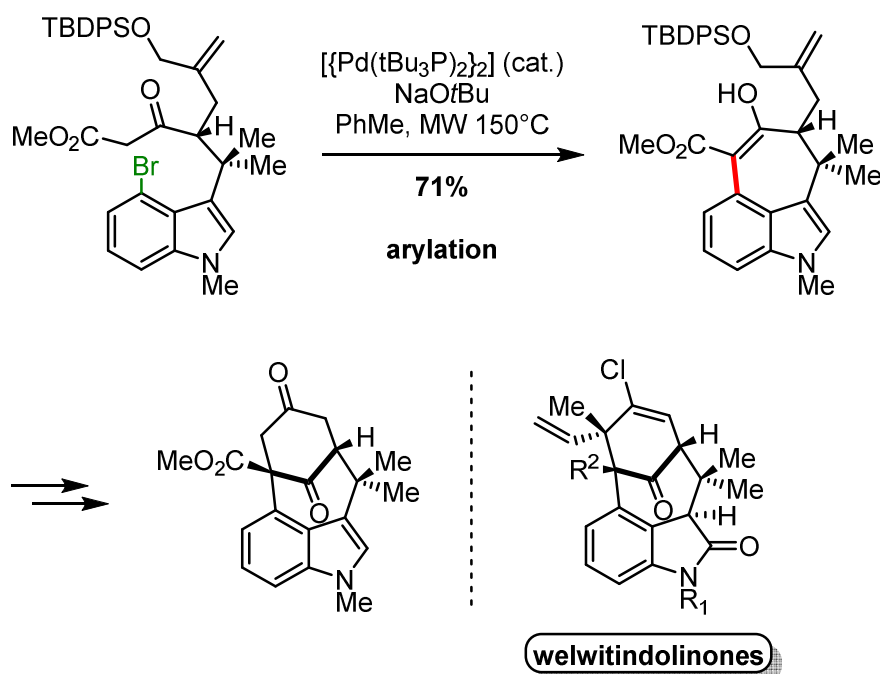


Schéma 140. Formation du cycle à sept atomes de carbone d'une molécule possédant le squelette de la famille des welwitindolinones

Pour terminer, il y a vingt ans, Grigg *et al.* publiaient déjà la synthèse d'un hétérocycle à sept chaîons via une cascade intramoléculaire palladocatalysée (Schéma 141).¹⁵⁹

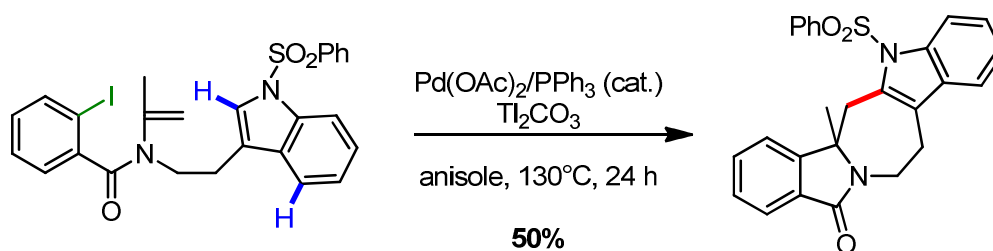


Schéma 141. Construction d'un cycloheptanoïde via une réaction domino cyclocarbopalladation 5-*exo-trig*/activation C(sp²)-H

Cet exemple est une des rares illustrations de construction de cycloheptanoïdes par une réaction domino cyclocarbopalladation 5-*exo-trig*/activation C(sp²)-H. A notre connaissance, aucune autre cascade réactionnelle de ce type n'a été publiée pour des cycles à sept atomes de carbone.

¹⁵⁸ Heidebrecht, R. W.; Gullledge, B.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2492–2495.

¹⁵⁹ Brown, D.; Grigg, K.; Sridharan, V.; Tambyrajah, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8137–8140.

II. L'activation C-H

Comme illustré précédemment, les fonctionnalisations métallocatalysées de liaisons carbone-hydrogène (fonctionnalisation C-H) sont des méthodes très puissantes de formation des liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome. Contrairement aux couplages croisés dans lesquels une liaison carbone-halogène est rompue, les fonctionnalisations C-H impliquent la rupture d'une liaison C-H inactivée (*Schéma 142*). De nombreux chimistes ont porté une attention toute particulière à ces réactions métallocatalysées qui permettent de minimiser le nombre d'étapes de synthèse et de réduire considérablement les déchets métalliques ainsi que le coût associé à la préparation des substrats de départ. Les fonctionnalisations C-H respectent ainsi les concepts d'économie d'atomes et d'étapes, en accord avec les principes de la chimie verte.¹⁶⁰

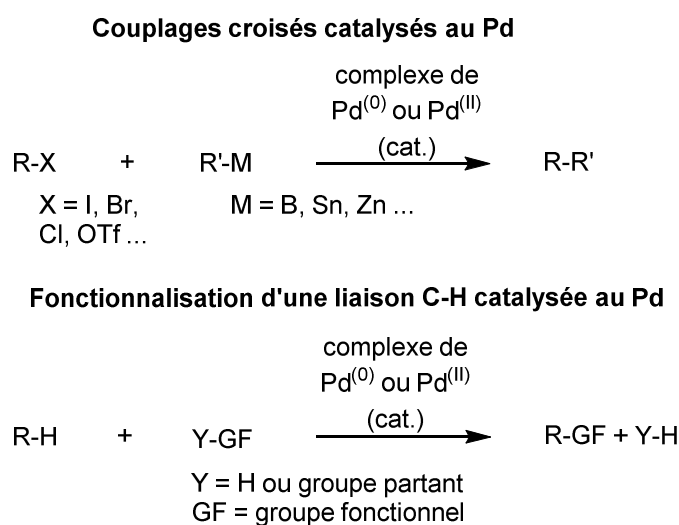


Schéma 142. Couplages croisés vs fonctionnalisation d'une liaison C-H

Les premiers exemples de fonctionnalisations C-H catalysées par des complexes au zirconium ou ruthénium sont apparus dans la littérature dans les années 1990.¹⁶¹ Depuis ces découvertes, ce type de chimie s'est développé très rapidement.

II.1. Mécanismes de l'activation C-H

La fonctionnalisation directe d'une liaison C-H est limitée par deux défis fondamentaux : le caractère inerte de la plupart des liaisons C-H et la régiosélectivité de la réaction lorsque les composés possèdent des liaisons C-H de même nature aux niveaux stérique et électronique.

II.1.1. Mécanisme général

De nombreuses études ont démontré que les métaux de transition pouvaient réagir avec les liaisons carbone-hydrogène pour produire des liaisons carbone-métal par un procédé appelé « activation C-H ». Les

¹⁶⁰ Trost, B. *Science* **1991**, 254, 1471–1477.

¹⁶¹ (a) Jordan, R. F.; Taylor, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 778–779. (b) Moore, E. J.; Pretzer, W. R.; O'Connell, T. J.; Harris, J.; LaBounty, L.; Chou, L.; Grimmer, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5888–5890.

liaisons carbone-métal ainsi formées sont beaucoup plus réactives et peuvent être converties en nouveaux groupes fonctionnels dans des conditions relativement douces. Les fonctionnalisations C-H, catalysées par des métaux de transition, peuvent être classées selon deux mécanismes distincts.¹⁶² Le mécanisme hors sphère de coordination (« outer sphere mechanism ») procède via une interaction directe de la liaison C-H avec le ligand coordonné au métal de transition (Schéma 143). Ceci correspond à l'approche de la chimie de coordination.

Approche de la chimie de coordination ("outer sphere mechanism"):
interaction directe de la liaison C-H avec le ligand coordonné au métal de transition

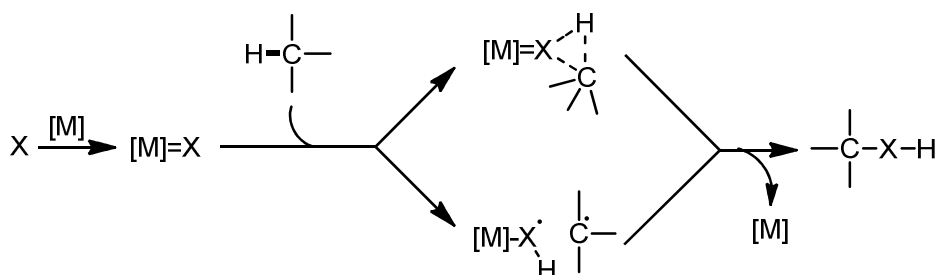
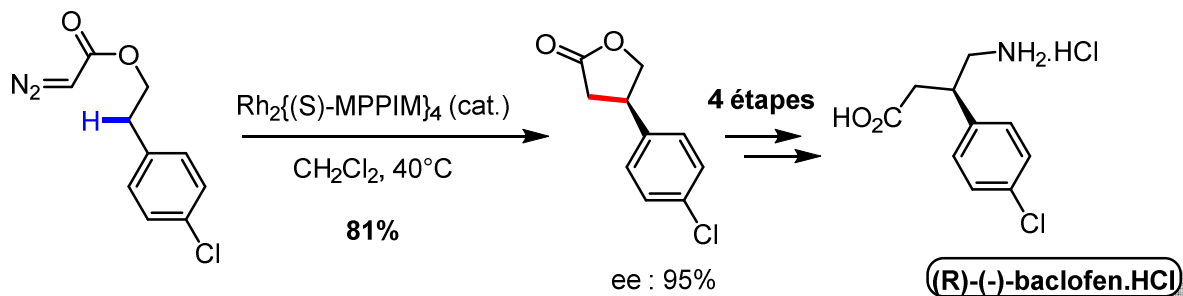


Schéma 143. Approche de la chimie de coordination

Ce mécanisme est particulièrement adapté aux fonctionnalisations de liaisons C(sp³)-H. Il est notamment exploité pour les insertions de carbénoïdes et nitrénoïdes métalliques ainsi que pour les insertions métal-oxo dans les liaisons C-H (Schéma 144).^{163,164}

Insertion de carbénoïdes métalliques



Insertion métal-oxo

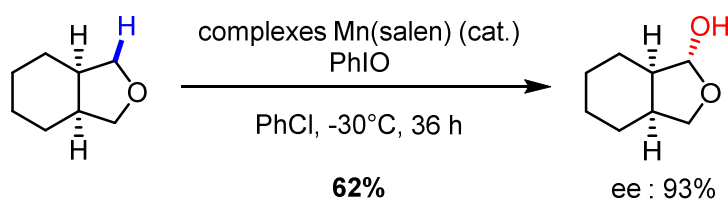


Schéma 144. Applications de l'approche de la chimie de coordination

D'autre part, Il existe un mécanisme interne à la sphère de coordination (« inner sphere mechanism ») défini par l'approche organométallique. Celui-ci implique la formation d'une liaison carbone-métal via la rupture d'une liaison carbone-hydrogène (Schéma 145).

¹⁶² Crabtree, R. H. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **2001**, 2437–2450.

¹⁶³ Katsuki, T.; Suematsu, H.; Tamura, Y.; Shitama, H. *Heterocycles* **2007**, 71, 2587-2593.

¹⁶⁴ Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, 451, 417–424.

Approche organométallique ("inner sphere mechanism"):
formation d'une liaison carbone-métal

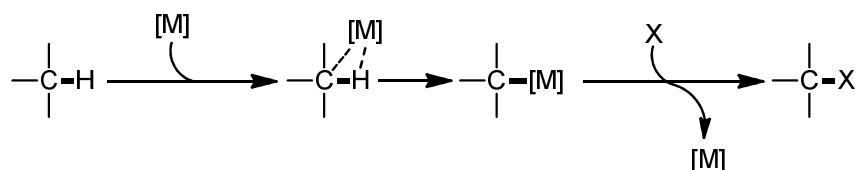


Schéma 145. Approche organométallique

Ce mécanisme peut s'appliquer à une grande variété de liaisons C-H. Par exemple, Kakiuchi *et al.* ont rapporté la silylation d'une liaison C-H benzylique catalysée au ruthénium par un hydrosilane (Schéma 146).¹⁶⁵ Le norbornène, lui, joue le rôle d'accepteur d'hydrogène.

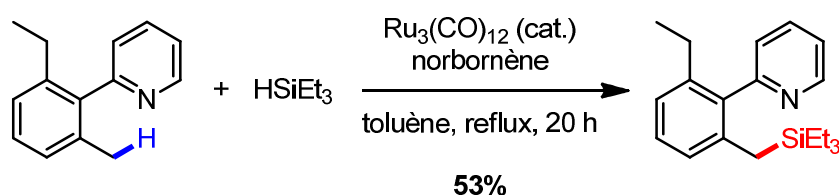


Schéma 146. Silylation d'une liaison C-H benzylique catalysée par $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$

L'analyse bibliographique suivante et les travaux présentés ultérieurement concerneront uniquement l'approche organométallique. Dans la suite de ce manuscrit, le terme d'activation C-H fera référence aux réactions de fonctionnalisation C-H supposant un mécanisme interne à la sphère de coordination.¹⁶⁶

Beaucoup de métaux comme le palladium [Pd], le ruthénium [Ru], le platine [Pt] et bien d'autres encore peuvent activer une liaison C-H. Notre étude sera focalisée sur les complexes au palladium en catalyse homogène. Ceux-ci sont particulièrement intéressants de par leur utilisation pour la formation de nombreux types de liaison : carbone-carbone, carbone-oxygène, carbone-azote, carbone-soufre, carbone-halogène, carbone-fluor, etc. Peu de catalyseurs métalliques permettent la construction d'une telle diversité de liaisons. De plus, ils tolèrent un grand nombre de groupements directeurs et activent aisément les liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ et $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$.

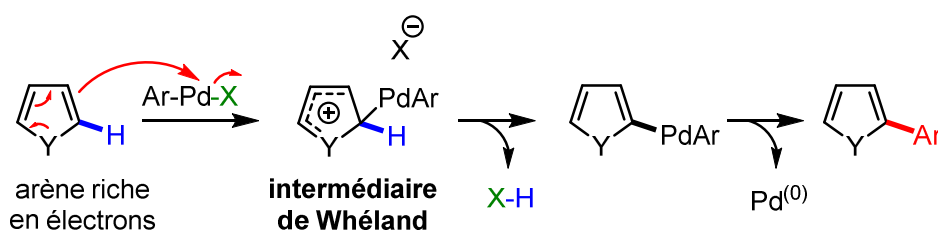
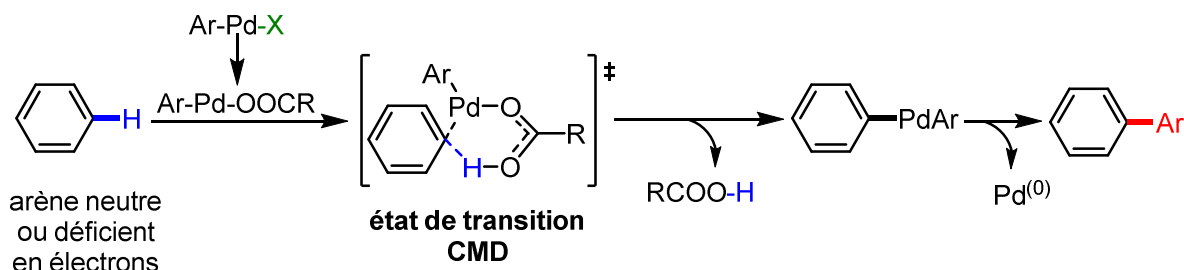
Les fonctionnalisations, quant à elles, peuvent être très diverses : arylations (X = aryle), alkylations (X = alkyle), alcénylations (X = alcène), aminations (X = NHRR'), carboxylations (X = COOH), etc. L'arylation est une des plus courantes et devient peu à peu une alternative attrayante aux réactions de couplages croisés pour former des liaisons carbone-carbone.

II.1.2. Mécanisme de l'arylation sur une liaison $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ ou arylation directe

Le mécanisme de l'arylation directe des liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ a été largement étudié dans la littérature et deux propositions mécanistiques ont reçu une attention particulière (Schéma 147).

¹⁶⁵ Kakiuchi, F.; Tsuchiya, K.; Matsumoto, M.; Mizushima, E.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12792–12793.

¹⁶⁶ Pour plus de précisions sur la définition d'activation C-H : (a) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879–2932. (b) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, 417, 507–514.

Mécanisme de substitution électrophile aromatique (S_EAr)**Mécanisme de déprotonation-métallation concertées (CMD)****Schéma 147. Mécanismes proposés pour l'arylation directe d'une liaison $C(sp^2)-H$**

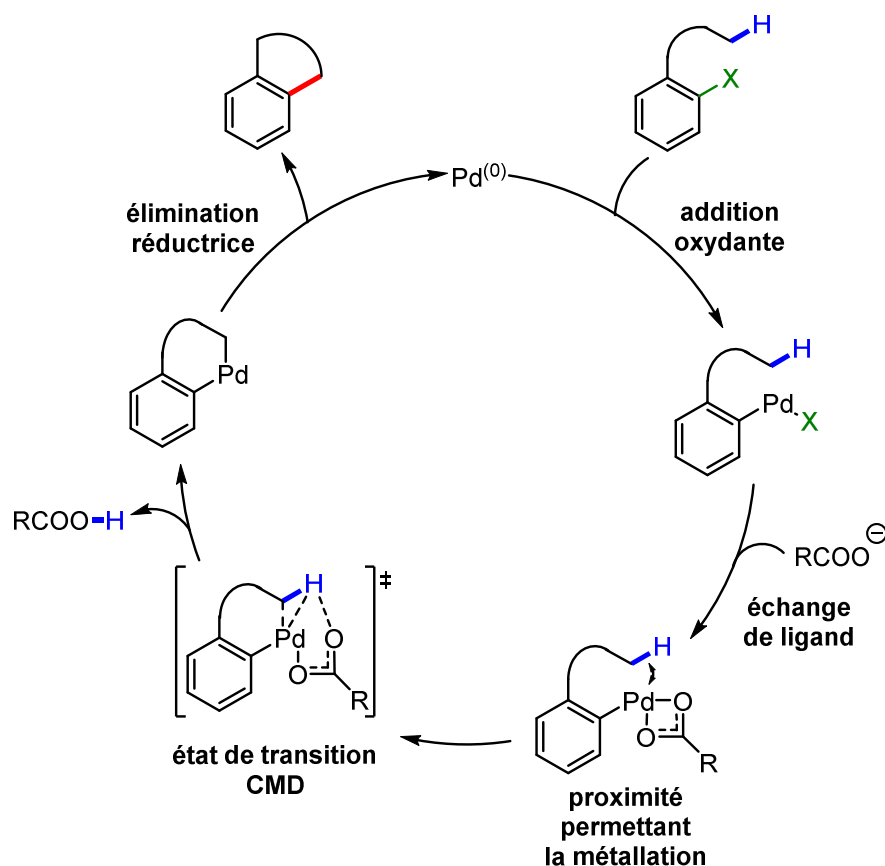
Lorsque les réactions d'arylation directe présentent des substrats (hétéroaromatiques) riches en électrons, un mécanisme de substitution électrophile (S_EAr) aromatique est proposé ; celui-ci implique alors une réaction de type Friedel-Crafts. L'hétéroarène nucléophile réagit avec le centre métallique électrophile. D'autre part, lorsque les arènes sont déficients en électrons ou neutres, le mécanisme suggéré est un mécanisme de déprotonation-métallation concertées (CMD). Ceci implique une déprotonation concomitante avec la métallation de l'arène ou de l'hétéroarène. De récentes études ont démontré que le mécanisme CMD était aussi applicable aux réactions d'arylation directe présentant un allène riche en électrons.¹⁶⁷

II.1.3. Mécanisme de l'arylation sur une liaison $C(sp^3)-H$

Ces dernières années, différentes équipes ont aussi concentré leurs efforts sur l'arylation palladocatalysée de liaisons inactivées $C(sp^3)-H$. Ce type de réaction est généralement intramoléculaire, évitant ainsi tous problèmes de régiosélectivité. Les interactions entre le catalyseur et la liaison C-H sont favorisées, ce qui limite le degré de liberté dans le système (Schéma 148).

Le palladium (0) est d'abord additionné dans la liaison carbone-halogène aromatique à proximité de la position aliphatique à fonctionnaliser. L'addition oxydante est utilisée ici comme un outil pour orienter la réaction et permettre de meilleures réactivité et sélectivité. Pour la rupture de la liaison $C(sp^3)-H$, des études expérimentales et informatiques ont mis en évidence un mécanisme de métallation-déprotonation concertées similaire à celui proposé lors des réactions palladocatalysées d'arylations directes.

¹⁶⁷ (a) Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849. (b) Liégault, B.; Petrov, I.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047–1060.

Schéma 148. Mécanisme de déprotonation-métallation concertées pour l'arylation d'une liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$

II.2. Les fonctionnalisations C-H dirigées

Seules les fonctionnalisations C-H dirigées sont étudiées dans cette section, les fonctionnalisations C-H non dirigées ne feront pas l'objet de ce chapitre.

II.2.1. Par un hétéroatome

Pour surmonter le problème de régiosélectivité des fonctionnalisations C-H, plusieurs groupes de chimistes ont développé des stratégies élégantes reposant sur l'utilisation de groupements directeurs facilement transformables ou supprimables. Il a été montré que les hétéroatomes coordinent facilement les métaux de transition, et de ce fait, jouent le rôle de groupement directeur (Schéma 149). C'est ainsi qu'ils se lient au centre métallique et orientent sélectivement le catalyseur à proximité d'une liaison C-H. L'hétéroatome est dans ce cas un ligand neutre du métal (ligand L) et ne modifie pas son degré d'oxydation.

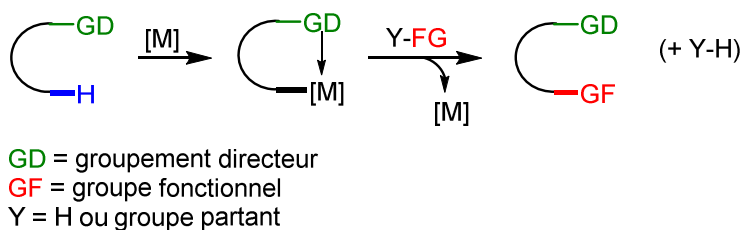


Schéma 149. Fonctionnalisation C-H dirigée par un hétéroatome

En 2008, Yu *et al.* reportent une nouvelle carboxylation d'acides carboxyliques aromatiques via une séquence activation C-H/insertion de CO (monoxyde de carbone). Ici, l'activation de la liaison C-H est dirigée par un acide carboxylique en ortho (Schéma 150).¹⁶⁸ Cette méthode de préparation d'acides dicarboxyliques est complémentaire à la séquence ortho-lithiation/insertion de CO₂ (dioxyde de carbone) dirigée par des groupements amides.¹⁶⁹ Le groupe de Yu a pu caractériser le premier intermédiaire issu de l'insertion du palladium dans la liaison C-H par diffraction des rayons X.

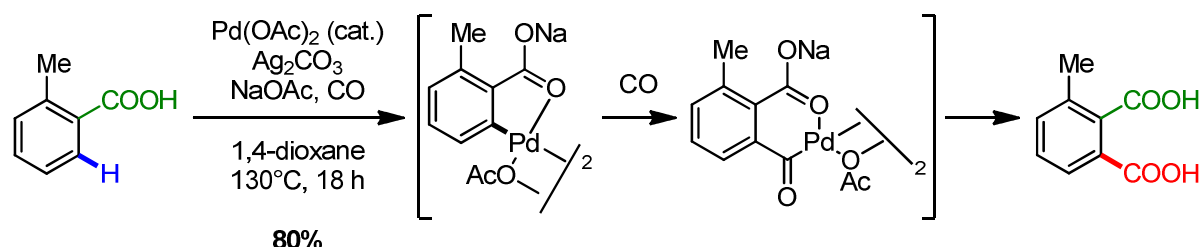


Schéma 150. Carboxylation d'une liaison C-H aromatique dirigée par un acide carboxylique

Un autre exemple intéressant a été publié en 2011 par ce même groupe.¹⁷⁰ Un pharmacophore sulfonamide usuel a été utilisé pour diriger diverses réactions de fonctionnalisation C-H (oléfination, arylation, alkylation, halogénéation et carboxylation). Ces sulfonamides sont une importante classe de pharmacophores rencontrés dans près de deux cents médicaments commerciaux, dont le blockbuster non-stéroïdien anti-inflammatoire Célécoxib (Schéma 151).

Nouveaux analogues de Célécoxib

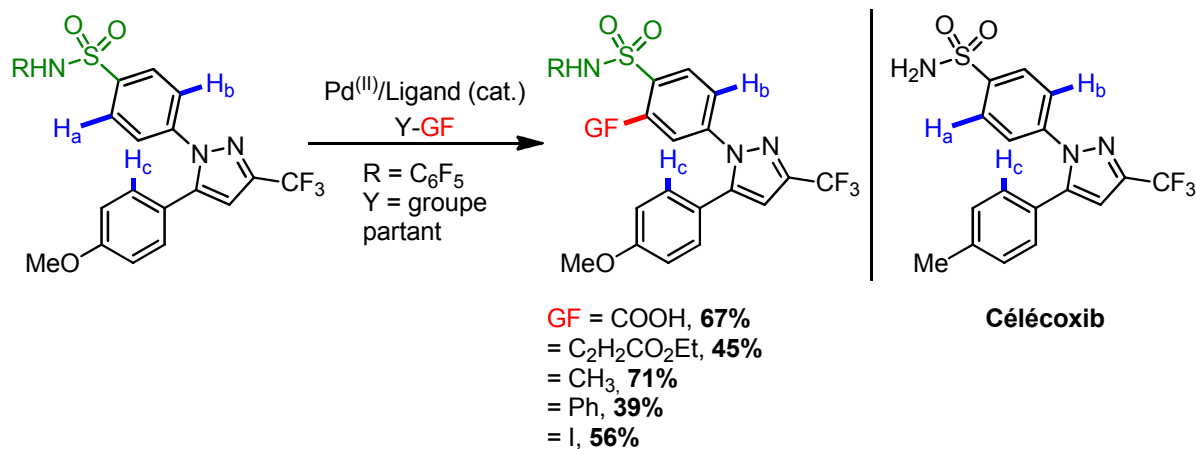


Schéma 151. Fonctionnalisations C-H dirigées par un sulfonamide

Une revue très récente sur les activations C-H métallocatalysées donne un aperçu des groupements directeurs traditionnels (pyridine, urée, *o*-methyloxime, etc) et nouveaux (*o*-methylhydroxamate ...) que l'on peut trouver dans la littérature.¹⁷¹

¹⁶⁸ Giri, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14082–14083.

¹⁶⁹ Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 2206–2225.

¹⁷⁰ Dai, H.-X.; Stepan, A. F.; Plummer, M. S.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222–7228.

¹⁷¹ Giri, R.; Thapa, S.; Kafle, A. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1395–1411.

II.2.2. Par une addition oxydante

Une autre méthode couramment employée est l'activation C-H dirigée par une addition oxydante (Schéma 152). Le substrat possède un halogène (Cl, Br, I) ou un pseudo-halogène (OTf) pouvant modifier le degré d'oxydation du métal (ex : $\text{Pd}^{(0)} \rightarrow \text{Pd}^{(\text{II})}$). L'addition oxydante d'une liaison carbone-halogène sur un métal de transition induit la formation d'un intermédiaire organométallique qui va permettre d'activer la liaison C-H via l'abstraction du proton par une base. Le métallacycle ainsi formé peut subir différentes transformations conduisant à des composés cycliques via une élimination réductrice, ou à des composés acycliques via une β -H élimination ou autres fonctionnalisations. L'élimination réductrice est fréquemment utilisée lors des activations de liaisons $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ et $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$. En revanche, les autres possibilités de terminaison sont plus souvent rencontrées lors des activations de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$.

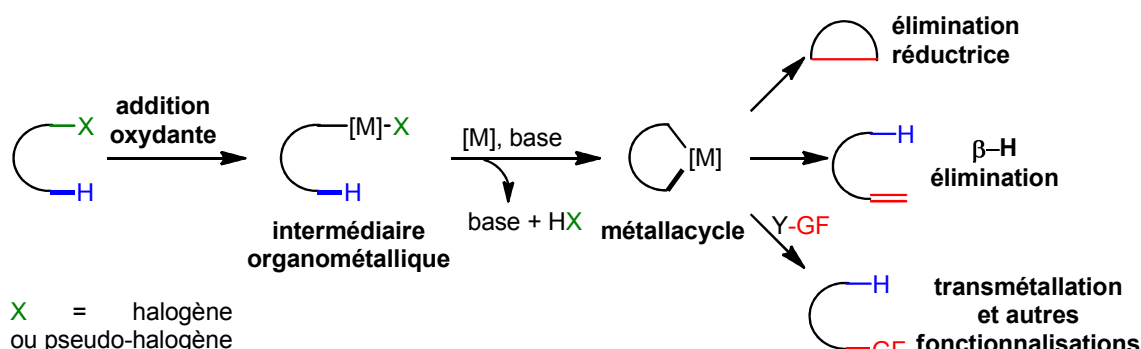


Schéma 152. Fonctionnalisation C-H dirigée par une addition oxydante

• Elimination réductrice

L'alcolcolchicine est une cible synthétique intéressante pour illustrer l'activation intramoléculaire d'une liaison C-H aromatique terminée par une élimination réductrice (Schéma 153).¹⁷² Cette molécule est un dérivé thérapeutique potentiel de la colchicine, agent inhibiteur de la polymérisation des microtubules et donc de la mitose. En 2005, Leblanc et Fagnou ont publié la synthèse d'un analogue de l'alcolcolchicine dont l'un des challenges était la construction du cycle à sept atomes de carbone. C'est par une arylation directe intramoléculaire qu'ils formèrent finalement le cycloheptanoïde et le lien biaryle avec succès, ce qui était extrêmement rare à l'époque.

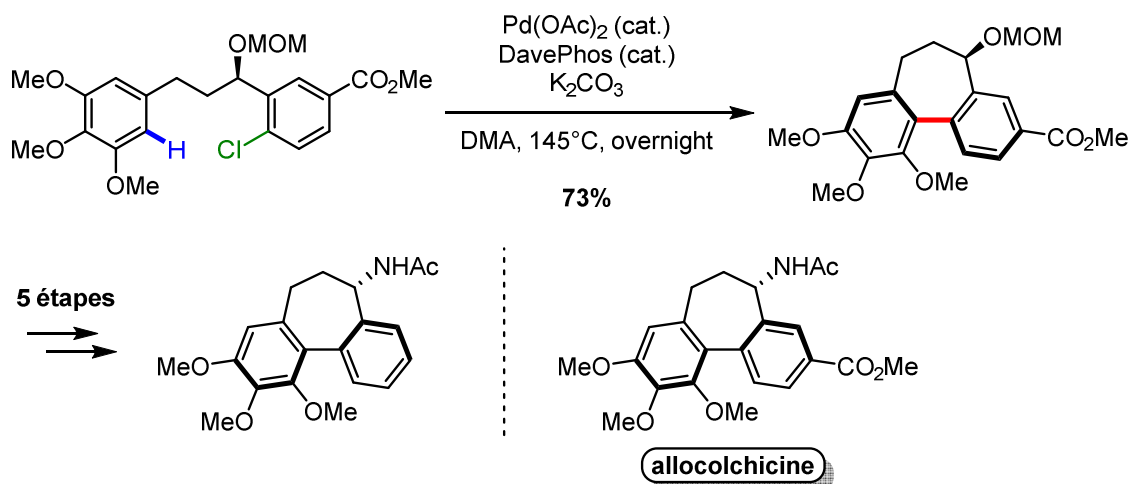


Schéma 153. Synthèse d'un analogue de l'alcolcolchicine par arylation directe intramoléculaire

¹⁷² Leblanc, M.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2849–2852.

Un des intermédiaires bicycliques de la synthèse de la coralydine a été synthétisé par le groupe de Baudoin via l'activation C-H d'un groupement méthyle benzylique (Schéma 154).¹⁷³ L'addition oxydante du complexe au palladium (0) dans la liaison carbone-brome provoque l'activation intramoléculaire d'une liaison C-H et permet la formation d'un palladacycle à cinq chaînons. Ce dernier subit finalement une élimination réductrice pour donner un benzocyclobutène, qui après six étapes de synthèse aboutit à la coralydine.

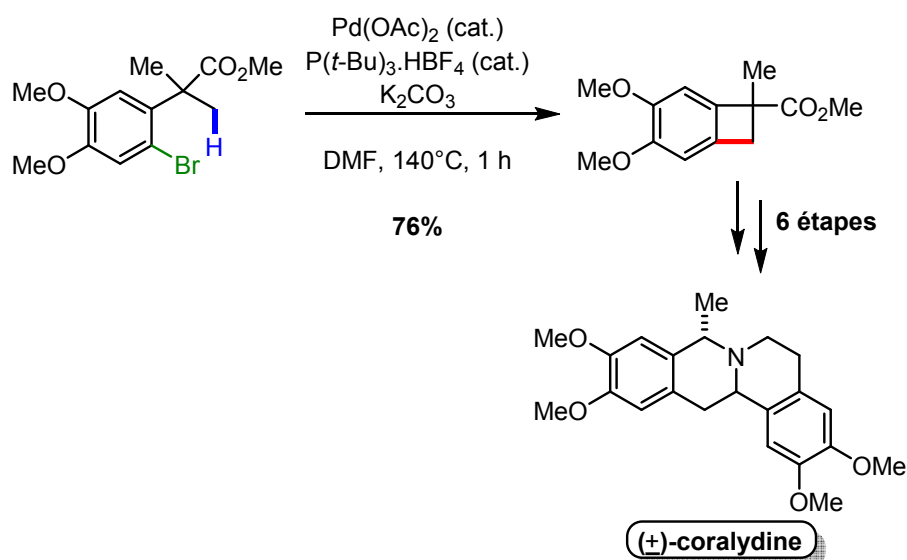


Schéma 154. Synthèse de la coralydine par l'activation C-H intramoléculaire d'un méthyle benzylique

• β -H élimination

En 2007, Baudoin *et al.* illustrent l'activation régiosélective d'une liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ terminée par une β -H élimination dans la synthèse du verapamil, un médicament antihypertenseur (Schéma 155).¹⁷⁴

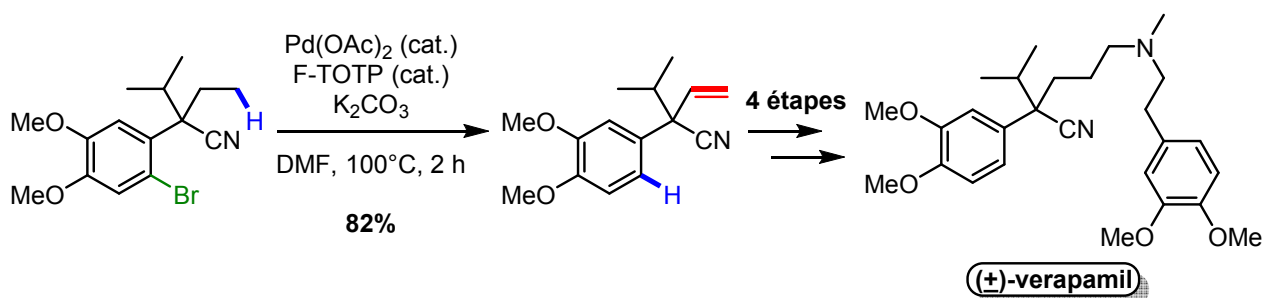


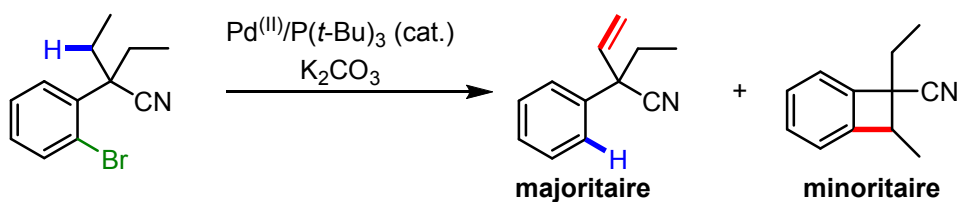
Schéma 155. Fonctionnalisation régiosélective d'une liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ en oléfine

Sept ans plus tard, ce même groupe de recherche publie avec le groupe de Clot une étude mécanistique¹⁷⁵ sur la sélectivité de l'oléfine (*cf.* Schéma 155) par rapport au cyclobutène (*cf.* Schéma 154). Les observations expérimentales ainsi que les calculs de DFT ont permis de vérifier le mécanisme via un palladacycle à cinq chaînons et d'expliquer la sélectivité de l'activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ d'un substrat portant deux groupements éthyle (Schéma 156).

¹⁷³ Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, 48, 179–182.

¹⁷⁴ Hitce, J.; Retailleau, P.; Baudoin, O. *Chem. - Eur. J.* **2007**, 13, 792–799.

¹⁷⁵ Kefalidis, C. E.; Davi, M.; Holstein, P. M.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11903–11910.



Mécanisme ?

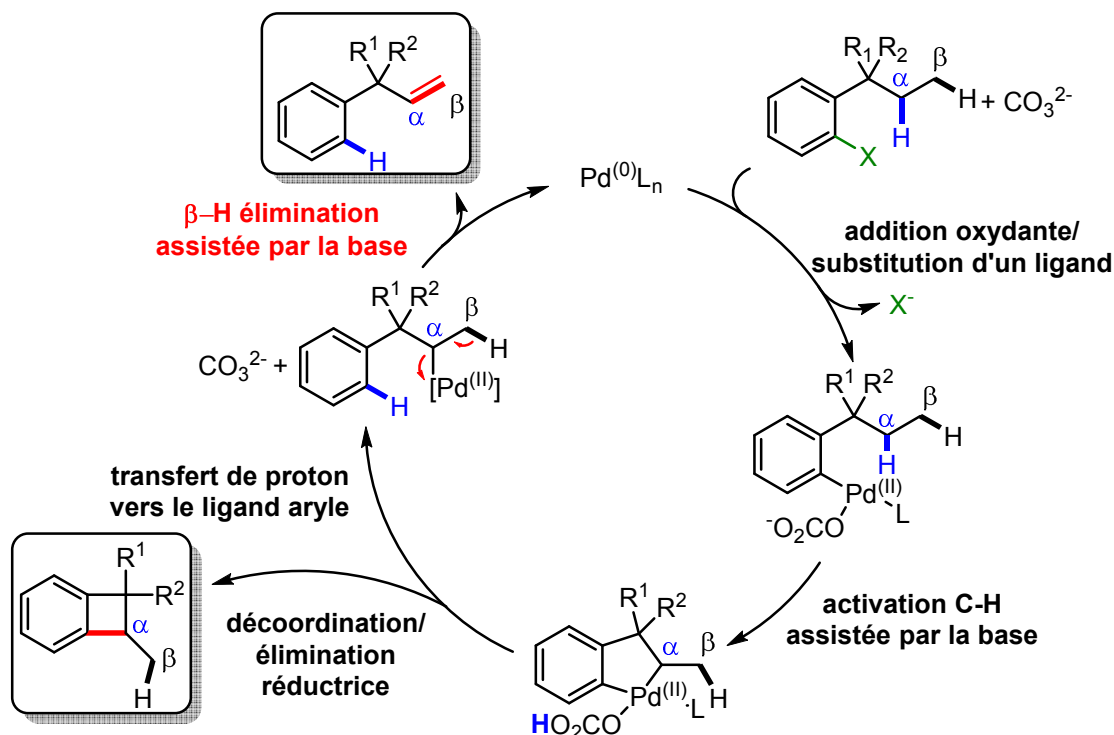


Schéma 156. Mécanisme global de l'activation C(sp³)-H catalysée au Pd⁽⁰⁾ de composés aryles halogénés

Lorsque le système catalytique Pd^(II)/P(t-Bu)₃ est utilisé sur ce type de substrat, la fonctionnalisation C-H mène principalement à l'oléfine avec une quantité minime des deux benzocyclobutanes diastéréoisomères. D'après les calculs, l'activation C-H en position α est favorisée. Le mécanisme commence par une addition oxydante suivie de la substitution de l'halogène par les ions carbonate issus du carbonate de potassium. A lieu ensuite l'activation de la liaison C(sp³)-H, formant ainsi un palladacycle à cinq chaînons. Par la suite, deux voies réactionnelles sont possibles. Dans un cas, le palladacycle subit une décoordination de la base protonée suivie d'une élimination réductrice pour donner les deux benzocyclobutanes diastéréoisomères. Dans l'autre cas, un proton peut être transféré vers le ligand aryle, ceci provoquant une β-H élimination et la formation de l'oléfine. Un modèle cinétique montre l'influence cruciale des cinétiques de dissociation de HCO₃⁻ dans le choix des réactions de terminaison du cycle catalytique.

• Transmétallation et autres fonctionnalisations

Les palladacycles à cinq chaînons issus des activations C-H intramoléculaires peuvent aussi mener à d'autres types de transformations comme les réactions de couplage croisé. En 2005, Buchwald *et al.* montrent qu'à l'issue du transfert de proton vers le ligand aromatique (*cf. Schéma 156*), peut survenir un couplage de Suzuki-Miyaura intermoléculaire impliquant la transmétallation avec un acide boronique suivie

d'une élimination réductrice (Schéma 157).¹⁷⁶ L'efficacité de cette réaction s'explique en partie par l'absence de proton en position β du palladium, évitant ainsi les réactions parasites.

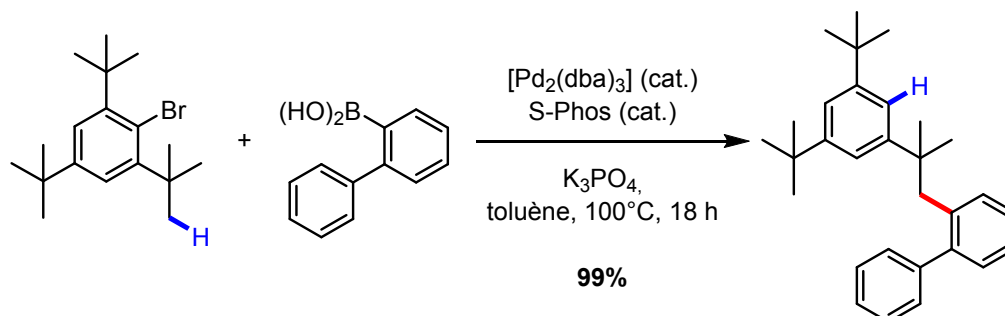


Schéma 157. Réaction tandem activation C-H/couplage de Suzuki-Miyaura

En 2009, Larock *et al.* démontrent qu'une liaison $C(sp^2)$ -H acyle peut aussi être activée pour préparer des groupements carbamates (Schéma 158).¹⁷⁷ A nouveau, le palladium migre d'une position aromatique à une position acyle via un palladacycle à cinq chaînons. Bien qu'il existe d'autres moyens bien plus efficaces pour former des carbamates, cette réaction est une nouvelle voie d'accès aux intermédiaires palladés acyles, dont l'intérêt est considérable en synthèse organique. Cet intermédiaire est piégé ici par un alcool.

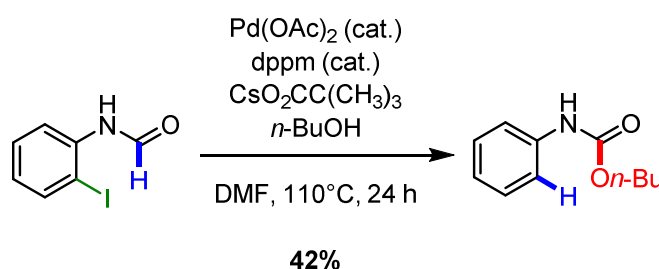


Schéma 158. Activation d'une liaison $C(sp^2)$ -H acyle

II.3. Les fonctionnalisations C-H dans des cascades palladocatalysées

Alors que de nombreuses études décrivent des cascades palladocatalysées intégrant une activation $C(sp^2)$ -H, le nombre de publications à propos de celles qui intègrent les activations $C(sp^3)$ -H est relativement réduit.

Ohno *et al.* ont reporté en 2012 une réaction domino constituée d'une alcénylation et d'une arylation de liaisons $C(sp^2)$ -H aromatiques (Schéma 159).¹⁷⁸ L'ordre des fonctionnalisations C-H est particulièrement important puisque la première addition oxydante doit avoir lieu sur le bromure vinylique et la deuxième sur le bromure aromatique. Pour cela, les chercheurs ont imaginé qu'un hétéroatome comme l'azote, pouvait augmenter la densité électronique du noyau aromatique portant l'atome de brome, diminuant ainsi la réactivité de la liaison carbone-brome aromatique dans l'addition oxydante. Pour éviter tous problèmes de régiosélectivité, un méthyle est placé en position B sur le noyau aromatique. Ainsi, en présence de carbonate de césium, d'une quantité catalytique de diacétate de palladium (II) et de tricyclohexylphosphine

¹⁷⁶ Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696.

¹⁷⁷ Kesharwani, T.; Verma, A. K.; Emrich, D.; Ward, J. a; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2591–2593.

¹⁷⁸ Ohno, H.; Iuchi, M.; Kojima, N.; Yoshimitsu, T.; Fujii, N.; Tanaka, T. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 5352–5360.

tétrafluoroborate dans le dioxane à reflux, le substrat dibromé fournit le tétracycle avec un très bon rendement de 81%.

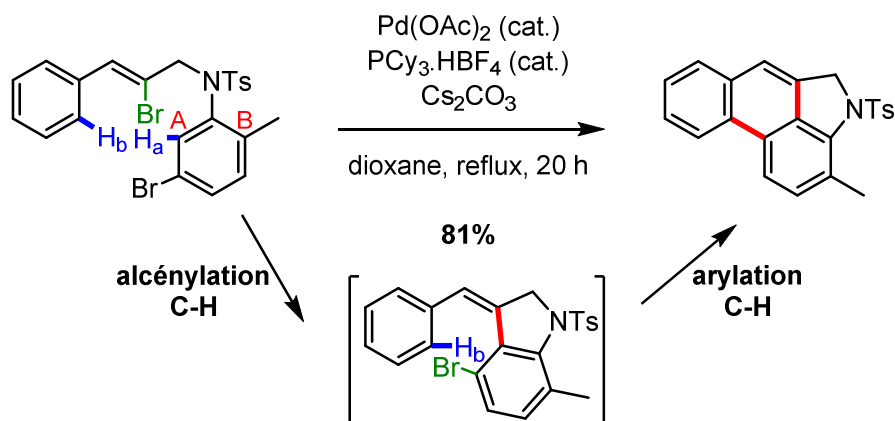


Schéma 159. Alcénylation puis arylation de liaisons C(sp²)-H

Larock, quant à lui, a reporté une cascade composée d'une cyclocarbopalladation d'alcène suivie d'une migration 1,4 du palladium et d'une activation C(sp²)-H (Schéma 160).¹⁷⁹ Cette dernière permet alors la deuxième cyclisation et la formation d'un tétracycle.

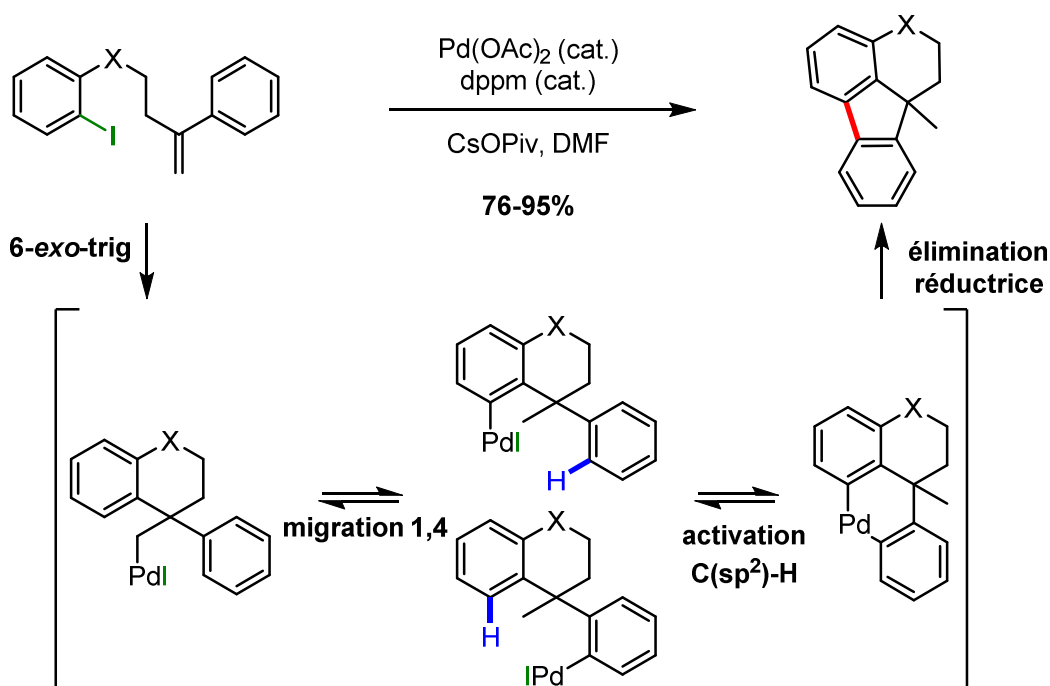


Schéma 160. Cascade palladocatalysée:
cyclocarbopalladation 6-exo-trig/migration 1,4 du palladium/activation C(sp²)-H

En 2013, Werz *et al.* ont décrit une approche domino pour accéder aux dibenzopentafulvalènes (Schéma 161).¹⁸⁰ Deux mécanismes sont proposés et l'un d'eux met en évidence une cascade palladocatalysée de trois cyclocarbopalladations consécutives suivies d'une alcénylation de liaison C(sp²)-H.

¹⁷⁹ Huang, Q.; Fazio, A.; Dai, G.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7460–7461.

¹⁸⁰ Wallbaum, J.; Neufeld, R.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, 52, 13243–13246.

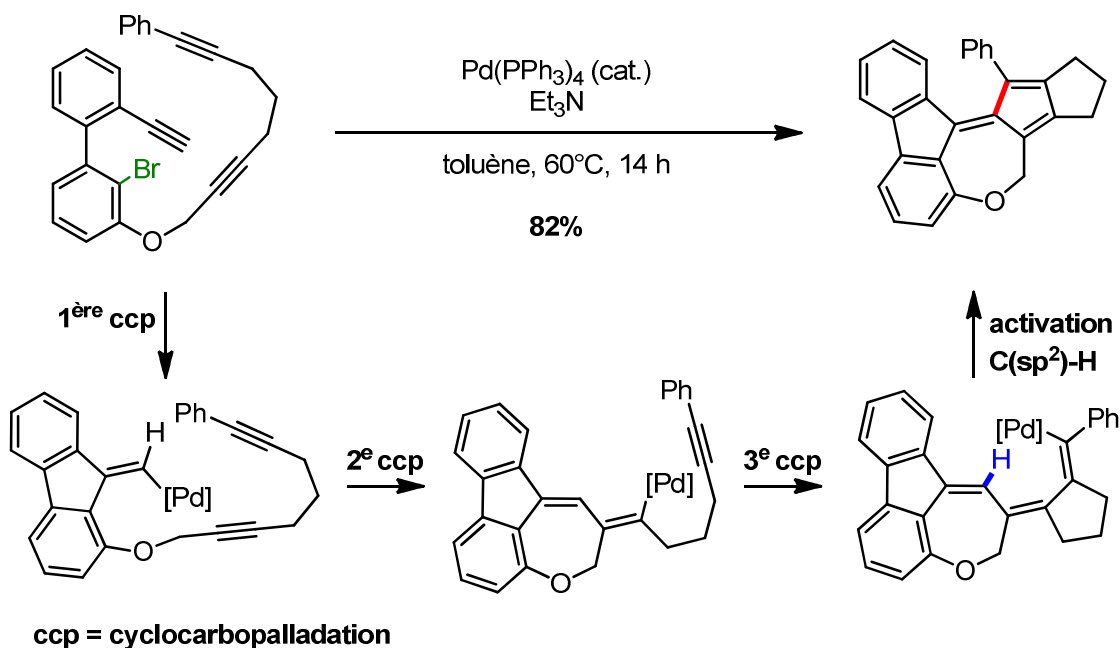


Schéma 161. Cascade palladocatalysée de trois cyclocarbopalladations consécutives suivies d'une activation $C(sp^2)$ -H

Bien que les études sur les activations $C(sp^3)$ -H dans les cascades soient moins fréquentes, de plus en plus d'exemples sont reportés dans la littérature.

Dès 1994, G. Dyker publie une activation $C(sp^3)$ -H impliquée dans une cascade palladocatalysée (Schéma 162).¹⁸¹ A l'issue de la réaction domino, deux composés distincts sont formés. Dans les deux cas, a lieu l'activation $C(sp^3)$ -H du groupement méthoxy, déjà publiée en 1992.¹⁸² Ensuite, la cascade s'achève soit par une activation de liaison $C(sp^2)$ -H aromatique pour donner le produit majoritaire (47%), soit par une activation de liaison $C(sp^3)$ -H portée par le méthyle pour aboutir au composé minoritaire (31%).

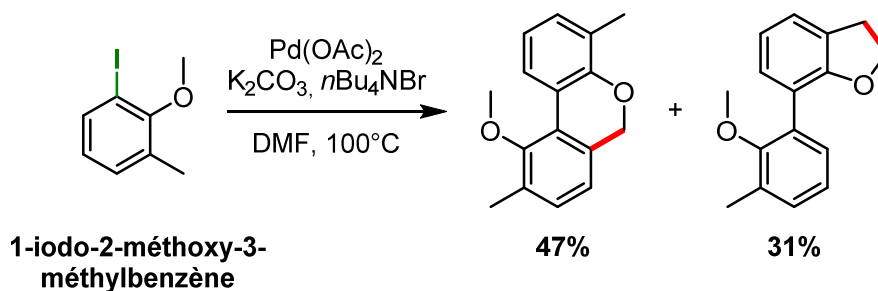


Schéma 162. Cascade palladocatalysée contenant des activations $C(sp^3)$ -H

En 2012, Takemoto reporte une réaction inter- et intramoléculaire qui consiste en une insertion d'isocyanide suivie d'une activation $C(sp^3)$ -H benzylique, ceci permettant une synthèse concise de dérivés d'indoles (Schéma 163).¹⁸³

¹⁸¹ Dyker, G. *Chem. Ber.* **1994**, 127, 739–742.

¹⁸² Dyker, G. *Angew. Chem., Int. Ed. English* **1992**, 31, 1023–1025.

¹⁸³ Nanjo, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4270–4273.

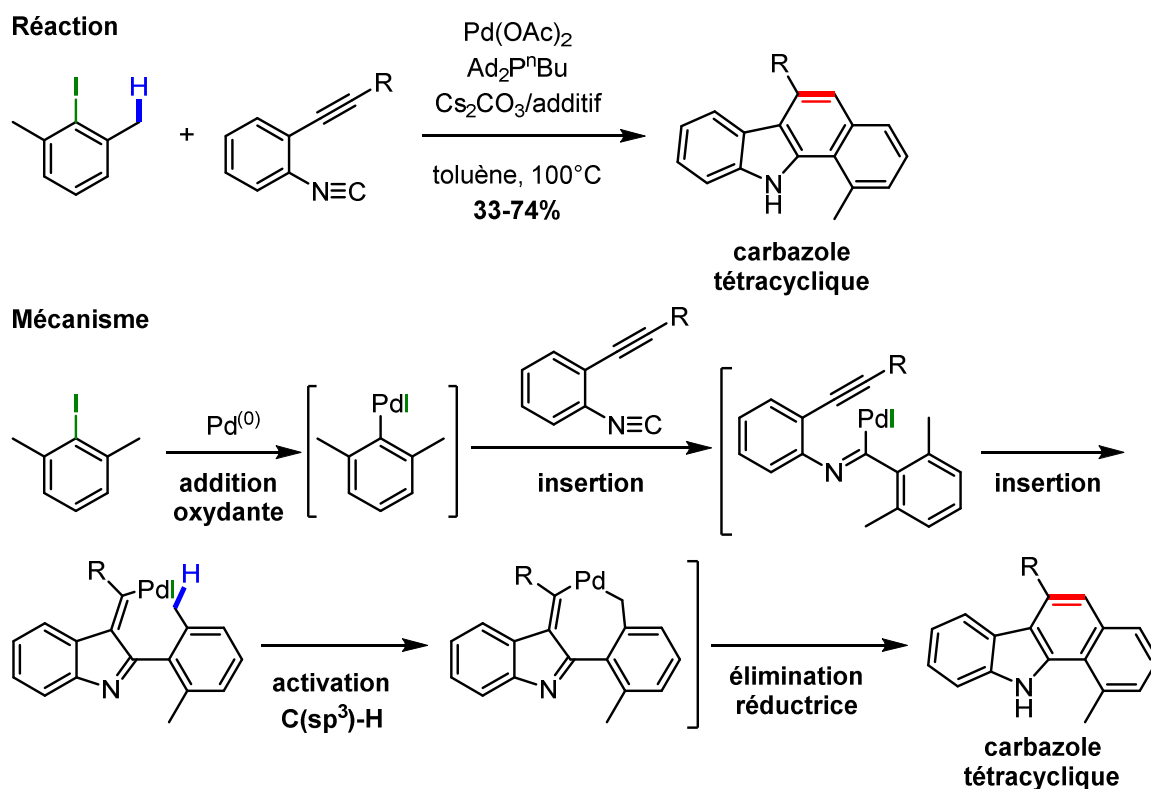


Schéma 163. Cascade palladocatalysée impliquant deux insertions consécutives suivies d'une activation $\text{C(sp}^3\text{)-H}$

Un dernier exemple de Zhu *et al.* montre la mise au point d'une nouvelle réaction domino cyclocarbopalladation/migration 1,4/activation $\text{C(sp}^3\text{)-H}$ permettant un accès direct aux motifs oxindoles comportant un carbocycle (Schéma 164).¹⁸⁴ L'activation $\text{C(sp}^3\text{)-H}$ est accomplie par la formation d'un palladacycle à sept chaîsons et se produit sélectivement, en compétition avec une activation $\text{C(sp}^2\text{)-H}$. Compte tenu de la complexité de cette cascade réactionnelle, les résultats obtenus sont remarquables.

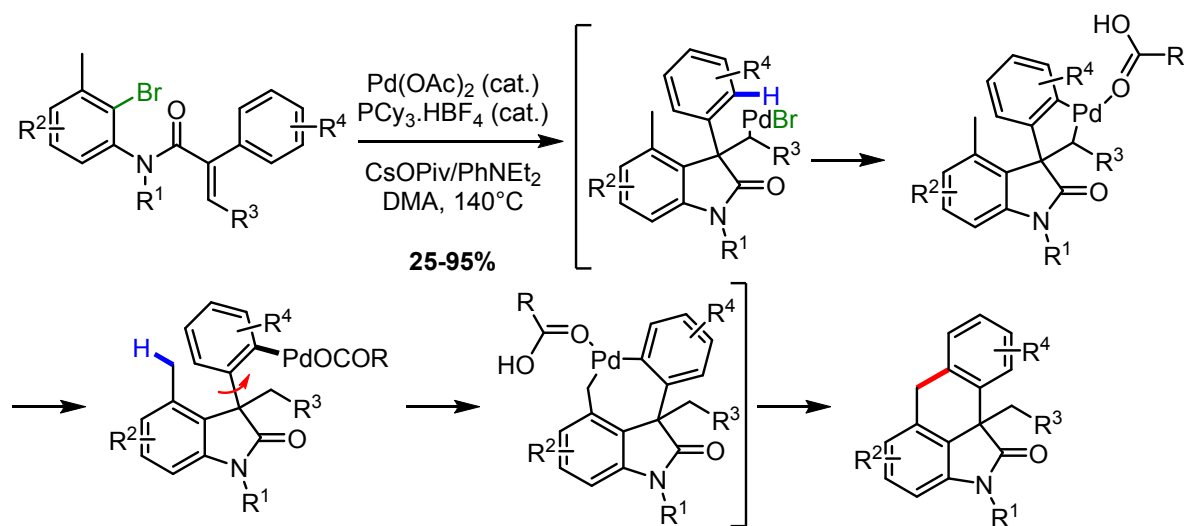


Schéma 164. Accès direct aux motifs oxindole via une cascade palladocatalysée

Ainsi, les réactions domino palladocatalysées et l'activation $\text{C(sp}^3\text{)-H}$ sont des outils de méthodologie d'autant plus extraordinaires lorsque l'une implique l'autre. Elles permettent la construction de molécules

¹⁸⁴ Piou, T.; Bunesco, A.; Wang, Q.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, 52, 12385–12389.

polycycliques d'une grande complexité mais elles restent très substrat-dépendantes et proviennent souvent d'observations inattendues. C'est pourquoi, la volonté d'obtenir des cycles à sept chaîons via une activation C-H impliquée dans une cascade réactionnelle palladocatalysée constitue un défi de synthèse très ambitieux.

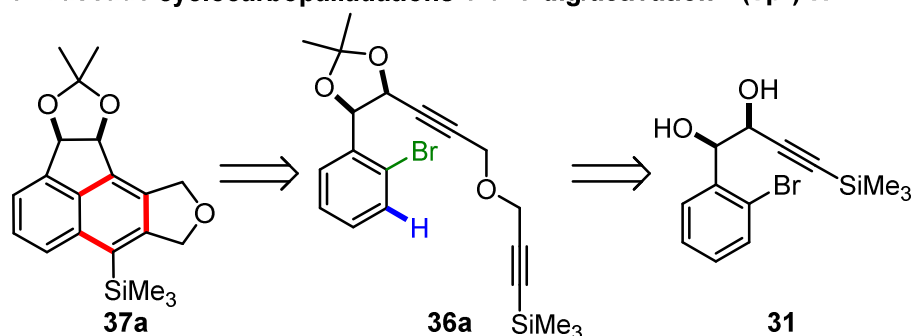
III. Synthèse de cycloheptanoïdes par des cascades réactionnelles palladocatalysées intramoléculaires

III.1. Objectifs du projet

C'est dans ce contexte de cyclocarbopalladations, de cycles à sept chaîons et d'activations C-H que l'idée de construire des cycloheptanoïdes par cascades palladocatalysées intramoléculaires a émergé. Compte tenu de l'inexistence des cascades intramoléculaires cyclocarbopalladation/fonctionnalisation C-H aboutissant à la formation de cycles à sept atomes de carbone, un substrat spécifique à ce type de réactions domino a été imaginé.

A partir du produit **31** présent en grande quantité dans notre laboratoire, il a été décidé de préparer le substrat de cascade **36a** et de tester dans un premier temps une cascade intramoléculaire cyclocarbopalladations 5-exo-dig/activation C(sp²)-H (Schéma 165.a.). Comparativement aux liaisons C(sp³)-H, les liaisons C(sp²)-H sont bien plus réactives. Dans un deuxième temps, sera abordée la cascade cyclocarbopalladations/activation C(sp³)-H (Schéma 165.b.). Cette séquence aura pour but de synthétiser des polycycles très complexes dont le motif central est un cycle à sept atomes de carbone.

a. Cascade cyclocarbopalladations 5-exo-dig/activation C(sp²)-H



b. Cascade cyclocarbopalladations 5-exo-dig/activation C(sp³)-H

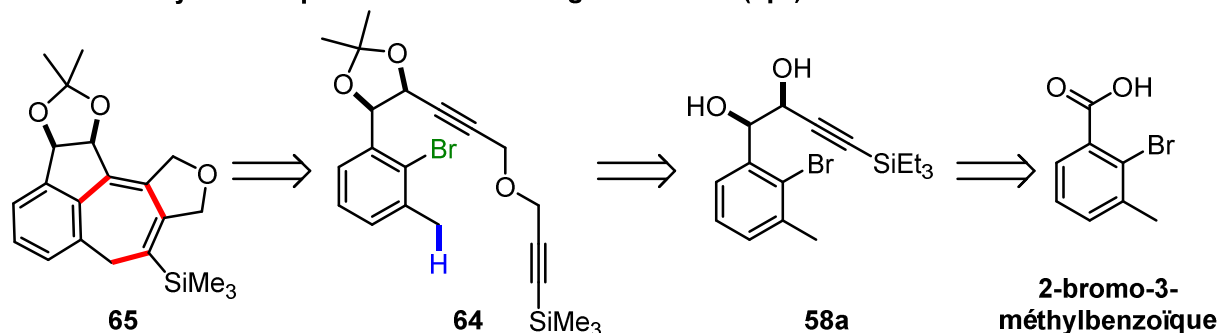


Schéma 165. Objectifs du projet cyclocarbopalladations/activation C-H

III.2. Synthèse de dérivés du naphthalène via une réaction domino palladocatalysée intramoléculaire

III.2.1. Préparation du substrat 36a

Le produit **31** a été synthétisé il y a plusieurs années au sein du laboratoire.¹⁸⁵ C'est à partir de cet alcyne silylé que le substrat **36a** de la cascade a été préparé (Schéma 166).

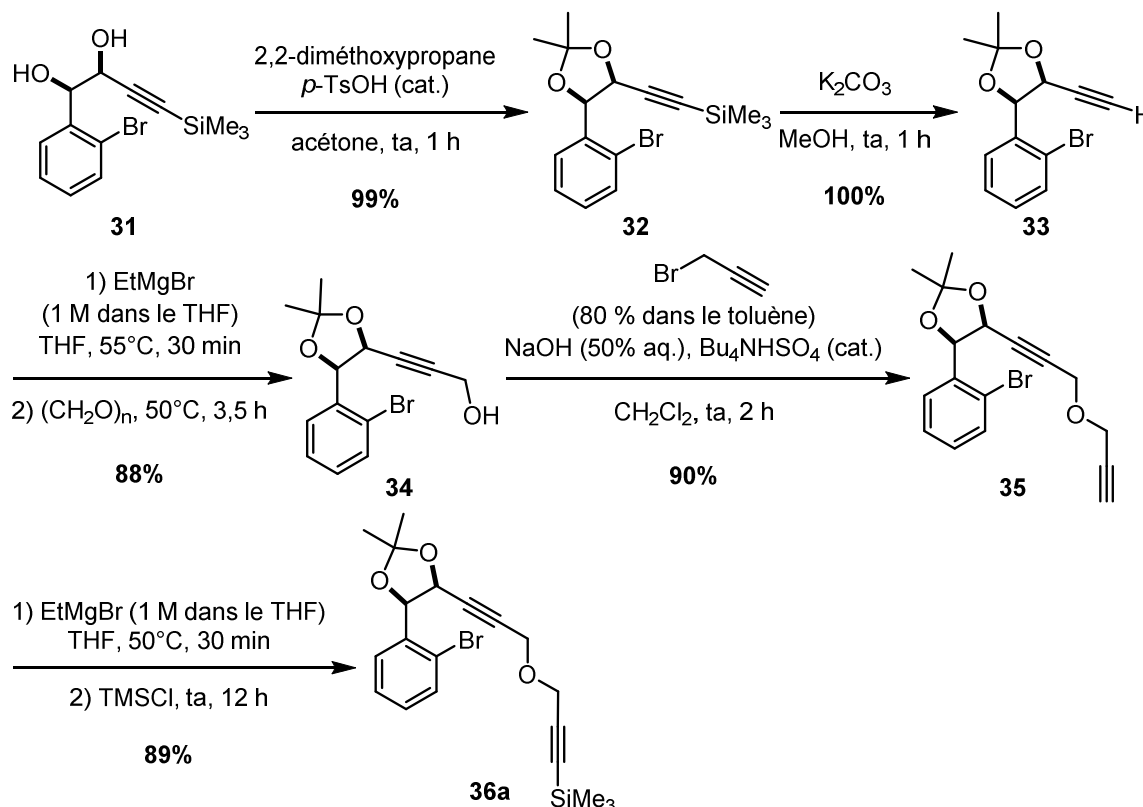


Schéma 166. Préparation du substrat 36a

La synthèse du substrat **36a** débute avec la protection du diol **31** sous forme d'acétonide, en présence d'un large excès de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique. La désilylation du composé **32** donne ensuite l'alcyne vrai **33**. Ce dernier est alors déprotoné par le bromure d'éthylmagnésium à 50°C dans le THF puis substitué par le paraformaldéhyde à température ambiante. Le *n*-butyllithium a été testé pour cette étape mais une partie du produit de départ **33** et du produit désiré **34** a été débromée (composés **39** et **40**), diminuant ainsi le rendement à 51% (Schéma 167).

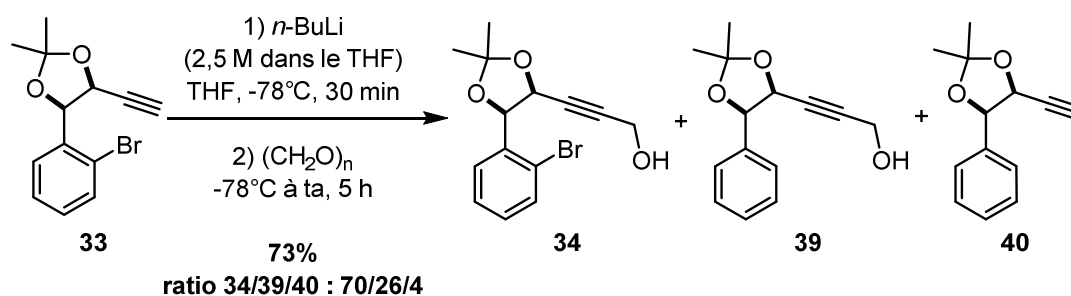


Schéma 167. Débromation aromatique par le *n*-BuLi

¹⁸⁵ Brückner, S.; Abraham, E.; Klotz, P.; Suffert, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3391–3393.

L'alcool propargylique **34** subit ensuite une éthérisation de Williamson en milieu biphasique, en présence de bromure propargylique, de soude et d'un agent de transfert de phase. L'éther propargylique **35** ainsi formé est protégé en position acétylénique par un groupement triméthylsilyl pour former le substrat **36a**. La synthèse de ce substrat est donc réalisée en cinq étapes avec un rendement global de 70%.

Des travaux antérieurs ont prouvé la nécessité de protéger les alcynes terminaux par silylation. En effet, un substrat semblable au composé **35** avait été engagé dans le même type de cascade palladocatalysée et une totale décomposition du produit de départ avait été observée, sans former de nouveaux composés.

III.2.2. Premiers résultats

- **Premier essai de réaction domino palladocatalysée intramoléculaire**

La première réaction palladocatalysée a été effectuée à partir du substrat bromé **36a** en présence d'une quantité catalytique de tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0) et d'un large excès de base inorganique (carbonate de potassium) dans le benzène (Schéma 168). Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C sous irradiation micro-ondes pendant 2 heures. Un produit majoritaire est formé avec 33% de rendement, il ne correspond pas au produit silylé attendu **37a** mais au produit désilylé **38**.

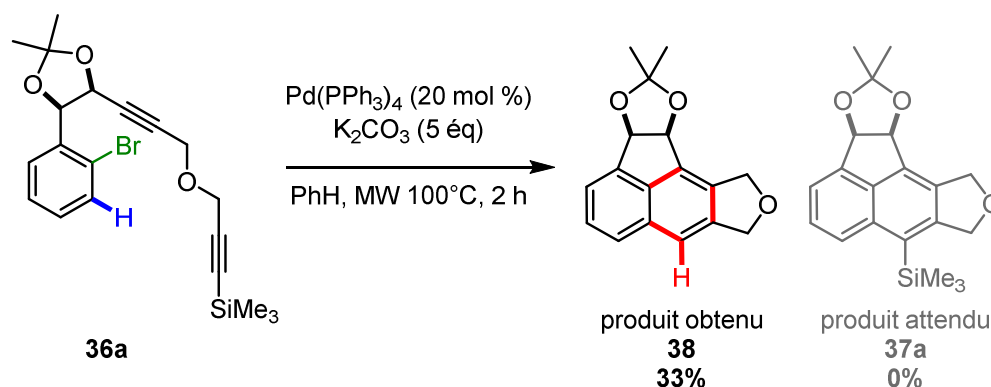


Schéma 168. Premier essai de la réaction domino cyclocarbopalladations 5-*exo-dig*/activation C(sp²)-H

- **Désilylation**

- **Hypothèse 1 : désilylation du produit de départ**

La première hypothèse pouvant expliquer la formation du produit **38** est la désilylation du produit de départ **36a**, formant ainsi le composé **35** (Schéma 169). Ce dernier réagit ensuite en tant que tel dans la cascade réactionnelle palladocatalysée.

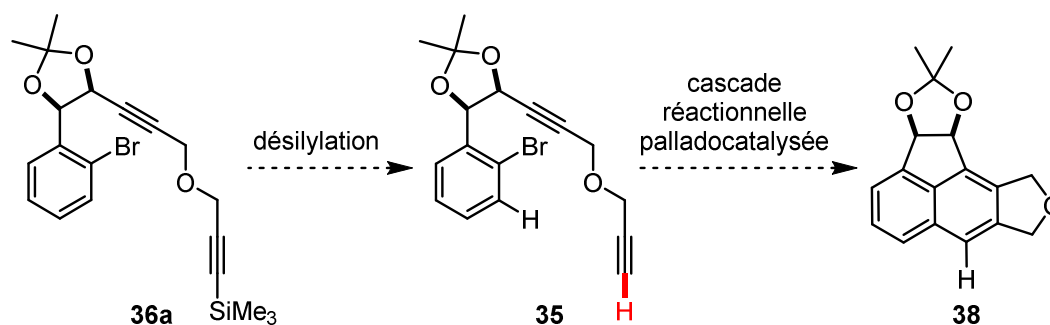


Schéma 169. Désilylation du produit de départ

En général, la déprotection des alcynes silylés en présence du carbonate de potassium se fait en milieu alcoolique ou du moins protique (*Schéma 170*). De plus, il a été spécifié précédemment que ce type de réaction palladocatalysée réalisée à partir du substrat désilylé menait à la dégradation totale du milieu réactionnel. Cette première hypothèse paraît donc peu probable.

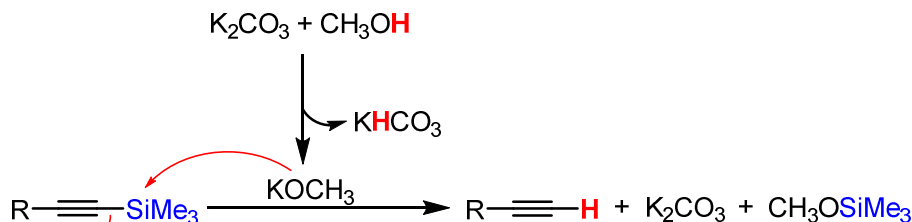
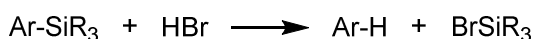


Schéma 170. Déprotection des alcynes silylés en milieu alcoolique

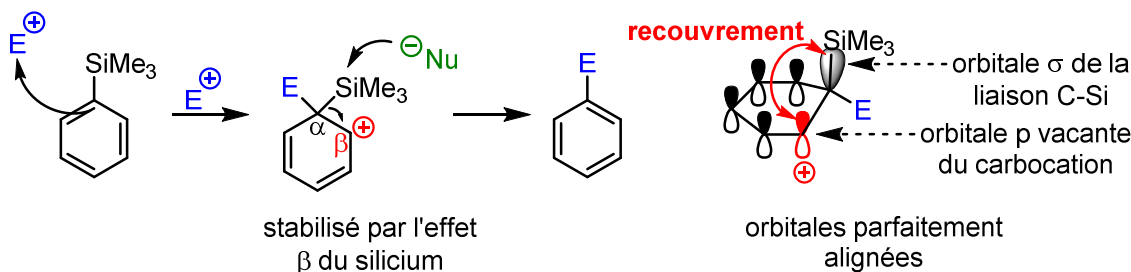
➤ **Hypothèse 2 : substitution ipso des arylsilanes**

Au cours de la réaction palladocatalysée (*Schéma 168*), on peut supposer la formation du bromure d'hydrogène. Or, les arylsilanes sont connus pour réagir avec le bromure d'hydrogène et former ensuite le composé aromatique désilylé accompagné du bromosilane (*Schéma 171.a.*).

a. Substitution ipso d'un arylsilane par HBr



b. Mécanisme : S_EAr (ici, E⁺ = H⁺)



c. Autre site d'attaque

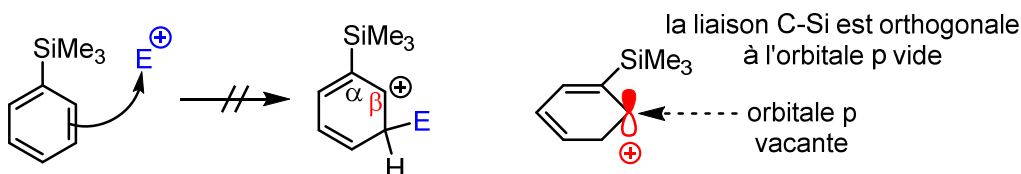


Schéma 171. Désilylation d'un trialkylsilane en présence de bromure d'hydrogène

La substitution ipso des arylsilanes par un atome d'hydrogène a été largement étudiée au siècle dernier par des spécialistes de la chimie du silicium comme Kipping et Eaborn.¹⁸⁶ La désilylation des aryltrialkylsilanes a été décrite via un mécanisme analogue à la substitution électrophile aromatique (*Schéma 171.b.*). C'est pourquoi il existe toujours une compétition entre le groupement silyle et l'atome d'hydrogène. Pour la plupart des électrophiles, la substitution ipso du groupement silyle est néanmoins

¹⁸⁶ (a) Eaborn, C. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3148-3153. (b) Benkesser, R. A.; Krysiak, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6353-6357. (c) Eaborn, C. *Pure Appl. Chem.* **1969**, 19, 375-388. (d) Eaborn, C. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 100, 43-57.

plus rapide que le remplacement d'un atome d'hydrogène. L'électrophile réagit donc avec le noyau aromatique pour former le carbocation le plus stable, en position β du silicium. Le nucléophile attaque ensuite le groupement trialkylsilyle et permet la rupture de la liaison carbone-silicium (C-Si) pour former finalement le composé ipso. Un autre site d'attaque existe en méta et peut mener à la formation d'un carbocation en position β du silicium (Schéma 171.c.). Ce dernier n'est pas particulièrement stable : son orbitale vacante p est orthogonale à la liaison σ C-Si, et par conséquent ne peut interagir avec.

La stabilisation des carbocations en position β du silicium est appelé « effet β du silicium » et résulte d'une hyperconjugaison.¹⁸⁷ Contrairement à la résonance qui implique normalement un recouvrement d'orbitales p de type π , l'hyperconjugaison repose ici sur le recouvrement de l'orbitale σ de la liaison C-Si avec une orbitale p vacante du carbocation. Les propriétés stériques et électroniques des ligands du silicium ont une influence importante sur cet effet β et donc sur la substitution ipso des arylsilanes.¹⁸⁸

Au cours de différentes études, il a été constaté que la désilylation des aryltrichlorosilanes (ArSiCl_3) était bien plus lente comparés aux aryltriméthylsilanes (ArSiMe_3), ceci reflétant le faible effet attracteur des halogènes. De même, pour des raisons d'encombrement stérique combiné à l'effet donneur des phényles, la désilylation des aryltriphénylsilanes (ArSiPh_3) est aussi plus lente.

La désilylation du produit **37a** par le bromure d'hydrogène en présence de cinq équivalents de carbonate de potassium peut paraître absurde. Cependant, si on la compare à la réaction de tosylation des alcools, elle peut tout à fait être envisagée. Les alcools peuvent être transformés en tosylate en présence de chlorure de tosylo et d'une base pour éliminer les traces d'acide chlorhydrique (Schéma 172). Pourtant, la moindre trace d'acide chlorhydrique peut engendrer la substitution du tosylate par un chlorure.¹⁸⁹ C'est pourquoi la deuxième hypothèse semble tout à fait possible.

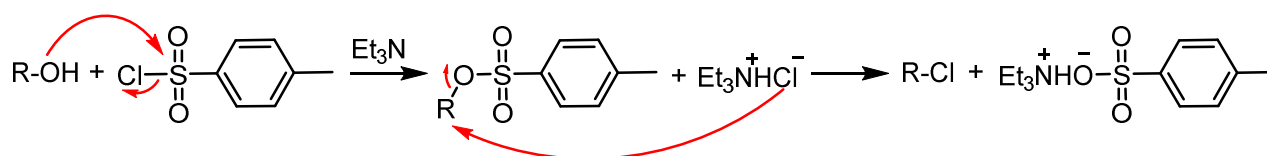


Schéma 172. La tosylation d'un alcool ne fournit pas toujours le tosylate désiré

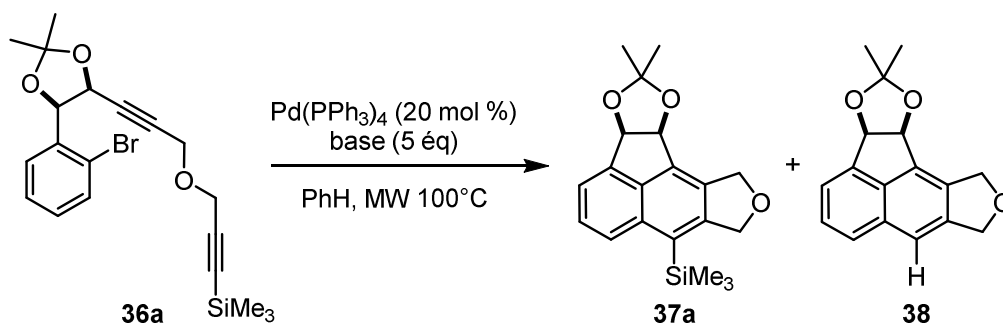
III.2.3. Optimisation de la réaction

Les conditions réactionnelles du premier essai de la réaction domino ont été optimisées en faisant varier le temps de chauffage ainsi que le type de base (Tableau 16).

¹⁸⁷ Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1496–1500.

¹⁸⁸ Brook, M. A.; Neuy, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3609–3616.

¹⁸⁹ Ding, R.; He, Y.; Wang, X.; Xu, J.; Chen, Y.; Feng, M.; Qi, C. *Molecules* **2011**, *16*, 5665–5673.



entrée	base	durée	36a [%]	ratio 37a/38	rendement isolé global [%]
1	K ₂ CO ₃	2 h	34	0/100	33
2	Et ₃ N	2 h	0	23/73	89
3	Et ₃ N	30 min	0	23/73	89
4	<i>i</i> -Pr ₂ NH	30 min	0	25/75	85

Tableau 16. Influence de la base et du temps de réaction

Les bases organiques comme la triéthylamine et la diisopropylamine (*Tableau 16, entrées 3 et 4*) ont permis une amélioration franche du rendement ainsi qu'une nette diminution du temps de chauffage (2 h → 30 min). Par rapport au ratio légèrement plus élevé, l'optimisation de la réaction est poursuivie en présence de diisopropylamine. La charge de palladium et le nombre d'équivalents de base ont ensuite été diminués (*Tableau 17*).

entrée	<i>i</i> -Pr ₂ NH	Pd(PPh ₃) ₄	durée	36a [%]	ratio 37a/38	rendement isolé global [%]
4	5 éq	20 mol %	30 min	0	25/75	85
5	1 éq	20 mol %	30 min	0	16/84	95
6	1,3 éq	5 mol %	30 min	3	21/79	91
7	1,3 éq	5 mol %	40 min	0	17/83	86
8	0 éq	5 mol %	40 min	72	19/81	16

Tableau 17. Diminution de la charge des réactifs

Lorsque le nombre d'équivalents de base est divisé par cinq, le rendement global est augmenté de 10% (soit 95%) et le ratio subit une légère amélioration en faveur du composé désilylé (*Tableau 17, entrée 5*). Ces résultats concordent avec le mécanisme de désilylation proposé : plus les quantités de bases sont faibles, plus la probabilité de présence de l'acide bromhydrique dans le milieu est élevée et plus la probabilité de désilylation sera importante. Un test de réaction effectuée sans base le prouve (*Tableau 17, entrée 8*) : les deux produits **37a** et **38** sont observés à l'état de traces (4 mg, 13% de **38**) mais le composé désilylé **38** est une fois de plus majoritaire. Ce résultat montre que l'hypothèse 1 dans laquelle la base est à

l'origine de la désilylation du produit de départ n'est pas probante. La désilylation serait alors réalisée par le bromure d'hydrogène libéré dans le milieu, confirmant ainsi l'hypothèse 2. Notons que la présence du produit silylé en faible quantité peut s'expliquer par une désilylation non totale.

L'essai sans diisopropylamine (*Tableau 17, entrée 8*) démontre aussi la nécessité de la base pour l'abstraction du proton lors de l'activation C(sp²)-H. En effet, 72% de produit de départ sont recueillis après 40 minutes de chauffage.

La diminution simultanée des quantités de palladium et de base ne modifie pas réellement le rendement, ni le ratio (*Tableau 17, entrées 6 et 7*). 91% de produits **37a** et **38** sont obtenus. Cette diminution des charges permet simplement une réaction à moindre coût.

Notons que le rendement de l'essai chauffé à 100°C sous irradiation micro-ondes pendant 40 minutes est inférieur à celui de l'essai chauffé pendant 30 minutes malgré les 3% de produit de départ restant (*Tableau 17, entrées 6 et 7*). Nos essais sont en fait réalisés sur des petites quantités de produit de départ (50 mg, 0,12 mmol), ce qui augmente l'incertitude relative des résultats. Une différence de 5% de rendement n'est donc pas significative dans ce contexte.

Le diacétate de palladium (II) en présence de triphénylphosphine a été testé mais n'a pas apporté de meilleurs résultats (*Tableau 18*).

entrée	<i>i</i> -Pr ₂ NH	Pd ⁽⁰⁾	durée	36a [%]	ratio 37a/38	rendement isolé global [%]
6	1,3 éq	Pd(PPh ₃) ₄ (5 mol %)	30 min	3	21/79	91
8	1 éq	Pd(OAc) ₂ (5 mol %) PPh ₃ (10 mol %)	30 min	66	29/71	28
9	1 éq	Pd(OAc) ₂ (5 mol %) PPh ₃ (10 mol %)	2 h	33	25/75	67

Tableau 18. Influence du type de palladium

Finalement, les conditions optimales de la réaction palladocatalysée à partir du substrat **36a** sont :

Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), *i*-Pr₂NH (1,3 éq), benzène, MW 100°C, 30-40 min

III.2.4. Mécanisme de la réaction

D'un point de vue mécanistique, la réaction peut s'expliquer par une séquence de trois à quatre réactions en une seule étape (*Schéma 173*). La cascade palladocatalysée intramoléculaire débute par l'addition oxydante du palladium (0) sur le composé bromé **36a** pour donner l'intermédiaire de palladium (II). Ensuite, deux cyclocarbopalladations 5-*exo*-dig consécutives ont lieu, suivies d'une activation de liaison C(sp²)-H aromatique. Après l'abstraction du proton aromatique, a lieu l'élimination réductrice suivie de la substitution ipso du triméthylsilane par le bromure d'hydrogène.

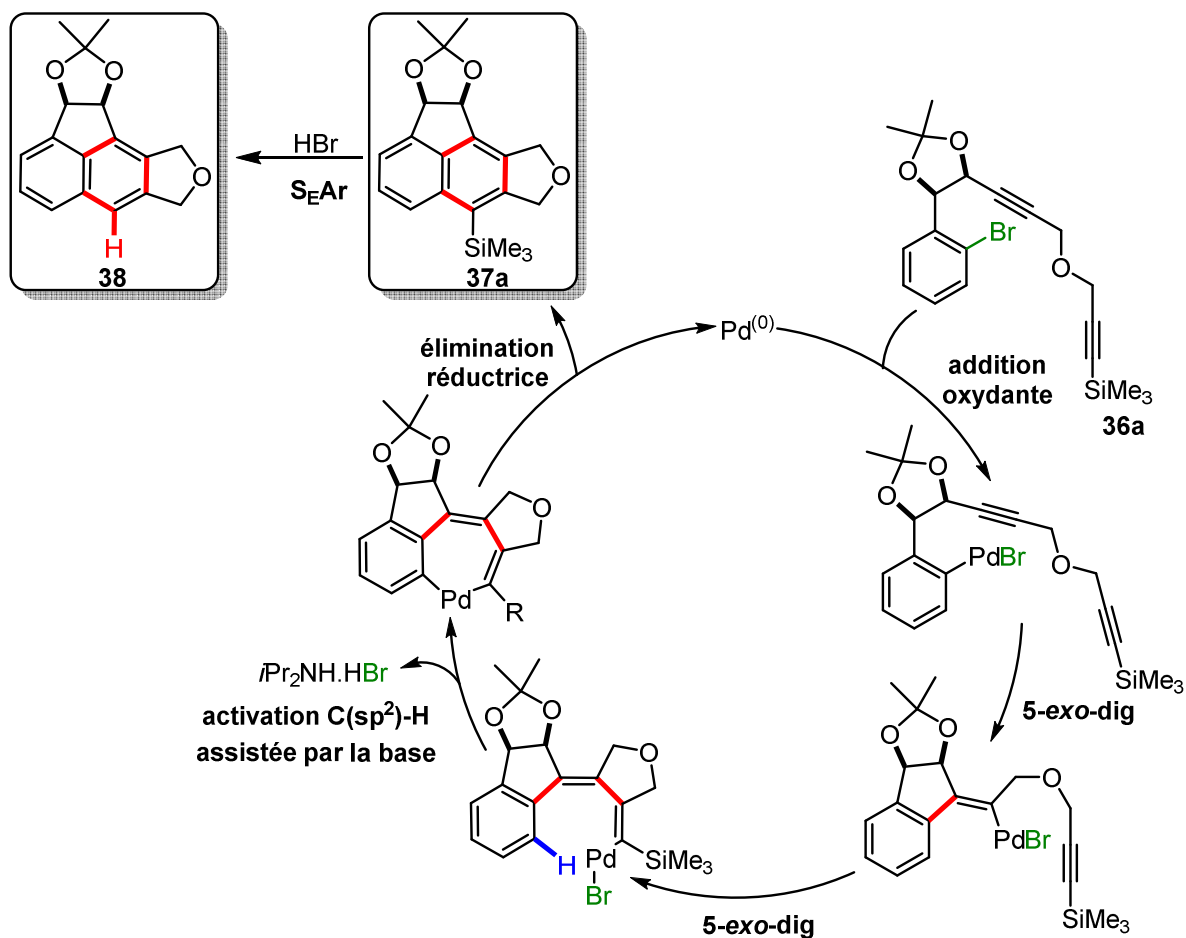


Schéma 173. Mécanisme de la cascade réactionnelle cyclocarbopalladations 5-*exo-dig*/activation C(sp²)-H

La structure des produits **37a** et **38** établie par des analyses RMN a été confirmée par des analyses de masses et des clichés de diffraction des rayons X (Figure 23).

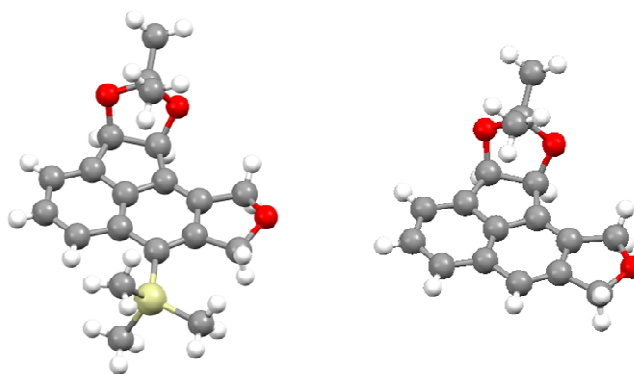


Figure 23. Cliché de diffraction des rayons X des produits silylé (**37a**, à gauche) et désilylé (**38**, à droite)

III.2.5. Comparaison avec des résultats antérieurs issus du laboratoire

En 2008, notre laboratoire a mis au point une méthodologie similaire à propos d'une cascade palladocatalysée intramoléculaire (Schéma 174).¹⁹⁰ A l'époque, les auteurs avaient proposé deux

¹⁹⁰ Blond, G.; Bour, C.; Salem, B.; Suffert, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075–1078.

mécanismes : deux cyclocarbopalladations 4-*exo*-dig et 5-*exo*-dig suivies d'une électrocyclisation à six électrons π terminée par une β -H élimination anti ou deux cyclocarbopalladations 4-*exo*-dig et 5-*exo*-dig suivies d'une réaction de Heck terminée par une β -H élimination syn. Aujourd'hui, on peut aussi interpréter la dernière transformation de cette cascade par une activation C(sp²)-H alcénique. Les conditions réactionnelles de cette cascade sont très similaires aux nôtres. Mais en introduisant la base en tant que co-solvant, le produit silylé devient majoritaire.

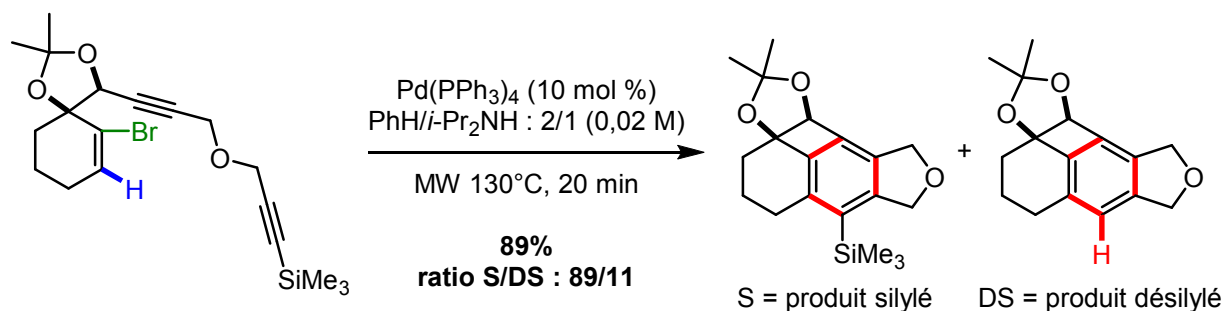


Schéma 174. Travaux antérieurs du laboratoire

III.2.6. Exemplification de la méthode

- Effet du substituant sur l'alcyne

Pour étudier le champ d'application de notre méthodologie, le groupement triméthylsilylé du composé **36a** a été remplacé par divers substituants (Schémas 175 et 176). Les composés **36b** et **36c** ont été synthétisés de la même manière que substrat **36a**, à partir du produit **35**. Les composés **36d** et **36e** ont été préparés directement à partir du produit **34**.

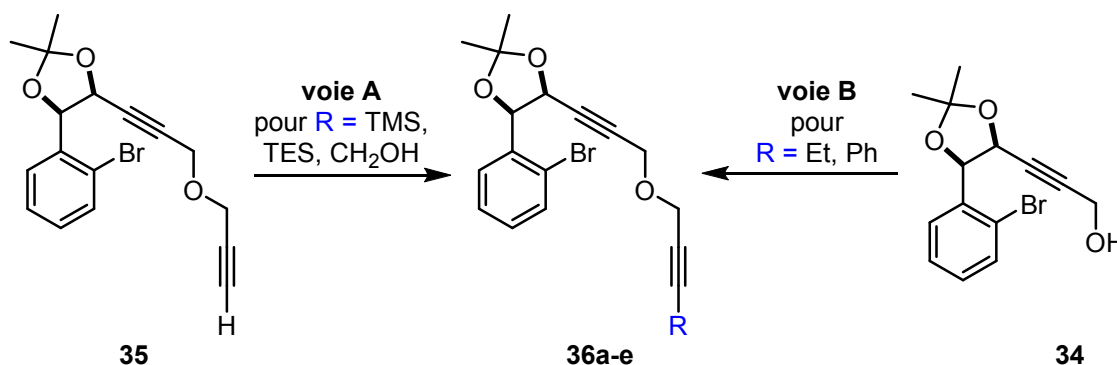


Schéma 175. Préparation des substrats 36a-e

Le groupement triéthylsilylé est réputé plus robuste que le triméthylsilylé. Il a donc été testé dans les conditions réactionnelles optimales (Tableau 17, entrée 6 ou 7) jusqu'à consommation totale du produit de départ (durée : 80 minutes). Un mélange de produit silylé **37b** (R = TES) et désilylé **38** est obtenu avec le même ratio que celui du triméthylsilylé ($\approx 20/80$) : le produit désilylé **38** reste majoritaire (Schéma 176).

L'effet des substituants alkyles (R = CH₂OH ou R = CH₂CH₃) a ensuite été étudié (Schéma 176, **37c** et **37d**). Les réactions ont toutes été contrôlées par chromatographie sur couche mince (CCM). Pour chacun des deux essais, le produit de départ est encore largement majoritaire après quarante minutes de réaction. Le temps réactionnel est alors doublé (durée : 80 minutes) mais ne suffit pas à la consommation totale du

substrat. Par ailleurs, un grand nombre de produits, dont un de couleur bleue fluorescente, est observée sur plaque CCM. Les bruts réactionnels ont été purifiés pour une meilleure compréhension de la réaction. Peu de produits autres que ceux attendus (**37c** - R = CH₂OH et **37d** - R = CH₂CH₃) ont pu être identifiés. Des mélanges complexes ainsi que beaucoup de dégradation sont observés en RMN ¹H.

La réaction est réalisée pendant 80 minutes avec un dernier substrat portant le substituant phényle. 85% de produit de départ sont retrouvés. Le produit attendu **37e** (R = Ph) a été isolé avec 6% de rendement. Le manque de pureté et la quantité trop faible de produit ont restreint la caractérisation du produit à une unique analyse RMN ¹H.

Les rendements des produits attendus **37c-e** sont particulièrement faibles : ils montrent ainsi la difficulté d'exemplifier la réaction domino sur différents substrats. Ceci met en évidence le caractère substrat-dépendant de la réaction domino et le rôle essentiel du groupement silyle dans le bon déroulement de la cascade intramoléculaire. L'optimisation des conditions réactionnelles n'a pas été poursuivie pour les composés **37c-e**.

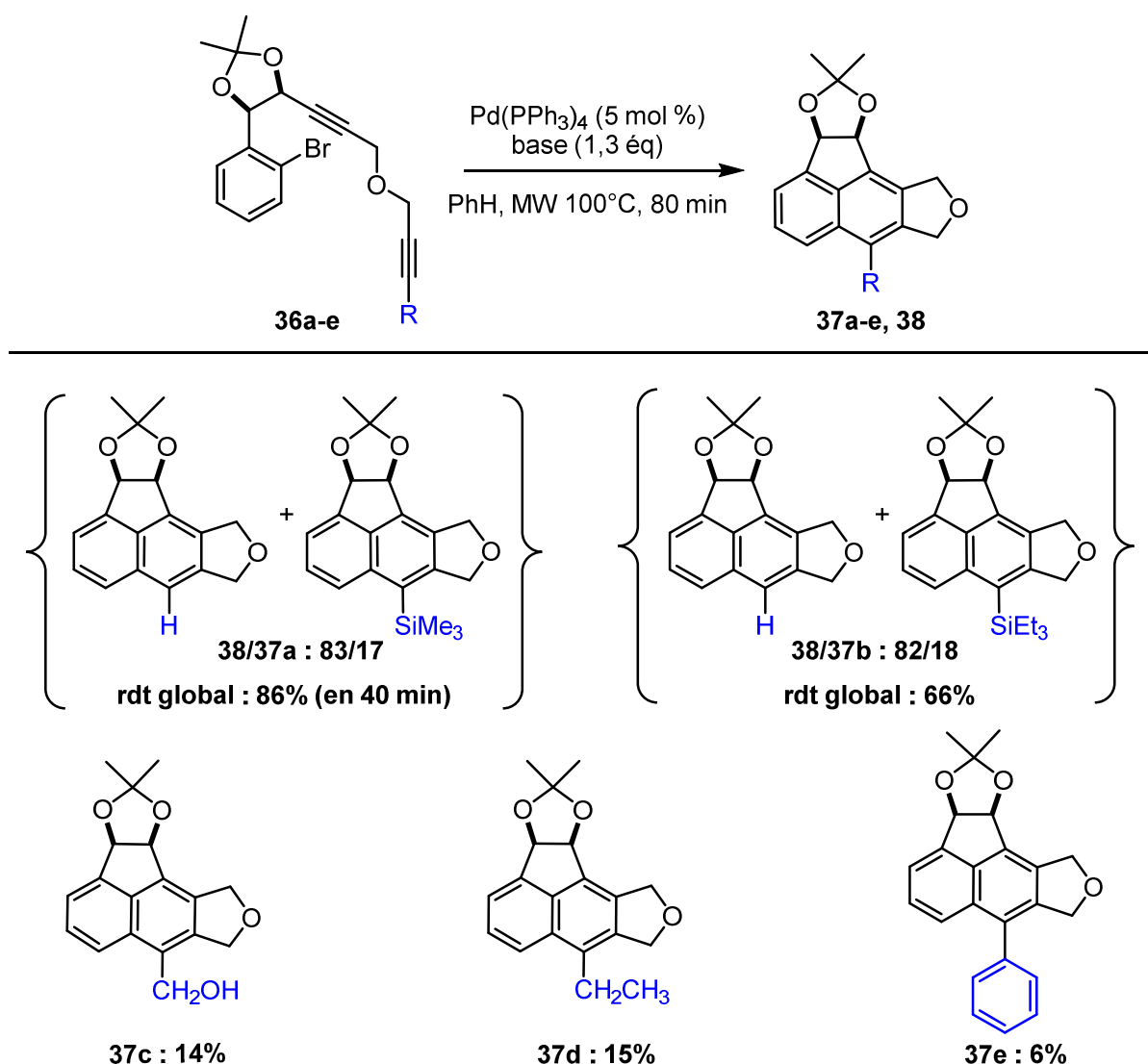


Schéma 176. Exemplification de la cascade réactionnelle cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig/activation C(sp²)-H

Un seul essai a été réalisé pour vérifier l'effet du groupement méthoxy sur le cycle aromatique. Le **strat 45** a donc été synthétisé à partir du composé **41** présent en grande quantité dans le laboratoire (*éma 177*). La cascade réactionnelle a été effectuée dans les mêmes conditions que pour le composé **41**, à savoir 80 minutes sous irradiation micro-ondes. Le groupement méthoxy sur le noyau aromatique de **41** n'a apparemment aucun effet sur le rendement de la réaction.



Une dernière variation sur le substrat de la réaction palladocatalysée a été expérimentée. La triple liaison carbone-carbone est remplacée par un groupement nitrile dans le but d'obtenir des benzopyridines. Le composé **47** a donc été préparé à partir du composé **34** en présence du bromoacétonitrile commercial (*Schéma 178*).



Un essai est ensuite tenté en utilisant les conditions réactionnelles dites « optimales » (*Tableau 19, entrée 1*). 80% du produit de départ ont été retrouvés après 40 minutes de réaction et aucun autre produit n'a pu être identifié.

entrée	base	Pd ⁽⁰⁾ [mol %]	solvant	durée	T [°C], MW	47 [%]
1	<i>i</i> -Pr ₂ NH (1,3 éq)	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	benzène	40 min	100	80
2	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (15)/P(OPh) ₃ (30)	1,4-dioxane	30 min	100	55
3	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (15)/P(OPh) ₃ (30)	1,4-dioxane	30 min	130	60

146

La réaction est alors testée en utilisant d'autres conditions de la littérature.¹⁹¹ Le substrat **47** est mis en présence de diacétate de palladium (II) et de triphénylphosphite dans le 1,4-dioxane (Tableau 19, entrée 2). Cinq équivalents de carbonate de césium sont introduits. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé sous irradiation micro-ondes à 100°C pendant 30 minutes. Un peu plus de la moitié du produit de départ est recueilli et un nouveau produit **48** est isolé avec 14% de rendement (Schéma 179).

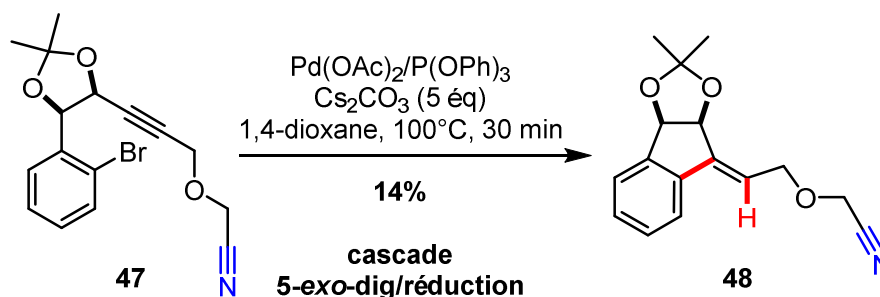


Schéma 179. Produit issu de la réaction domino cyclocarbopalladation 5-exo-dig/réduction

Le composé **48** n'est en fait que le produit issu d'une cyclocarbopalladation 5-exo-dig suivie d'une réduction du palladium vinylique. Comme illustré dans le chapitre I, la réduction est une des étapes de terminaison possibles des cyclocarbopalladations. La réaction est finalement testée à 130°C pour favoriser la suite de la cascade (Tableau 19, entrée 3). Les résultats obtenus sont similaires : 60% du produit de départ **47** et 11% de produit **48** ont été isolés.

L'optimisation de ces conditions n'étant pas notre objectif principal, l'étude des cascades a été poursuivie dans le but de synthétiser des cycles à sept atomes de carbone. Mais avant cela, un nouveau substrat portant un phényléther a été exploité dans la même cascade cyclocarbopalladations 5-exo-dig/activation C(sp²)-H, pour une généralisation de nos conditions réactionnelles.

III.2.7. Cascade réactionnelle cyclocarbopalladations 5-exo-dig/activation C(sp²)-H sur un substrat portant un phényléther

Deux essais de cascade palladocatalysée cyclocarbopalladations 5-exo-dig/activation C(sp²)-H ont été réalisés sur le substrat **51**, dont la structure diffère du substrat **36a** par son squelette phénolique (Schéma 180). La synthèse de ce substrat a été effectuée en trois étapes à partir du 2-bromophénol avec 50% de rendement global. Les étapes de cette synthèse seront détaillées dans la partie suivante, lors de la description du substrat portant un naphtyléther (cf. Schéma 201 p171).

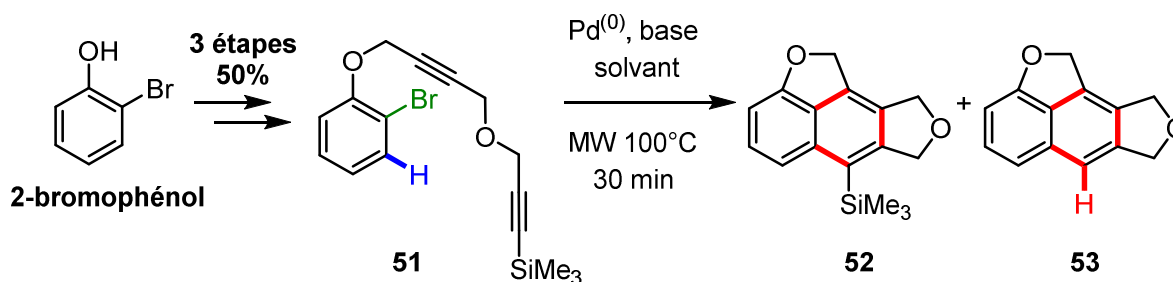


Schéma 180. Réaction domino à partir du substrat **51**

¹⁹¹ Leibeling, M.; Pawliczek, M.; Kratzert, D.; Stalke, D.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 346–349.

La réaction de cyclisation palladocatalysée est d'abord testée dans les conditions dites optimales, précédemment utilisées (Tableau 20, entrée 1). La première tentative réalisée en présence de diisopropylamine et de tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0) conduit à la dégradation quasi-totale du produit de départ **51**. Deux nouveaux produits sont observés à l'état de traces, ceux-ci pouvant correspondre aux produit silylé **52** et désilylé **53**.

entrée	base	Pd ⁽⁰⁾ [mol %]	solvant	observations
1	<i>i</i> -Pr ₂ NH (1,3 éq)	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	benzène	- dégradation totale du produit de départ 51 - traces des produits 52 et 53
2	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (15) P(OPh) ₃ (30)	1,4-dioxane	65% de produit désilylé 53 - traces de produit silylé 52

Tableau 20. Cascade réactionnelle 5-*exo*-dig/activation C(sp²)-H sur le substrat **51** portant un phényléther

La deuxième tentative de cyclisation est effectuée dans des conditions inspirées des travaux de Werz *et al.* (Tableau 20, entrée 2).¹⁹¹ La réaction se déroule en présence de diacétate de palladium (II), de triphénylphosphite et d'une base inorganique, le carbonate de césium, dans le 1,4-dioxane, à 100°C sous irradiation micro-ondes. Après 30 minutes, le produit de départ est entièrement consommé. Le composé désilylé **53** est alors isolé avec 65% de rendement et caractérisé. Les quantités trop faibles de produit impur silylé **52** ne nous permettent pas de confirmer sa structure.

Les essais sur ce substrat prouvent, une fois de plus, la substrat-dépendance des conditions réactionnelles de la cascade palladocatalysée. C'est pourquoi nos premières conditions dites « optimales » sont difficilement généralisables.

III.3. Synthèse de cycloheptanoïdes via une réaction domino palladocatalysée et intramoléculaire

III.3.1. A partir d'un substrat portant un acétonide

La structure du substrat **64** choisi pour former les cycles à sept atomes de carbone est basée sur le squelette du substrat **36a**. La seule et unique différence entre les deux structures est le groupement méthyle placé en ortho du brome du cycle aromatique et en méta de la chaîne (Schéma 181).

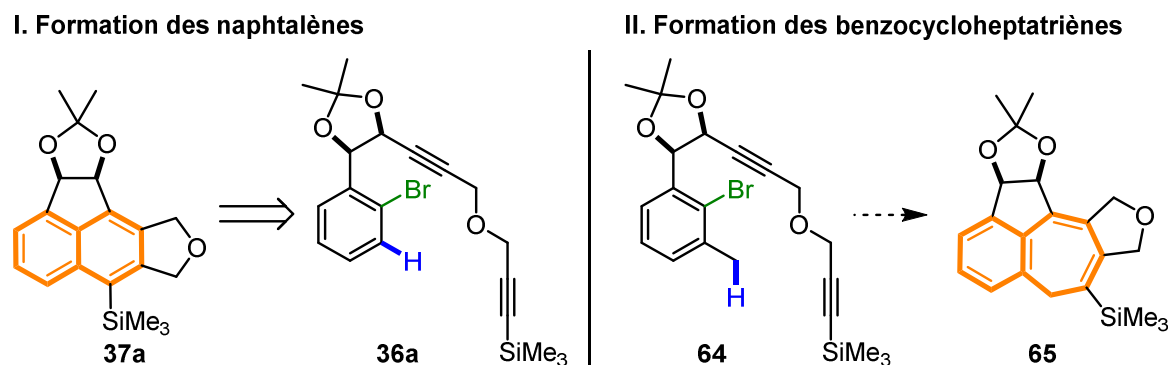
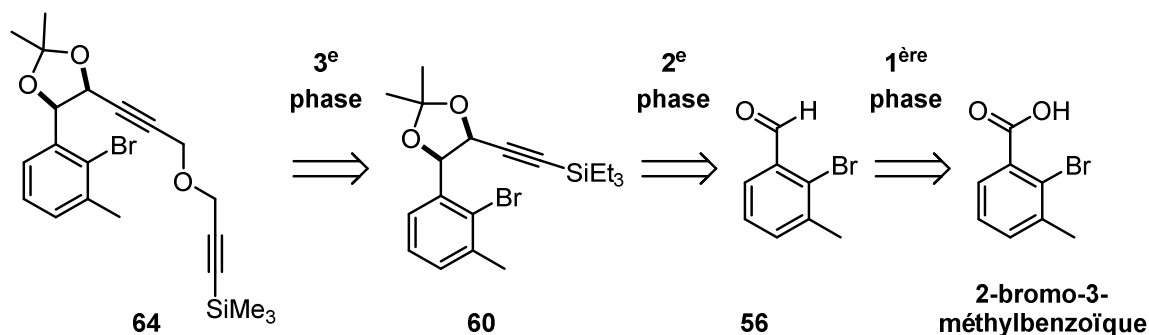


Schéma 181. Substrats de formation des naphthalènes et benzocycloheptatriènes

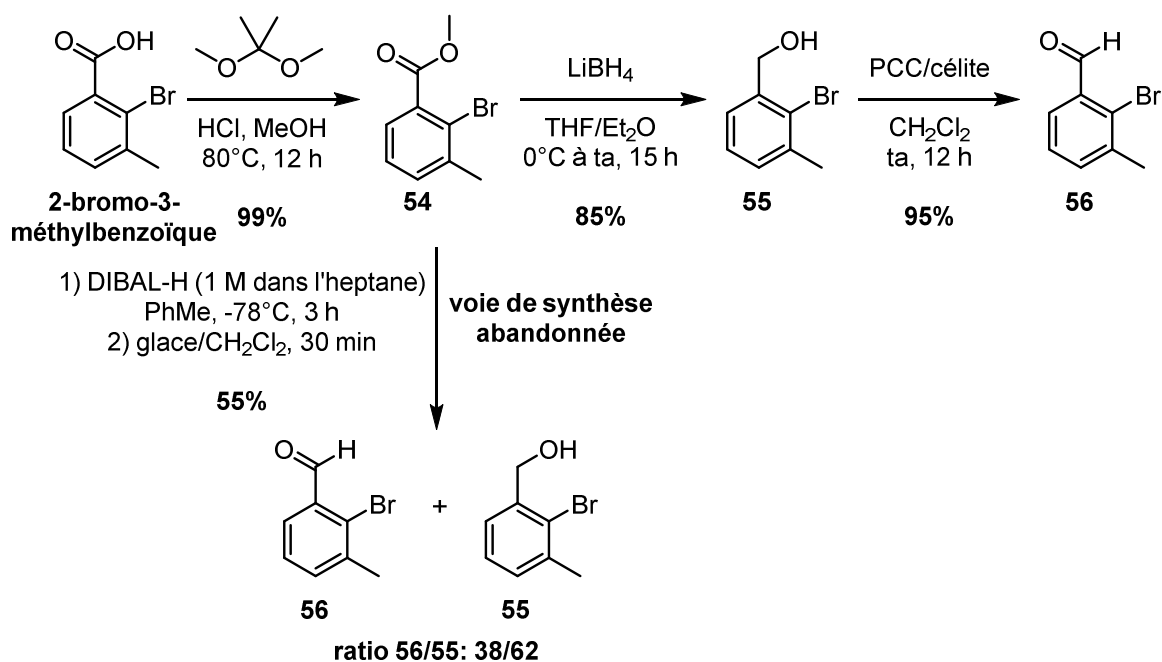
• Préparation du substrat « acétonide »

La préparation du substrat **64** a été élaborée à partir de l'acide 2-bromo-3-méthylbenzoïque commercial (*Schéma 182*). La synthèse est réalisée en trois phases : la première concerne la synthèse de l'aldéhyde **56**. La deuxième phase consiste en la formation d'un diol suivie de sa protection en acétonide (composé **60**). La troisième phase permet l'insertion de deux fonctions alcyne pour la réalisation des cyclocarbopalladations successives.



La première phase débute par l'estérification de l'acide carboxylique en présence d'un excès de 2,2-diméthoxypropane et d'acide chlorhydrique dans du méthanol (*Schéma 183*). L'ester **54** obtenu avec 85% de rendement est ensuite réduit. Les conditions de réduction sont d'abord choisies de façon à ce que seul l'aldéhyde **56** soit obtenu.¹⁹² L'aldéhyde formé reste pourtant minoritaire et est obtenu en mélange avec l'alcool **55**. La réduction partielle de l'ester étant trop délicate, l'aldéhyde est préparé en deux étapes à partir de l'ester **54**. Ce dernier est donc réduit en alcool **55** (85%), oxydé ensuite en aldéhyde **56** avec un rendement de 95%.

Phase I : préparation de l'aldéhyde 56 en 3 étapes



¹⁹² Schulte, B.; Fröhlich, R.; Studer, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11852–11859.

La deuxième phase est ensuite entreprise (Schéma 184). Le réactif **57a** est déprotoné pour former un lithien *in situ*. Celui-ci est ensuite additionné sur l'aldéhyde **56**. Les deux diastéréoisomères obtenus en mélange sont déprotégés sans séparation préalable en présence du pyridinium *p*-toluènesulfonate (PPTS). Deux nouveaux diastéréoisomères anti **58a** et syn **59a** sont finalement séparés et isolés par chromatographie sur gel de silice. Cette étape clé reste difficile et est en cours d'optimisation.

Phase II : ancrage d'une partie de la chaîne sur l'aldéhyde 56

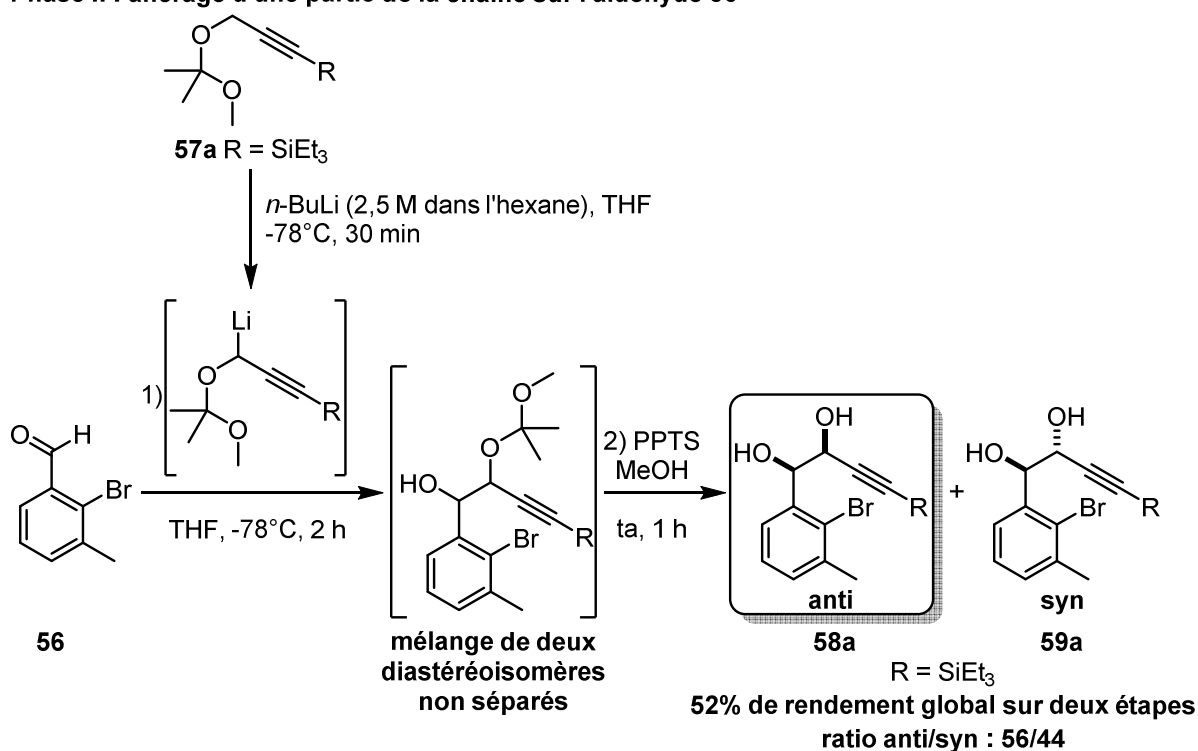


Schéma 184. Phase II de la synthèse du substrat 64

D'après des études antérieures réalisées au laboratoire, seul le composé anti **58a** possède une géométrie favorable à la réalisation de la première cyclocarbopalladation de la cascade envisagée. Ce phénomène est lié à la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire au niveau du diol, qui permettrait une certaine proximité entre la triple liaison et le complexe palladé issu de l'addition oxydante (Figure 24). Pour qu'une telle liaison hydrogène soit envisageable avec le composé syn, une rotation autour de la liaison HOHC-CHOH est nécessaire, éloignant ainsi la triple liaison du complexe palladé et défavorisant la première cyclocarbopalladation.

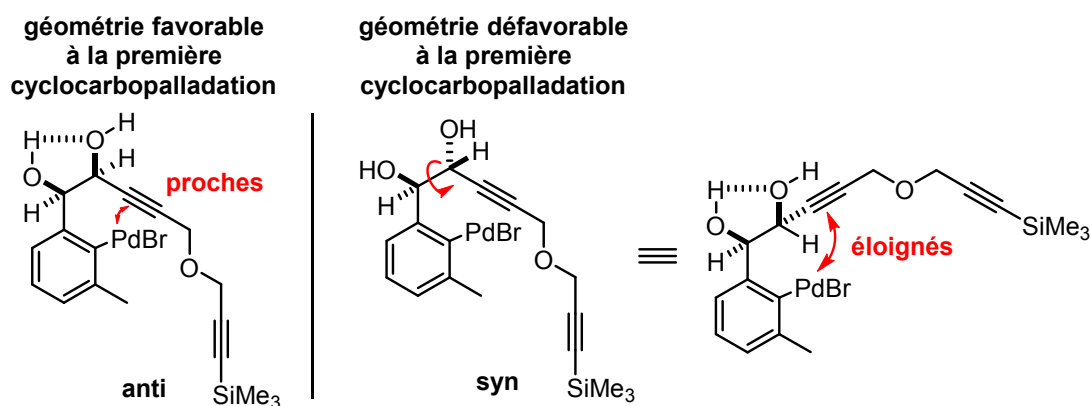


Figure 24. Influence de la liaison hydrogène entre les diols anti et syn

La stéréochimie relative du diol **58a** est déterminée et confirmée à l'issue de l'étape de protection sous forme d'acétonide (Schéma 185).

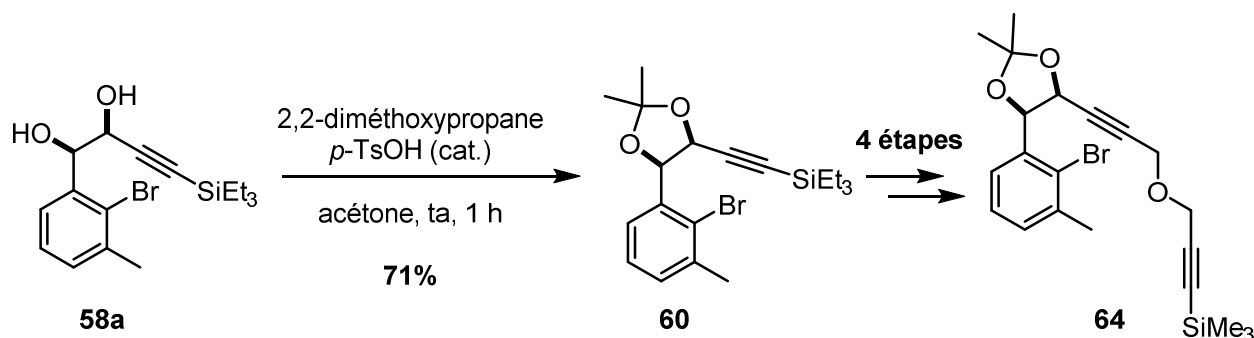
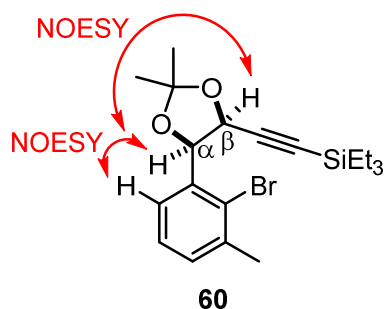


Schéma 185. Protection du diol et phase III de la synthèse du substrat **64**

En bloquant la géométrie du diol sous forme d'acétonide, deux corrélations importantes sont observées par RMN 2D (NOESY): l'une entre le proton en α du noyau aromatique et un des protons aromatiques, l'autre entre les protons en α et β du noyau aromatique (Figure 25). La rigidification du système mime l'action de la liaison hydrogène (Figure 24) et permet une proximité indispensable entre les parties de la molécule actant dans les premières étapes de la cascade palladocatalysée.



acétonide cis provenant du diol anti

Figure 25. Corrélations NOESY du composé **60**

La phase III de la synthèse du substrat **64** est réalisée en quatre étapes (Schéma 185) de la même manière que pour le composé **36a** (cf. Schémas 166 p137). Finalement, le produit **64** est préparé en dix étapes avec un rendement global de 11%.

- **Cascade palladocatalysée à partir du substrat « acétonide »**

Les premiers essais de la réaction palladocatalysée à partir du substrat **64** sont réalisés en présence de tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0) et de diisopropylamine (Tableau 21). Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C. L'effet de trois paramètres est évalué : le solvant, le type de chauffage et la durée.

entrée	solvant	type de chauffage	durée	observations
1	PhH	MW	3 h	Du brut réactionnel (analyse RMN ^1H) : • 64 majoritaire • traces de 65 et 66
2	PhH	Δ	18 h	Après purification : • 64 - 20% • 66 - 25% • traces de 65
3	<i>i</i> -Pr $_2$ NH	Δ	22 h	Après purification : • 66 - 19% • 65 - 12%

Tableau 21. Premiers essais de la cascade palladocatalysée sur le substrat « acétonide » **64**

Après une irradiation micro-ondes de 3 heures à 100°C, le suivi CCM du premier essai indique que le substrat **64** est largement majoritaire (*Tableau 21, entrée 1*). Cinq autres tâches relativement marquées sont néanmoins visibles sur la plaque CCM mais n'ont pas été isolées. Il est à noter que deux d'entre elles sont relativement imposantes et particulièrement fluorescentes sous la lampe UV.

Pour les deux autres tentatives d'optimisation, il a été jugé inutile de chauffer plus de 3 heures sous irradiation micro-ondes. Les réactions sont donc réalisées en tube scellé et chauffées en thermique dans un bain d'huile. Lors du deuxième essai (*Tableau 21, entrée 2*), le produit de départ disparaît au fil des heures mais sa consommation n'évolue plus après 16 heures de chauffage. La réaction est finalement arrêtée après 18 heures, affichant une plaque CCM similaire à celle de l'essai précédent. Avant purification sur gel de silice, le mélange réactionnel brut est analysé par RMN ^1H , produisant un spectre relativement propre. Les cinq produits dominants, visibles sur la plaque CCM, sont ensuite séparés un à un et analysés par RMN ^1H et GCMS. 20% de produit de départ **64** sont tout d'abord recueillis. Deux produits fluorescents sont ensuite isolés mais leur dégradation avant ou pendant l'analyse RMN ^1H n'a pas permis de les identifier. Enfin, 25% de produit désilylé **66** ainsi qu'une infime quantité de produit silylé **65** ont été collectés.

Lors du dernier essai (*Tableau 21, entrée 3*), la base est utilisée en tant que solvant. Après 22 heures de chauffage thermique, le produit de départ est intégralement consommé. Sur la plaque CCM, deux tâches fluorescentes très intenses sont à nouveau observées. Malheureusement, les produits correspondants ne sont pas identifiés pour cause de décomposition très rapide après isolement. Finalement, les produits silylé **65** et désilylé **66** ont été formés avec respectivement 12 et 19% de rendement.

Par manque de produit de départ, seulement trois conditions réactionnelles ont été testées. D'autres types de substrat ont été envisagés en raison de la synthèse longue et fastidieuse du substrat **64**.

C'est ainsi que les premiers cycloheptatriènes du laboratoire ont été synthétisés avec de très modestes rendements. Cependant, les conditions réactionnelles initiales peuvent encore être optimisées puisque les composés souhaités (silylé et désilylé) ont été obtenus. La réaction palladocatalysée mise en place pour synthétiser un cycloheptanoïde est donc réalisable.

A notre grande surprise, le produit désilylé **66** est toujours le produit majoritaire. Etant donné la formation du cycle à sept atomes de carbone, le processus de désilylation ne peut être considéré comme une substitution électrophile aromatique.

• Processus de désilylation des cycles à sept atomes de carbone

Le palladium est connu pour sa capacité à rompre les liaisons carbone-silicium dans les composés silylés alkyles, vinyliques et allyliques, avec des rendements modérés. En 1982, Hallberg et Westerlund ont reporté la synthèse de dérivés de styrène via une désilylation-vinylation palladocatalysée entre des iodures aromatiques et le (triméthylvinyl)silane (*Schéma 186*).¹⁹³ Plus tard, ils montrèrent que l'ajout de sels d'argent dans la même réaction inhibait complètement la désilylation et permettait les résultats escomptés d'une réaction de Heck ordinaire.¹⁹⁴ De la même manière, Jeffery publie en 1999 l'effet inhibiteur de l'acétate de tétra-*n*-butylammonium sur la désilylation.¹⁹⁵

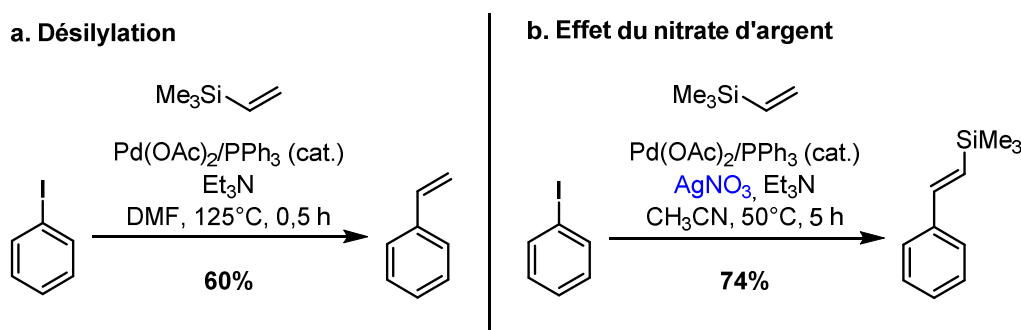


Schéma 186. Désilylation par le palladium et effet du nitrate d'argent

Le mécanisme proposé pour ce type de désilylation est le suivant: une réaction de Heck se produit et s'achève par une déhydropalladation (*Schéma 187*). L'iodure d'hydridopalladium est ensuite réadditionné sur la double liaison. Enfin, après isomérisation, a lieu l'élimination syn du groupement triméthylsilyle en position β du palladium. Ce mécanisme a été confirmé dix ans plus tard par Blart et Ricci.¹⁹⁶

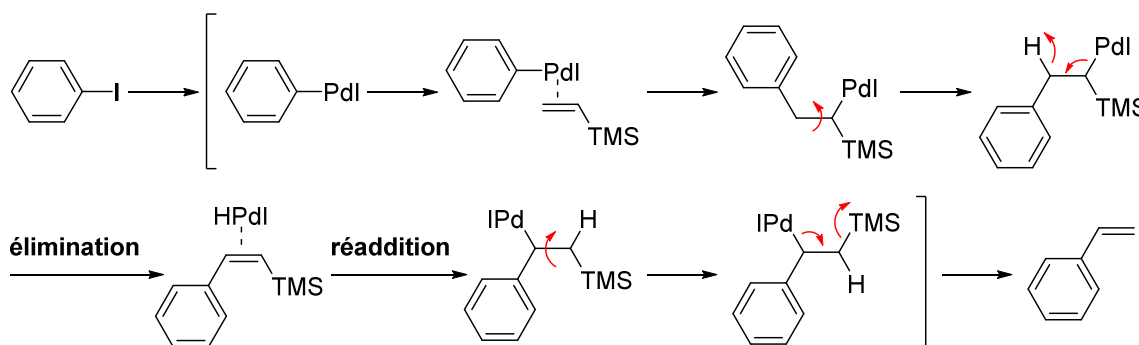


Schéma 187. Mécanisme de désilylation par un processus d'élimination/réaddition de l'iodure d'hydridopalladium

¹⁹³ Hallberg, A.; Westerlund, C. *Chem. Lett.* **1982**, 1993–1994.

¹⁹⁴ Karabelas, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5286–5290.

¹⁹⁵ Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1673–1676.

¹⁹⁶ Alvisi, D.; Blart, E.; Bonini, B. F.; Mazzanti, G.; Ricci, A.; Zani, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7139–7146.

Etant donné la formation du produit **65** portant le groupement triméthylsilyl vinylique, on aurait pu penser à un mécanisme d'élimination/réaddition du bromure d'hydridopalladium pour former le composé désilylé. Cependant, la structure polycyclique du composé silylé impose une certaine rigidité à la molécule, qui ne lui permet pas de s'isomériser à l'issue de la réaddition du bromure d'hydridopalladium. L'élimination syn du groupement triméthylsilyl en position β du palladium ne peut avoir lieu. Des recherches sur le mécanisme de désilylation du cycloheptanoïde sont toujours en cours.

• **Mécanisme proposé pour la synthèse des cycloheptatriènes**

Bien que les rendements des premiers essais soient relativement modestes, cette réaction palladocatalysée génère deux molécules pentacycliques hautement fonctionnalisées, constituées d'un cycloheptatriène central, en une seule étape. D'un point de vue mécanistique, il est suggéré une séquence de deux cyclocarbopalladations 5-*exo-dig* consécutives suivies d'une activation C(sp³)-H (Schéma 188).

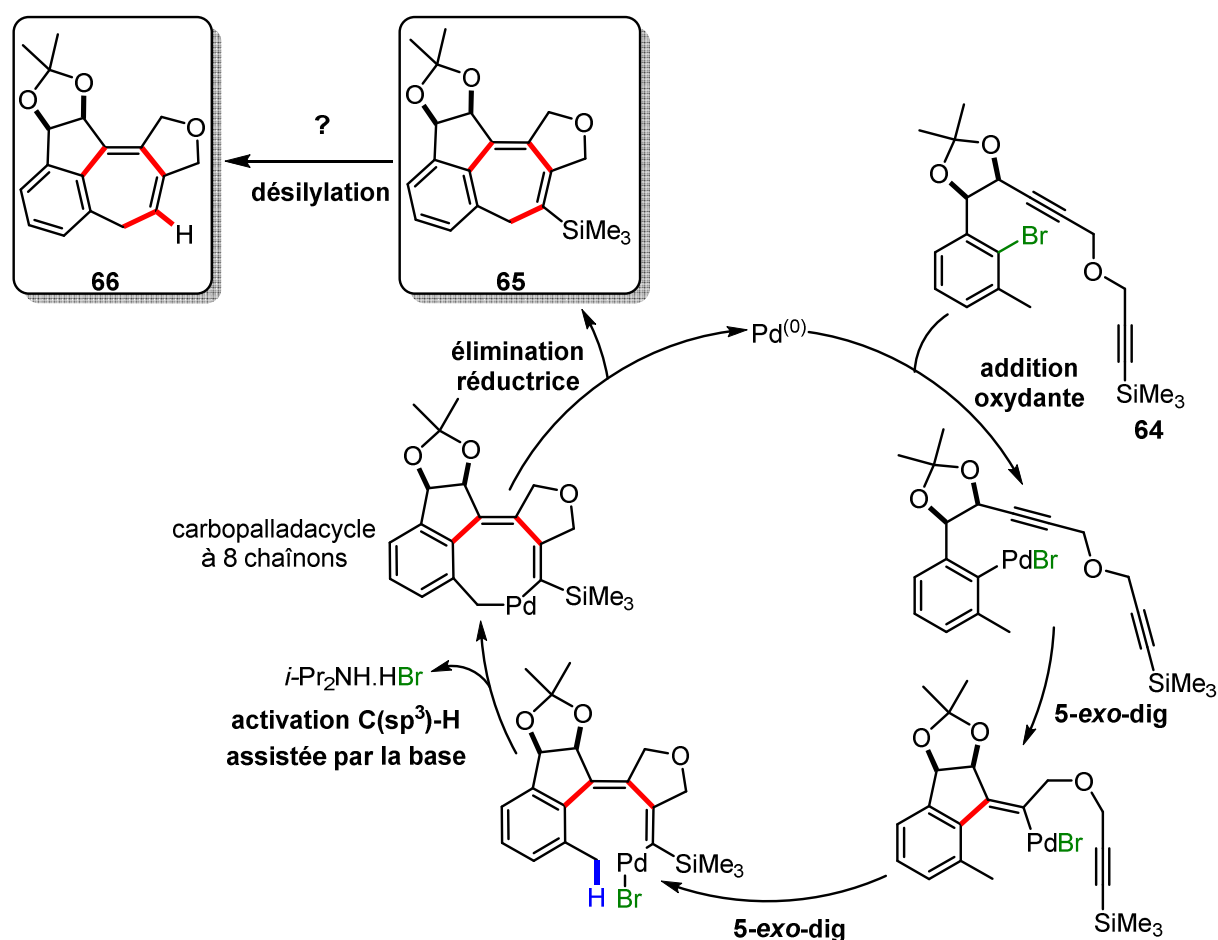


Schéma 188. Mécanisme de la cascade réactionnelle cyclocarbopalladations 5-*exo-dig*/activation C(sp³)-H

De la même manière que la précédente cascade, la réaction débute par une addition oxydante suivie de deux cyclocarbopalladations 5-*exo-dig* consécutives. Pour finaliser le cycle catalytique, a lieu l'activation de la liaison C(sp³)-H provenant du groupement méthyle aromatique. Le proton de la liaison activée par l'espèce de palladium (II) est ensuite éliminé, formant ainsi un palladacycle à huit chaînons. Enfin, se produit l'élimination réductrice pour former le cycloheptatriène silylé **65**. La désilylation de ce dernier aboutit au cycloheptatriène **66**.

A notre connaissance, aucune autre cascade réactionnelle palladocatalysée et intramoléculaire

impliquant une activation $C(sp^3)\text{-H}$ dans la synthèse d'un cycloheptatriène n'a été reportée dans la littérature. La plupart des exemples de formation des cycloheptanoïdes sont hétérocycliques et requiert de très hautes températures ($>130^\circ\text{C}$). Ceci serait attribué à la difficulté de former des palladacycles à huit chaînons relativement rares. D'ailleurs, les publications consacrées aux carbopalladacycles à huit chaînons sont quasi inexistantes.

III.3.2. A partir du substrat portant un benzyléther

L'alcool benzylique **55** issu de la synthèse du substrat **64** (cf. Schéma 183 p149) nous a semblé particulièrement intéressant pour développer une nouvelle réaction domino. En effet, en introduisant le même type de chaîne sur l'alcool benzylique, nous pourrions envisager une nouvelle cascade réactionnelle palladocatalysée et intramoléculaire : cyclocarbopalladations 6-*exo*-dig/5-*exo*-dig/activation $C(sp^3)\text{-H}$ (Schéma 189).

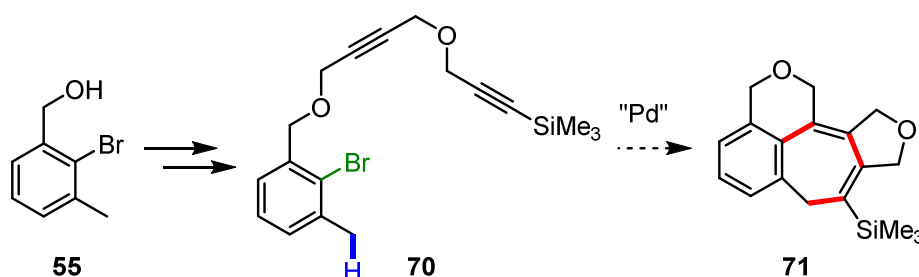


Schéma 189. Réaction domino envisagée à partir du substrat **70**

• Préparation du substrat benzylique

L'alcool benzylique **55** est tout d'abord synthétisé avec 84% de rendement sur deux étapes à partir de l'acide 2-bromo-3-méthylbenzoïque (Schéma 190).

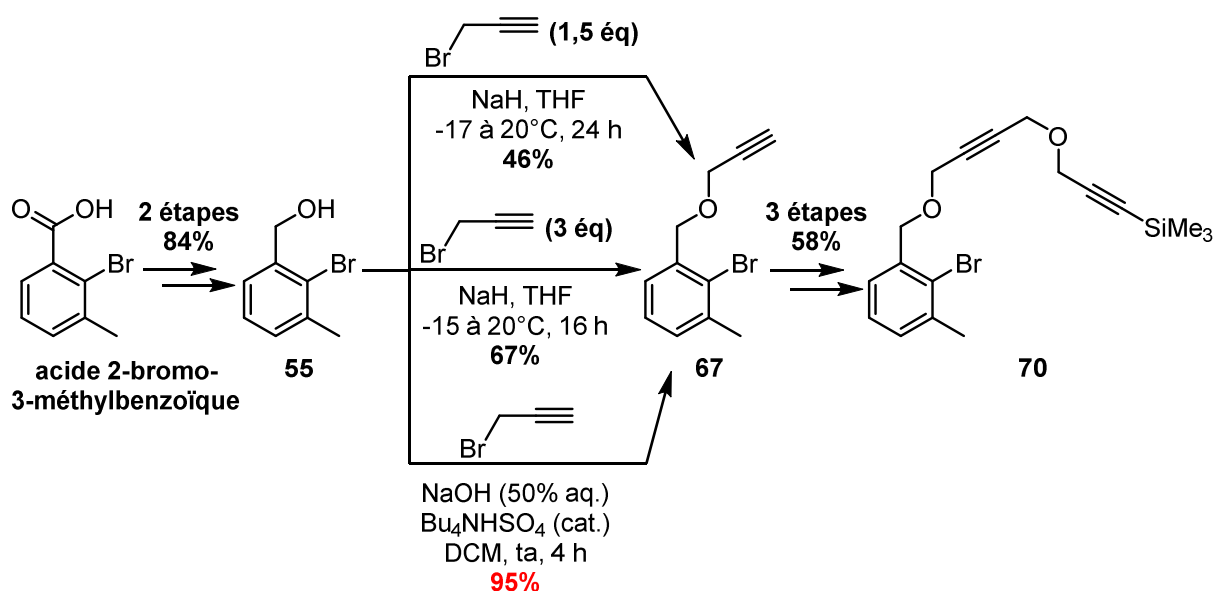


Schéma 190. Synthèse du substrat benzylique **70**

La synthèse de la chaîne linéaire du substrat benzylique **70** est ensuite initiée par une étherification de Williamson en présence de bromure propargylique et à l'aide d'une base forte, l'hydruure de sodium (NaH).

En utilisant 1,5 équivalents de bromure propargylique, l'éther propargylique **67** est obtenu avec 46% de rendement. Lorsque trois équivalents sont introduits, le rendement augmente d'une vingtaine de pourcents mais reste encore modéré (67%). Un dernier essai est alors effectué par transfert de phase en présence d'un catalyseur. Le composé **67** est alors formé avec plus de 95% de rendement. Les trois dernières étapes de la synthèse suivent ensuite les mêmes protocoles que ceux indiqués précédemment (cf. Schéma 166 p137). Ainsi, le substrat **70** est synthétisé en six étapes avec 46% de rendement global.

• Réaction palladocatalysée à partir du substrat **70**

La cascade réactionnelle cyclocarbopalladations 6-*exo*-dig/5-*exo*-dig/activation C(sp³)-H est alors testée à partir du substrat **70**. Etant donné la similarité entre les structures des substrats **70** et **51**, les premières conditions utilisées correspondent à l'utilisation de diacétate de palladium (II), de triphénylphosphite et de carbonate de césium dans le 1,4-dioxane (Schéma 191). Le milieu réactionnel est chauffé sous irradiation micro-ondes jusqu'à l'arrêt de la consommation du produit de départ. La plaque CCM du brut réactionnel montre une multitude de nouveaux produits. D'autres conditions sont alors directement expérimentées.

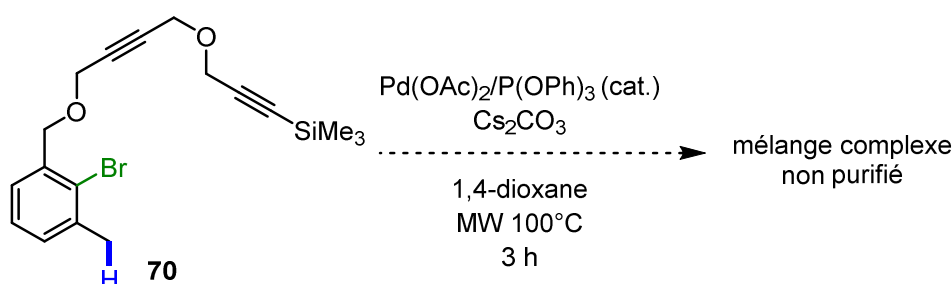


Schéma 191. Première tentative de réaction domino à partir du substrat **70**

Lors du deuxième essai, la source de palladium est remplacée par le tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0). Les autres réactifs restent inchangés. Le milieu est chauffé sous irradiation micro-ondes à 100°C pendant 1 heure avec une quasi-totale disparition du produit de départ. Malgré la présence d'une dizaine de tâches sur plaque CCM, une purification est effectuée afin de comprendre les phénomènes induits par le chauffage. Après avoir analysé les différentes fractions collectées, deux produits sont identifiés (Schéma 192).

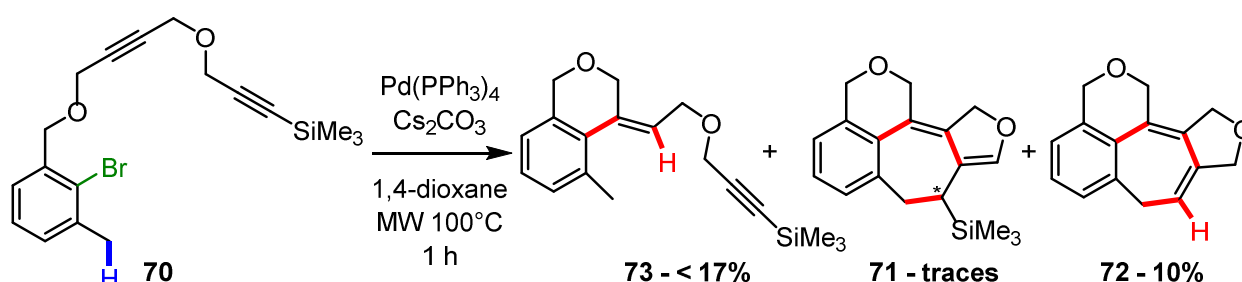


Schéma 192. Produits identifiés à l'issue d'une première purification

L'un d'eux semble être le produit cyclisé désiré mais désilylé (composé **72**). Moins de 10% de rendement (3 mg) sont obtenus pour ce composé. Un autre produit apparemment majoritaire semble issu d'une unique cyclocarbopalladation 6-*exo*-dig suivie de la réduction du palladium vinylique. Moins de 17% (7 mg) de rendement sont obtenus pour le composé **73**. Un dernier produit isolé semble correspondre au composé cyclisé silylé **71**. L'unique analyse RMN ¹H montre au moins un singulet très déblindé pouvant

révéler une isomérisation d'une des doubles liaisons du cycloheptatriène, générant ainsi un nouveau centre stéréogène. La molécule ne comporterait plus le motif « tétrahydrofurane » mais « dihydrofurane ». Cependant, la qualité très médiocre du spectre RMN ^1H n'a pas permis la caractérisation complète du composé et la confirmation de la structure. Une analyse de masse permet de compléter les informations structurales.

Le premier cycle à sept atomes de carbone issu de la cascade réactionnelle 6-*exo*-dig/5-*exo*-dig/activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ a été obtenu (composé **72**). Trois nouvelles liaisons carbone-carbone ont été formées en une seule étape ainsi qu'une liaison carbone-hydrogène.

A partir de ces premières découvertes, différentes conditions réactionnelles ont été testées. Pour plus de clarté, les vingt-cinq tentatives d'optimisation sont exposées en fonction du paramètre modifié. Les observations sont réalisées à partir de la plaque CCM, du spectre RMN ^1H et de la GCMS du brut réactionnel. Notons que le produit de départ n'est pas identifiable en GCMS et que les spectres RMN ^1H des bruts réactionnels sont interprétés qualitativement. De ce fait, aucun rendement autre que le rendement des produits isolés ne peut être établi.

Les tentatives d'optimisations suivantes sont classées selon l'influence du ligand, de la source de palladium, du solvant, de la température, de la base, du type et du temps de chauffage. Notons que des lignes de tableaux (entrées) sont retrouvées dans différents tableaux afin de comparer l'effet des différents paramètres qui les composent.

➤ Effet du ligand

Pour observer l'influence des ligands du palladium sur la réaction, les expérimentations sont réalisées dans le 1,4-dioxane, en présence de diacétate de palladium (II) et de carbonate de césium (*Tableau 22*). Ces deux réactifs sont couramment utilisés dans les cyclocarbopalladations et activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$. Quatre ligands de différentes familles ont été choisis : un phosphite ($\text{P}(\text{OPh})_3$), ligand π accepteur, une phosphine (PPh_3), ligand σ donneur, une diphosphine (dppp), ligand bidenté chélatant et une biarylmonophosphine encombrée (Xphos) (*Figure 26*).

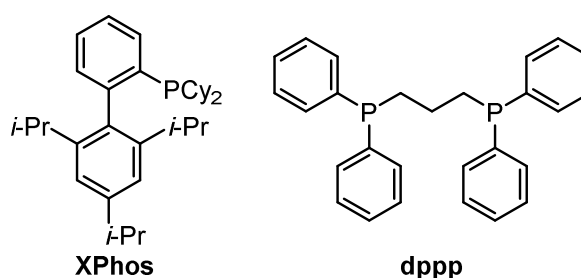


Figure 26. Ligands

Bien que beaucoup d'exemples d'activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ soient effectués à très haute température ($>130^\circ\text{C}$), nos essais montrent déjà une très grande réactivité ou fragilité du produit de départ à 100°C . En effet, plus aucune trace de substrat **70** n'est retrouvée après 1 heure de chauffage lors de l'utilisation de la triphénylphosphine ou du 1,3-bis(diphénylphosphino)propane (dppp) (*Tableau 22, entrées 2 et 4*). Finalement, ces quatre essais aboutissent principalement à des mélanges très complexes de divers produits avec seulement des traces des trois composés **71**, **72** et **73**.

Conditions fixes: Pd(OAc) ₂ (0.1 éq)/L (0.2 éq), Cs ₂ CO ₃ (1,4 éq), 1,4-dioxane (0,08 M), MW 100°C			
entrée	ligand	durée	observations sur CCM, RMN ¹ H et GCMS du brut réactionnel
1	P(OPh) ₃	4 x 30 min + 1 x 1 h	mélange complexe, traces de composé secondaire 73
2	PPh ₃	2 x 30 min	mélange complexe, traces de composé secondaire 73
3	Xphos	1 h	composé 70 majoritaire , traces de composé secondaire 73
4	dppp	1 h	mélange complexe, traces de: - composé silylé 71 - composé désilylé 72 - produit secondaire 73

Tableau 22. Effet des ligands du palladium sur la réaction domino

➤ Effet du palladium

Dans cette section, quatre types de palladium sont utilisés (Tableau 23).

Conditions fixes: Pd ⁽⁰⁾ ou Pd ^(III) (0.1 éq)/L (0.2 éq), Cs ₂ CO ₃ (1,4 éq), 1,4-dioxane (0,08 M), MW 100°C			
entrée	Pd ⁽⁰⁾	durée	observations sur CCM, RMN ¹ H et GCMS
4	Pd(OAc) ₂ /dppp	1 h	brut réactionnel : mélange complexe, traces de - composé silylé 71 - composé désilylé 72 - produit secondaire 73
5	PdI ₂ /dppp	1 h + 2 h	brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de - composé silylé 71 - composé secondaire 73
6	cat. d'Herrmann-Beller	2 x 30 min	brut réactionnel : traces de composé secondaire 73
7	Pd(PPh ₃) ₄	2 x 30 min	après purification : - produit de départ 70 - 9% - composé silylé 71 - traces - composé désilylé 72 - 10% - produit secondaire 73 - 17%

Tableau 23. Effet du type de palladium

Le diacétate de palladium (II) associé au dppp et le tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0) sont les sources de palladium les plus fréquemment utilisées dans ce type de réaction. Ces complexes palladés conduisent à une consommation ou une dégradation totale du produit de départ après 1 heure de chauffage à 100°C (*Tableau 23, entrées 4 et 7*). Un mélange complexe de produits est obtenu avec notamment les trois produits **71**, **72** et **73** à l'état de traces.

L'iodure de palladium (II) a été utilisé par erreur, pensant qu'associé à un ligand comme dppp, il formait un complexe de palladium (0). Dans la littérature, plusieurs exemples montrent que l'iodure de palladium associé ou pas à d'autres ligands comme dppp donnent de meilleurs rendements lors de certaines cyclisations, ceci étant justifié par une plus grande aptitude des ions iodures à agir en tant que groupe partant.¹⁹⁷ Bien qu'il soit reconnu que le diacétate de palladium associé au dppp forme un complexe de palladium (0), il n'en est pas de même pour l'iodure de palladium (II).¹⁹⁸ D'ailleurs, employé dans la réaction palladocatalysée, ce complexe palladé n'aboutit qu'à des traces des composés silylé **71** et secondaire **73** (*Tableau 23, entrée 5*). Les principales observations de cet essai sont la présence de produit de départ **70** restant largement majoritaire ainsi que beaucoup de dégradation.

Enfin, le catalyseur d'Herrmann-Beller (*Figure 27*) présente une très grande stabilité thermique à l'état solide. Il peut supporter de très hautes températures, aucune décomposition n'est observée avant 250°C.¹⁹⁹ Dans la littérature, de nombreux exemples d'activation C-H employant ce complexe palladé ont été reportés.²⁰⁰ Ici, des traces de composé secondaire **73** ont été observées, la seule autre tâche importante correspond à de la décomposition sur la ligne de base (*Tableau 23, entrée 6*).

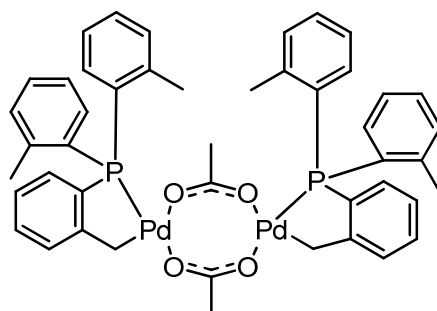


Figure 27. Catalyseur d'Herrmann-Beller

Finalement, les complexes palladés les plus courants, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppp}$, semblent les plus prometteurs. C'est avec ces deux derniers palladiums que les essais d'optimisation sont poursuivis.

➤ Effet du solvant

L'effet de cinq solvants a ensuite été examiné en utilisant le tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0) (*Tableau 24*).

¹⁹⁷ (a) Aziz, J.; Frison, G.; Le Menez, P.; Brion, J.-D.; Hamze, A.; Alami, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 3425–3436. (b) Gabriele, B.; Salerno, G.; Fazio, A.; Pittelli, R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6251–6259.

¹⁹⁸ (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A. *Organometallics* **2001**, 20, 3241–3249. (b) Abukari, M. A.; Suzuki, T.; Kita, M. *Polyhedron* **2013**, 52, 364–369.

¹⁹⁹ Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Reisinger, C.-P.; Riermeier, T. H.; Öfele, K.; Beller, M. *Chem. - A Eur. J.* **1997**, 3, 1357–1364.

²⁰⁰ Kapdi, A. R.; Karbelkar, A.; Naik, M.; Pednekar, S.; Fischer, C.; Schulzke, C.; Tromp, M. *RSC Adv.* **2013**, 3, 20905–20912.

Conditions fixes: Pd(PPh ₃) ₄ , Cs ₂ CO ₃ (1,4 éq), solvant (0,08 M) , MW 100°C			
entrée	solvant	durée	observations sur CCM, RMN ¹ H et GCMS
après purification :			
7	1,4-dioxane	2 x 30 min	- produit de départ 70 - 9% - composé silylé 71 - traces - composé désilylé 72 - 10% - produit secondaire 73 - 17%
après purification :			
8	toluène	2 x 1 h	produit de départ 70 majoritaire (54%) - composé silylé 71 - <9% - composé désilylé 72 - <13%
du brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de			
9	DMF	1 h	- composé désilylé 72 - produit secondaire 73
du brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de			
10	CH ₂ Cl ₂	1 h	- composé silylé 71 - composé désilylé 72
du brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de			
11	CH ₃ CN	1 h	- composé silylé 71 - composé désilylé 72 - produit secondaire 73

Tableau 24. Effet du solvant en utilisant le tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0)

Dans le *N,N*-diméthylformamide (DMF), le dichlorométhane (CH₂Cl₂) et l'acétonitrile (CH₃CN), le produit de départ **70** est largement majoritaire, des traces des trois produits **71**, **72**, et **73** sont observées (Tableau 24, entrées 9, 10 et 11).

Lorsque le toluène est utilisé (Tableau 24, entrée 8), le produit de départ **70** n'est plus consommé après 1 heure de chauffage. Bien que ce dernier paraisse majoritaire sur plaque CCM, les produits silylé **71** et désilylé **72** sont bien visibles et la plaque CCM est relativement propre. Une purification sur colonne est donc entreprise: 54% du produit de départ **70** sont retrouvés et les deux autres produits silylé **71** et désilylé **72** sont isolés avec respectivement moins de 9% et 13% de rendement, en mélange avec d'autres produits secondaires.

Le toluène et le 1,4-dioxane semblent être les deux solvants les plus favorables avec une légère préférence pour le toluène, induisant moins de produits secondaires. De plus, contrairement au 1,4-dioxane, il reste 54% de produit de départ après 2 heures de réactions. Ceci nous laisse espérer une conversion plus élevée du substrat **70**.

L'effet du toluène a donc été étudié en utilisant le diacétate de palladium (II) associé au ligand dppp (Tableau 25).

Conditions fixes: Pd(OAc) ₂ (0.1 éq)/dppp (0.2 éq), Cs ₂ CO ₃ (1,4 éq), solvant (0,08 M), MW 100°C			
entrée	solvant	durée	observations sur CCM, RMN ¹ H et GCMS du brut réactionnel
4	1,4-dioxane	1 h	mélange complexe, traces de:
			- composé silylé 71 - composé désilylé 72 - produit secondaire 73
12	toluène	2 h	mélange complexe, traces de:
			- produit de départ 70 - composé silylé 71 - produit secondaire 73

Tableau 25. Effet du toluène en utilisant le diacétate de palladium associé au ligand dppp

Finalement, le toluène ne permet pas d'améliorer les résultats de la cascade dans ces conditions (Tableau 25, entrée 12). Quel que soit le solvant, 1,4-dioxane ou toluène, il n'y a quasiment plus de produit de départ et les produits désirés **71** et/ou **72** sont à l'état de traces. Pour toutes les variations de paramètres ci-après, le tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0) sera l'unique source de palladium utilisée.

➤ Effet des températures

Afin de ne pas réduire le champ des possibilités, le toluène et le 1,4-dioxane sont choisis pour réaliser des tests de température. Pour chacun d'eux, trois températures ont été testées (Tableaux 26 et 27).

Conditions fixes: Pd(PPh ₃) ₄ , Cs ₂ CO ₃ (1,4 éq), 1,4-dioxane (0,08 M), MW T (°C)			
entrée	température	durée	observations sur CCM, RMN ¹ H et GCMS
7	100°C	2 x 30 min	après purification :
			- produit de départ 70 - 9% - composé silylé 71 - traces - composé désilylé 72 - 10% - produit secondaire 73 - 17%
13	130°C	2 x 30 min	du brut réactionnel : mélange complexe, traces de
			- composé silylé 71 - composé désilylé 72 - produit secondaire 73
14	85°C	3 h	du brut réactionnel : produit de départ majoritaire, traces de
			- composé silylé 71 - composé désilylé 72 - produit secondaire 73

Tableau 26. Effet des températures dans le 1,4-dioxane

A 130°C dans le 1,4-dioxane (*Tableau 26, entrée 13*), le composé silylé **71** ressort majoritaire sur le spectre RMN ^1H et en GCMS par rapport aux autres produits connus. Cependant, seules des traces sont observées. A 85°C, toujours dans le 1,4-dioxane, après 3 heures de chauffage, le produit de départ **70** est largement majoritaire et les trois produits **71**, **72** et **73** semblent être présents dans le milieu en quantités équivalentes (*Tableau 26, entrée 14*).

En plus de l'effet des températures, l'influence du chauffage en thermique ou sous irradiation micro-ondes a été étudiée dans le toluène (*Tableau 27*).

Conditions fixes: Pd(PPh ₃) ₄ , Cs ₂ CO ₃ (1,4 éq), toluène (0,08 M), T (°C)			
entrée	température	durée	observations sur CCM, RMN ^1H et GCMS
15	Δ 100°C	8 h	du brut réactionnel : beaucoup de dégradation, traces de - composé silylé 71 - composé désilylé 72 - produit secondaire 73
8	MW 100°C	2 x 1 h	après purification : produit de départ 70 majoritaire (54%) - composé silylé 71 - <9% - composé désilylé 72 - <13%
16	MW 130°C	2 h	du brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de - composé silylé 71 - composé désilylé 72
17	MW 85°C	12 h	du brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de - composé silylé 71 - composé désilylé 72
18	Δ 85°C	12 h	du brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire (CCM) , traces de: - composé silylé 71 - composé désilylé 72

Tableau 27. Effet des températures et du type de chauffage dans le toluène

Que le milieu réactionnel soit chauffé sous irradiation micro-ondes à 100°C ou 130°C pendant 2 heures ou encore à 85°C pendant 12 heures, le produit de départ **70** paraît toujours majoritaire (*Tableau 27, entrées 8, 16 et 17*). Quelle que soit la température, les conditions réactionnelles choisies ne permettent pas une grande réactivité du milieu mais dégradent probablement moins les produits.

En thermique, à 85°C et 100°C (*Tableau 27, entrées 15 et 18*), les deux réactions montrent une tâche bien présente sur plaque CCM, correspondant à première vue au produit de départ **70**. Cependant, à 100°C, ce dernier n'est pas retrouvé sur le spectre RMN ^1H du brut réactionnel. Ceci nous pousse à croire qu'un

autre produit se forme avec le même rapport frontal que le produit de départ. Cette remarque est valable principalement en thermique car sous irradiation micro-ondes, les plaques CCM correspondent généralement au spectre RMN ^1H du brut réactionnel, du moins pour le produit de départ.

Finalement, le chauffage en thermique semble dégrader beaucoup plus le milieu réactionnel que sous irradiation micro-ondes. Les paramètres de choix pour la suite de l'optimisation sont donc : un chauffage à 100°C sous irradiation micro-ondes.

➤ Effet des bases

Un des paramètres importants de cette cascade réactionnelle est la base. Son influence a été principalement étudiée dans le toluène. L'effet de quatre bases aussi bien organiques qu'inorganiques a été examiné (Tableau 28).

Conditions fixes: Pd(PPh ₃) ₄ , base (1.4 éq) , toluène (0,08 M), MW 100°C, 2 h		
entrée	base	observations sur CCM, RMN ^1H et GCMS
après purification :		
8	Cs ₂ CO ₃	• produit de départ 70 majoritaire (54%) • composé silylé 71 - <9% • composé désilylé 72 - <13%
19	K ₂ CO ₃	brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de • composé silylé 71 • composé désilylé 72
20	CsOPiv	brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire, aucune trace de produits connus , présence d'un autre produit inconnu
21	<i>i</i> -Pr ₂ NEt (Hünig)	brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de • composé silylé 71 • composé désilylé 72

Tableau 28. Influence de la base dans le toluène

La base de Hünig, le carbonate de césium et de potassium donnent des résultats relativement similaires : le produit de départ reste majoritaire et des traces des deux produits désirés **71** et **72** sont observées (Tableau 28, entrées 8, 19 et 21). Zhu, Fagnou, Larock et d'autres ont aussi souvent utilisé le pivalate de césium dans les activations C(sp³)-H.²⁰¹ Malheureusement, ici, le produit de départ n'a été que très peu consommé, aucun produit connu n'a été observé, une nouvelle tâche est visible mais reste très minoritaire (Tableau 28, entrée 20). Pour l'ensemble de ces quatre essais dans le toluène et en présence de

²⁰¹ (a) Huang, Q.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7235–7238. (b) Rousseaux, S.; Gorelsky, S. I.; Chung, B. K. W.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10692–10705. (c) Piou, T.; Bunescu, A.; Wang, Q.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, 52, 12385–12389.

tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0), on peut remarquer l'absence du produit secondaire **73**.

La base de Hünig est testée aussi comme solvant, à plus haute température, à 130°C (*Tableau 29, entrée 22*). Bien que la plaque CCM soit très propre avec une tâche principale représentant le produit silylé **71** et une deuxième minoritaire correspondant au produit désilylé **72**, moins de 7% du composé silylé ont été isolés après purification sur colonne de silice.

Conditions fixes: Pd(PPh ₃) ₄ , base (ég)/solvant , MW 130°C, 2 h		
entrée	base/solvant	observations sur CCM, RMN ¹ H et GCMS
16	Cs ₂ CO ₃ (1,4 ég)/ toluène (0,08 M)	du brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de - composé silylé 71 - composé désilylé 72
22	<i>i</i> -Pr ₂ NEt (Hünig, 0,08 M)	très belle CCM, après purification : - composé silylé 71 - 7% - traces de composé désilylé 72

Tableau 29. Effet de la base de Hünig en tant que solvant

Par ailleurs, l'effet de la base de Hünig est évalué dans le 1,4-dioxane. Le produit de départ reste majoritaire après 2 heures de chauffage à 100°C (*Tableau 30, entrée 23*).

Conditions fixes: Pd(PPh ₃) ₄ , base (1.4 ég) , 1,4-dioxane (0,08 M), MW 100°C			
entrée	base	durée	observations sur CCM, RMN ¹ H et GCMS
7	Cs ₂ CO ₃	2 x 30 min	après purification : - produit de départ 70 - 9% - composé silylé 71 - traces - composé désilylé 72 - 10% - produit secondaire 73 - 17%
23	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	2 h	brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de - composé silylé 71 - composé désilylé 72 - produit secondaire 73

Tableau 30. Effet de la base de Hünig dans le 1,4-dioxane

➤ Effet du temps de chauffage

Un essai supplémentaire est réalisé pour vérifier l'évolution de la consommation du produit de départ sur une longue durée (*Tableau 31, entrée 24*). Très peu de changements sont observés entre un essai de 2

heures et un autre de 6 heures.

Conditions fixes: Pd(PPh ₃) ₄ , Cs ₂ CO ₃ (1,4 éq), toluène (0,08 M), MW 100°C, durée		
entrée	durée	observations sur CCM, RMN ¹ H et GCMS
après purification :		
8	2 x 1 h	• produit de départ 70 majoritaire (54%) • composé silylé 71 - <9% • composé désilylé 72 - <13%
24	6 h	brut réactionnel : produit de départ 70 majoritaire , traces de • composé silylé 71 • composé désilylé 72

Tableau 31. Effet du temps de chauffage

Finalement, des conditions similaires à celles de Zhu²⁰² récemment publiées ont été expérimentées: Pd(OAc)₂ (0.1 éq)/dppp (0.2 éq), K₂CO₃ (1,3 éq), mésitylène, MW 140°C, 1,5 h. Seules des traces de produit silylé **71** et de produit de départ **70** sont observées sur plaque CCM, spectre RMN ¹H et GCMS.

En conclusion, aucune de ces tentatives d'optimisation n'a permis de trouver les conditions optimales pour la cascade réactionnelle palladocatalysée cyclocarbopalladations 6-*exo*-dig/5-*exo*-dig/activation C(sp³)-H.

La caractérisation RMN du polycycle désilylé **72** apporte toutefois la preuve de formation du cycle à sept atomes de carbone condensé à trois autres cycles à partir d'un substrat relativement simple. Un défaut de conception du substrat peut être à l'origine des très faibles rendements, dans le sens où la géométrie des intermédiaires palladés formés pendant la cascade réactionnelle ne serait pas favorable à l'une des trois réactions et particulièrement à la deuxième cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig et l'activation C(sp³)-H.

Aussi, très récemment, Baudoin *et al.* ont publié une méthodologie pour former des allènes sur un substrat très similaire au produit de départ **70** (Schéma 193).²⁰³

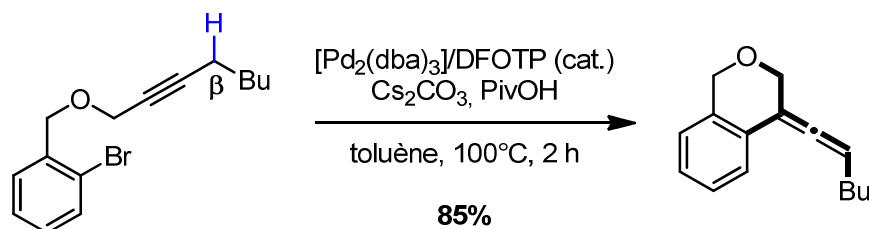


Schéma 193. Formation intramoléculaire et palladocatalysée d'un allène

La réaction palladocatalysée est intramoléculaire et implique un simple bromure d'aryle. Les conditions réactionnelles de la formation de l'allène sont relativement similaires à l'entrée 12 du tableau 25

²⁰² Piou, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2012**, 51, 11561–11565.

²⁰³ Nella, N.; Parker, E.; Hitce, J.; Larini, P.; Jazzar, R.; Baudoin, O. *Chem. - Eur. J.* **2014**, 20, 13272–13278.

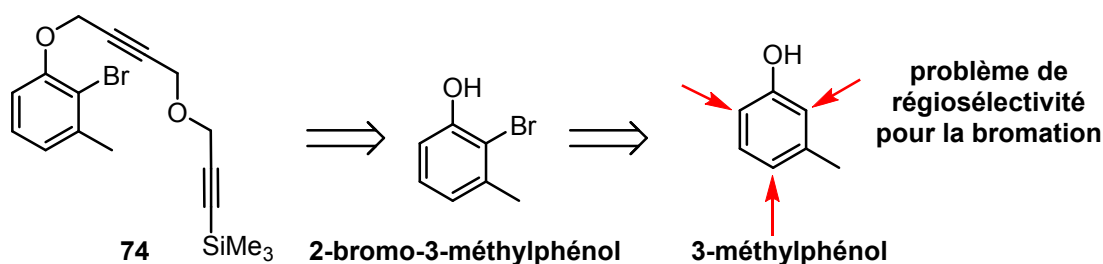
(p161). Pour le mécanisme, la présence d'un proton se trouvant en position β du palladium à l'issue de la cyclocarbopalladation 6-*exo*-dig a toute son importance, ce qui est le cas sur notre substrat. Cette réaction parasite pourrait avoir lieu lors de notre réaction palladocatalysée, ce qui empêcherait les deux autres cyclisations. Cependant, aucun produit allénique n'a été identifié lors des différentes purifications.

D'après les résultats relativement encourageants des précédentes cascades cyclocarbopalladations 5-*exo*-dig/5-*exo*-dig/activation C(sp² ou sp³)-H, il semblerait que la structure carbonnée ou hétérocyclique du cycle formé lors de la première cyclocarbopalladation ait toute son importance pour le bon déroulement des réactions suivantes. Nous verrons aussi dans la prochaine section que la taille du cycle formé à l'issue de la première cyclocarbopalladation (5 ou 6-*exo*-dig) influe sur la facilité de réalisation de la cascade réactionnelle. C'est pourquoi d'autres substrats sont élaborés dans la section ci-après (III.3.3).

III.3.3. Substrats portant un phényléther ou un naphtyléther

Pour un accès plus aisé et plus rapide aux cascades palladocatalysées, deux autres types de substrat ont été proposés : les substrats **74** et **82** (Schéma 194). Cependant, le composé **74** ne peut être synthétisé qu'à partir du 3-méthylphénol dont la bromation poserait des problèmes de régiosélectivité. Afin de contourner partiellement cette difficulté, le composé **79** possédant un méthyle sur une des positions ortho du phénol a été imaginé.

a. Substrat imaginé mais non retenu



b. Deux autres types de substrat retenus

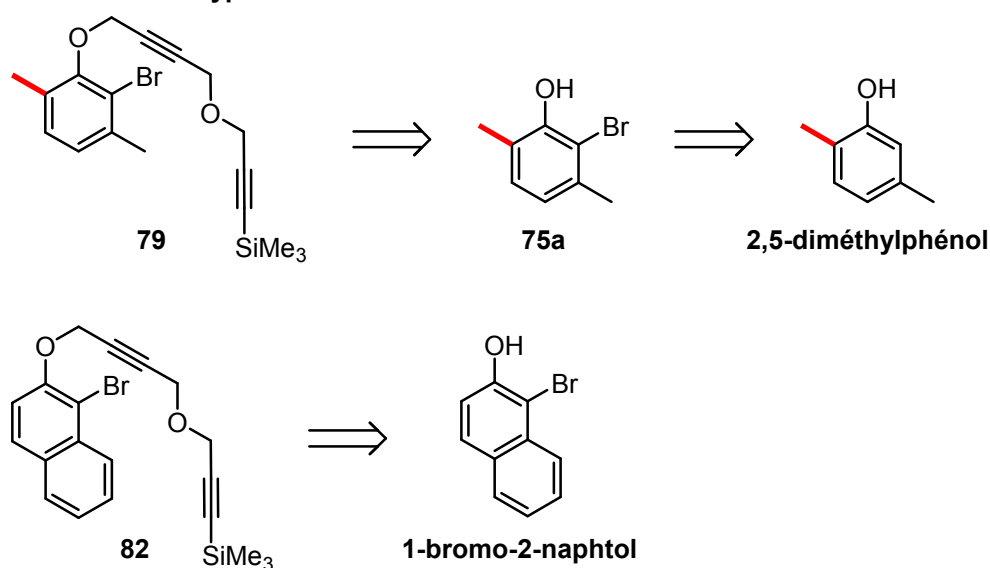


Schéma 194. Autres substrats envisagés pour la formation des cycloheptanoïdes

• Préparation du substrat **79** portant un phényléther

La synthèse du substrat **79** possède moitié moins d'étapes que le substrat **64**. Le composé **79** est préparé en cinq étapes à partir du 2,5-diméthylphénol commercial avec un rendement global de 14% (Schéma 195). Ce dernier est relativement faible en raison de problèmes de régiosélectivité intervenant dès la première étape de bromation. En effet, bien que deux références aient été publiées dans deux journaux renommés,²⁰⁴ nous n'avons pu reproduire les rendements présentés. De plus, plusieurs erreurs ont été retrouvées dans l'un des deux protocoles expérimentaux et dans les analyses. Après confrontation de nos résultats avec la littérature, il paraît difficile d'éviter la bromation très favorisée en para du groupement -OH (composés **75b** et **75c**).

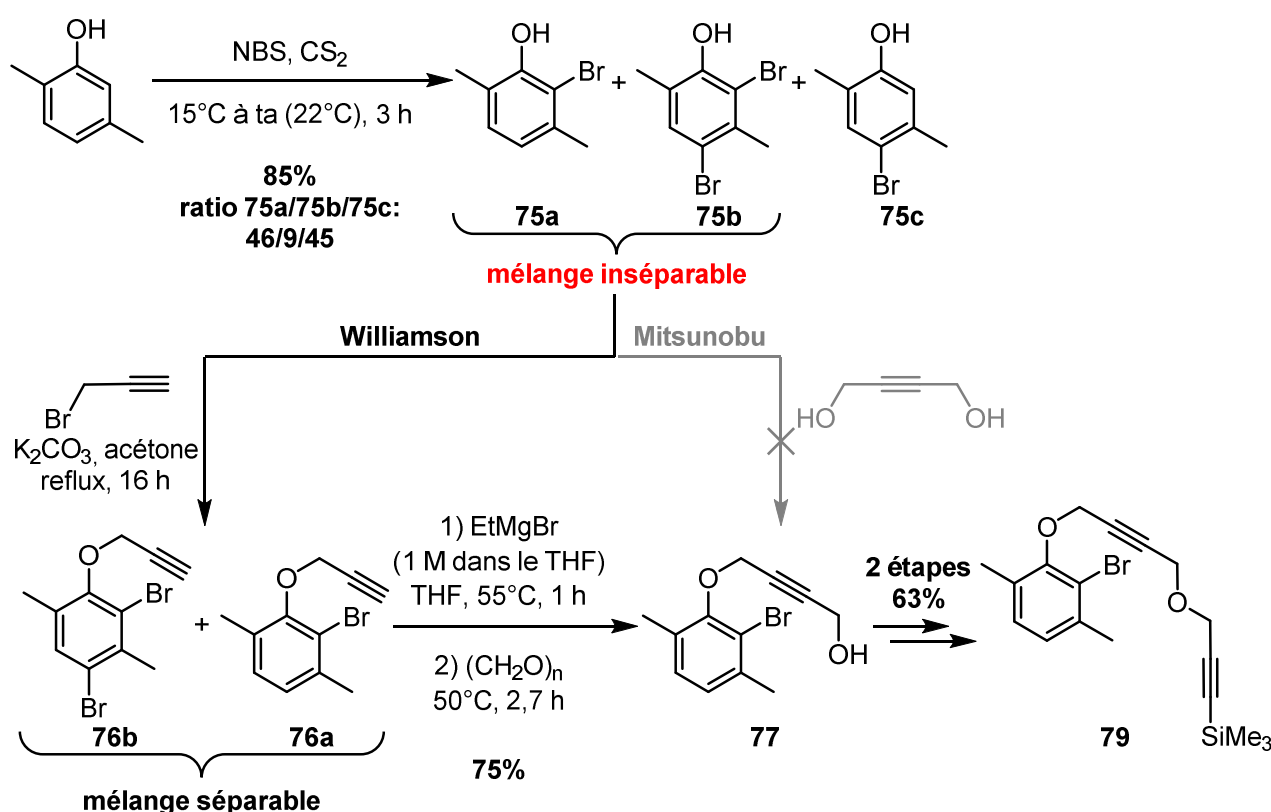


Schéma 195. Préparation du substrat **79**

Une des difficultés supplémentaires est la séparation du produit **75a** bromé en ortho et du produit **75b** dibromé en ortho et para. La chromatographie sur gel de silice n'a pas rendu possible la séparation des deux produits. Le mélange des produits **75a** et **75b** (ratio **75a/75b** 83:17) est donc engagé tel quel dans l'étape suivante de réaction de Williamson. Le produit **76a** est obtenu avec 79% de rendement, calculé par rapport à la quantité de composé **75a** engagé. L'alcool propargylique **77** est ensuite formé avec 75% de rendement. Plus tôt, la préparation du composé **77** avait été tentée à partir du 2-butyne-1,4-diol, par une réaction de Mitsunobu. Des traces d'un autre produit que l'on suppose être le dimère 1,4-bis(2-bromo-3,6-diméthylphénoxy)but-2-yne avaient été le seul résultat concret de cette réaction. La synthèse du substrat

²⁰⁴ (a) Wang, Y.; Stretton, A. D.; McConnell, M. C.; Wood, P. A.; Parsons, S.; Henry, J. B.; Mount, A. R.; Galow, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13193–13200. (b) Velder, J.; Robert, T.; Weidner, I.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1309–1315.

79 s'achève finalement par une seconde réaction de Williamson et une silylation de l'alcyne avec 63% de rendement sur deux étapes.

• **Préparation du substrat portant un naphtyléther**

Parallèlement à cette synthèse, la préparation du substrat **82** est effectuée à partir du 1-bromo-2-naphtol (*Schéma 196*). Notre volonté d'atteindre les substrats le plus facilement et rapidement possible nous a menés dans un premier temps à utiliser le 4-bromo-2-butynol dans une réaction de Mitsunobu et le 1,4-dichloro-2-butynol dans une réaction de Williamson.

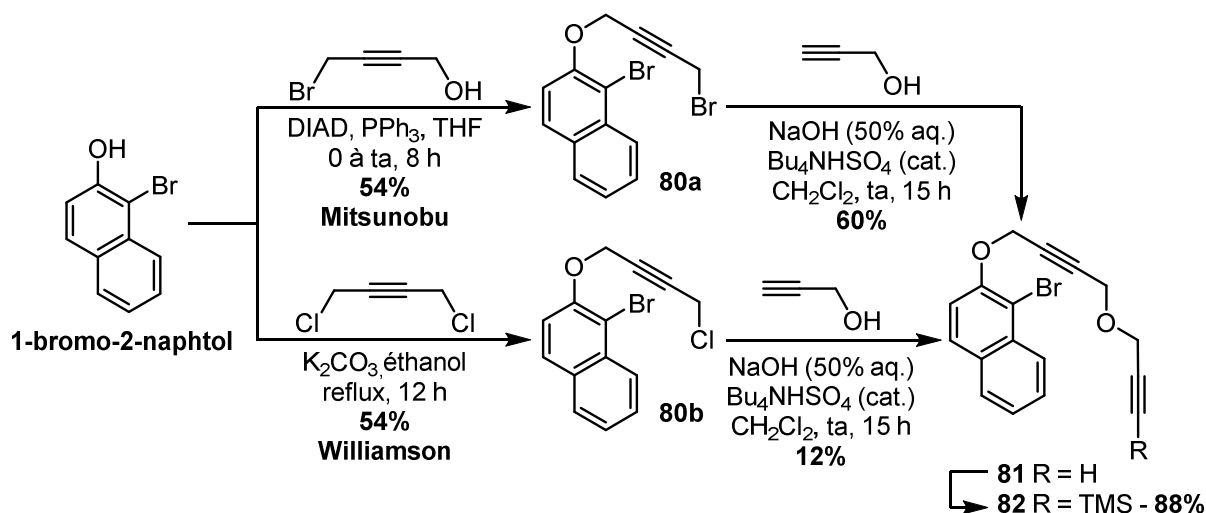


Schéma 196. Préparation du substrat **82**

Lors de la réaction de Mitsunobu, le 1-bromo-2-naphtol réagit avec le 4-bromo-2-butynol en présence de DIAD (diisopropyl azodicarboxylate) et de la triphénylphosphine dans le THF. Seulement 54% de produit **80a** sont obtenus (*Schéma 196 et 197*).

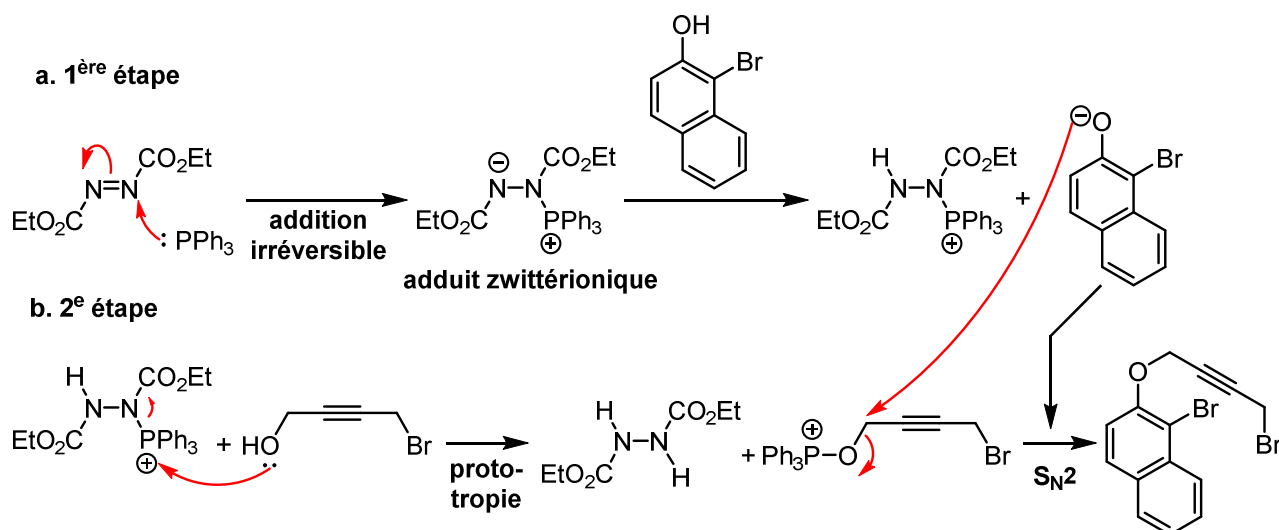


Schéma 197. Mécanisme de la réaction de Mitsunobu

La réaction de Williamson à partir du 1-bromo-2-naphtol est tentée en présence du 1,4-dichloro-2-butynol et de carbonate de potassium dans l'éthanol (*Schéma 196*). Le produit désiré **80b** est aussi obtenu

avec un rendement moyen de 54%. Les composés **80a** et **80b** sont ensuite engagés séparément dans une réaction de Williamson biphasique. Seulement 12% de produit **81** sont obtenus à partir substrat chloré **80b**. Différentes analyses de masses et RMN ont permis de mettre en évidence la formation de trois produits secondaires : l'ényn **83**, le 1-bromo-2-naphtol et le dimère **84** (Schéma 198). Les produits des autres fractions collectées n'ont pu être déterminés.

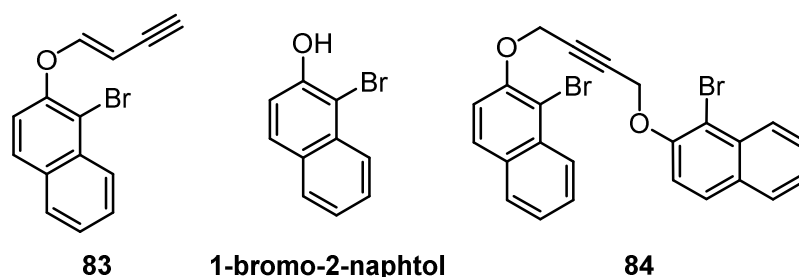
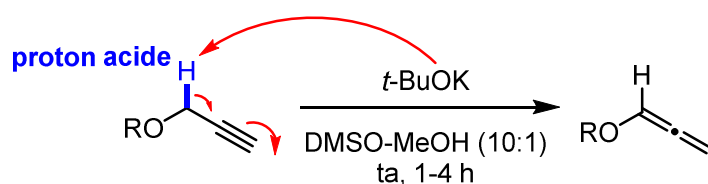


Schéma 198. Produits secondaires de la réaction de Williamson biphasique à partir du composé **80b**

Dans la littérature, il est mentionné que la déprotection du 1-naphtyléther propargylique peut être induite par le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ).²⁰⁵ Une des autres méthodes de déprotection des éthers propargyliques est l'utilisation de *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK) pour former un allène par isomérisation (Schéma 199). Un clivage oxydant est ensuite réalisé par une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium (OsO_4)/*N*-méthylmorpholine *N*-oxyde (NMO), permettant ainsi la formation de l'alcool correspondant.²⁰⁶

a. Formation d'un allène



b. Clivage oxydant

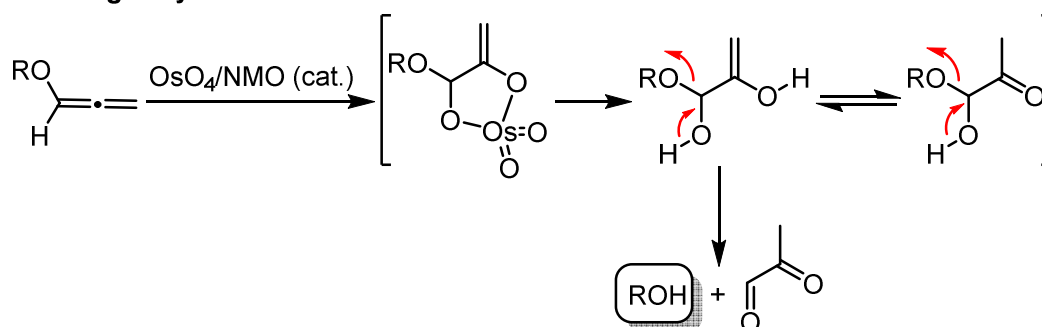


Schéma 199. Isomérisation du motif propargylique suivi d'un clivage oxydant

L'isomérisation du motif propargylique en allène est une méthode très ancienne.²⁰⁷ La prototropie est d'autant plus favorisée lorsque les alcynes portent un groupement électro-attracteur en position

²⁰⁵ Crich, D.; Wu, B. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4879–4882.

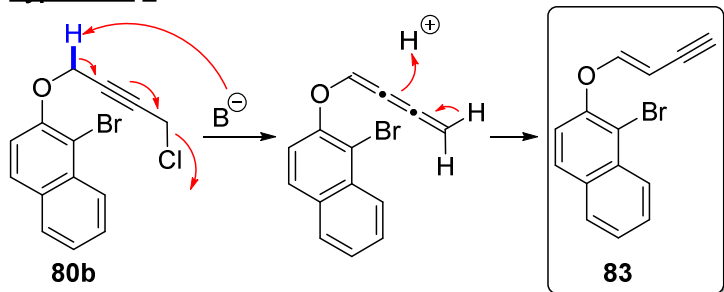
²⁰⁶ Mereyala, H. B.; Gurralla, S. R.; Mohan, S. K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11331–11342.

²⁰⁷ (a) Jacobs, T. L.; Akawie, R.; Cooper, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1273–1276. (b) (1) Moghaddam, F. M.; Emami, R. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 4073–4077.

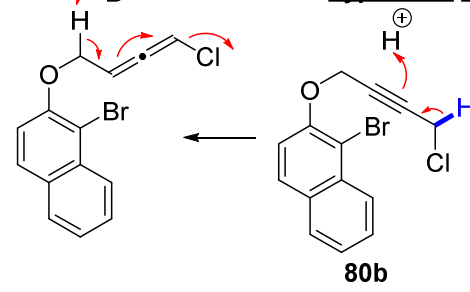
propargylique. C'est pourquoi la formation des trois composés isolés semble très probable. Différents mécanismes sont proposés ci-après (Schéma 200).

a. Formation du composé **83**

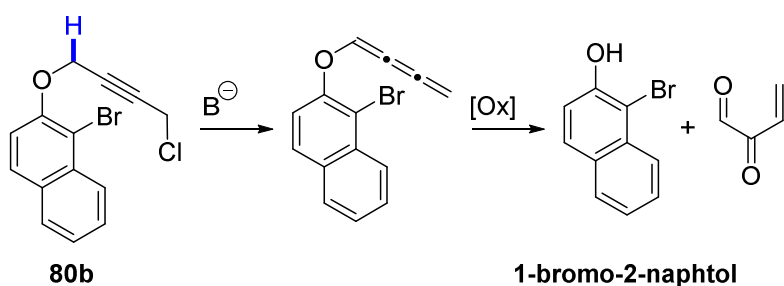
hypothèse 1



hypothèse 2



b. Formation du 1-bromo-2-naphtol



c. Formation du composé **84**

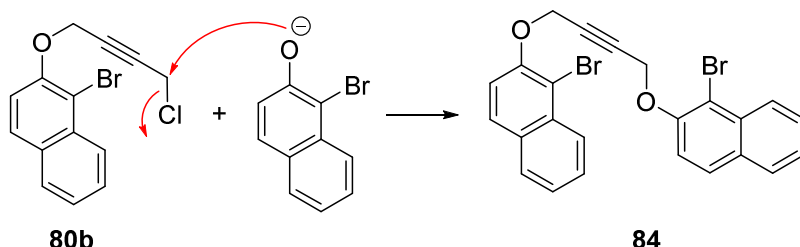


Schéma 200. Propositions de mécanismes de formation du 1-bromo-2-naphtol ainsi que des substrats **83** et **84**

Deux hypothèses peuvent expliquer la formation du composé **83**. Les deux impliquent une prototropie et l'élimination d'une molécule d'HCl mais les intermédiaires de synthèse diffèrent : l'un correspond à un cumulène, l'autre, à un allène. Le 1-bromo-2-naphtol est plus difficile à expliquer : seul l'oxygène de l'air présent au moment du traitement et/ou de la purification peut être à l'origine de l'oxydation. Enfin le composé **84** est justifié très simplement par une réaction de Williamson entre le phénolate et le substrat de départ **80b**.

Le rendement de l'éthérification de Williamson à partir du substrat bromé **80a** (Schéma 196) est cinq fois plus élevé mais il reste relativement moyen (60%).

Plus tard, une réaction de Williamson entre le 1-bromo-2-naphtol et le 4-chloro-2-butynol sera tentée, permettant un accès direct à l'alcool propargylique **80c** (Schéma 201). Ce dernier est obtenu avec un très bon rendement de 85% puis engagé dans une deuxième éthérification de Williamson. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le composé **81** est formé avec 92% de rendement. Finalement, la

silylation de l'alcyne vrai **81** fournit le substrat **82** avec 88% de rendement.

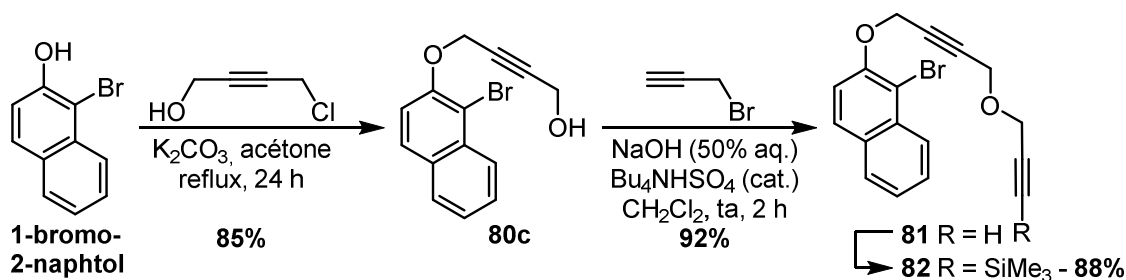


Schéma 201. Synthèse du substrat **82** en trois étapes avec 69% de rendement global

En définitive, la synthèse du substrat **82** peut être effectuée en trois étapes avec un rendement global de 69%. Cette synthèse courte pourrait très bien s'appliquer au substrat phénolique **79** mais serait peut-être plus difficile pour le substrat benzylique **64** étant donné la compétition entre l'alcool propargylique et l'alcool benzylique plus basique.

- Cascade réactionnelle à partir du substrat portant le phényléther (**79**)

Les premières conditions réactionnelles appliquées au substrat **79** ont été inspirées de la cascade cyclocarbopalladations 5-*exo*-dig/activation C(sp²)-H. Dans un premier temps, le composé **79** est mis en présence de diisopropylamine et de tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0) dans le benzène (Schéma 202).

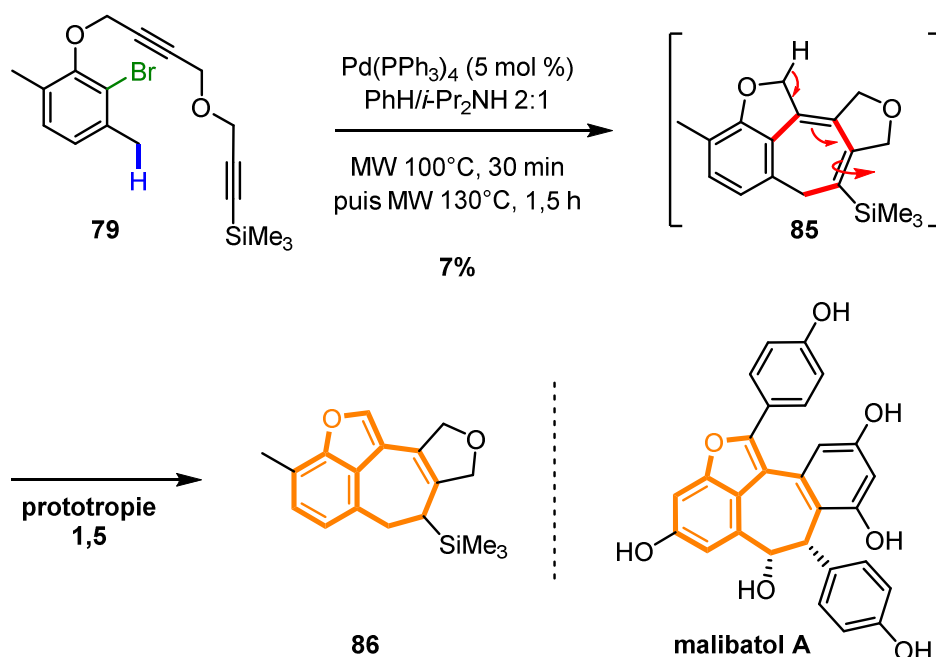


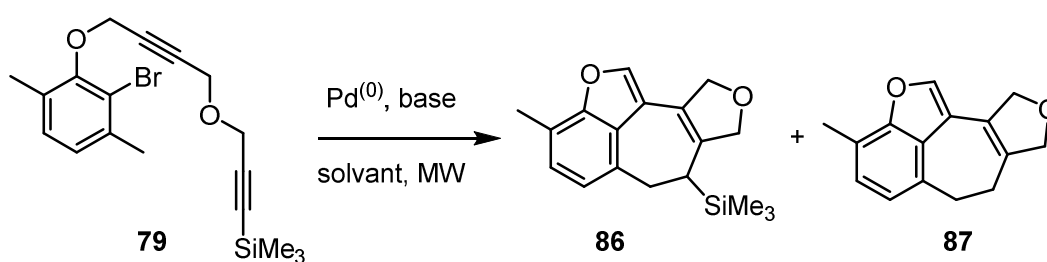
Schéma 202. Premier essai de la cascade réactionnelle cyclocarbopalladations 5-*exo*-dig/activation C(sp³)-H

Après trente minutes de chauffage à 100°C sous irradiation micro-ondes, la plaque CCM montre le produit de départ très largement majoritaire. Le choix d'une température plus élevée plutôt qu'un temps prolongé a ensuite été considéré. Le milieu réactionnel est à nouveau chauffé mais à 130°C jusqu'à l'arrêt de l'évolution du produit de départ (Tableau 32, entrée 1). En effet, le substrat **79** est encore visible sur

plaque CCM après trois fois 30 minutes de chauffage à 130°C. Après purification, un peu plus de 7% de produit silylé **86** sont recueillis (Schéma 202).

Le produit silylé **86** ne possède pas la structure attendue **85** (Schéma 202), en raison d'une prototropie 1,5 formant l'espèce stable furanique. Le nouveau tétracycle ainsi obtenu possède le même squelette central que le produit naturel appelé malibatol A.

Malheureusement, la dégradation du produit de départ reste le principal résultat de ce premier essai. Des tentatives d'optimisation de la réaction sont alors initiées (Tableau 32). Ici, tous les bruts réactionnels ont été purifiés et tout résultat inscrit est un rendement isolé.



entrée	base	Pd ⁽⁰⁾ [mol %]	solvant	température (temps)	79 [%]	86 [%]	87 [%]
1	<i>i</i> -Pr ₂ NH (co-solvant)	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	benzène	100°C (30 min) puis 130°C (1,5 h)	<19	>7	0
2	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/ P(Ph)₃ (20)	toluène (0,08 M)	100°C (30 min)	<11	<28	0
3	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/ P(OPh)₃ (20)	toluène (0,08 M)	100°C (1,5 h)	0	<36	0
4	Cs ₂ CO ₃ (5 éq) <i>n</i>Bu₄NCl (1 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/ P(OPh) ₃ (20)	toluène (0,08 M)	100°C (1,5 h)	Tr.	<11	0
5	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/ P(OPh) ₃ (20)	1,4-dioxane (0,08 M)	100°C (1,5 h)	0	<40	0
6	Cs ₂ CO ₃ (1,35 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/ P(OPh) ₃ (20)	1,4-dioxane (0,08 M)	100°C (30 min)	<14	30	0
7	Cs ₂ CO ₃ sec (1,35 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/ P(OPh) ₃ (20)	1,4-dioxane anh. (0,08 M)	100°C (30 min)	Non purifié, similaire à l'entrée 6		
8	Cs ₂ CO ₃ (1,3 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/ sans ligand	1,4-dioxane (0,08 M)	100°C (30 min)	<46	Tr.	0
9	K₂CO₃ (1,3 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/ P(OPh) ₃ (20)	DMF (0,25 M)	100°C (30 min)	0	>6	>4
10	K ₂ CO ₃ (1,3 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/ P(<i>t</i>Bu)₃.HBF₄ (20)	DMF (0,25 M)	100°C (30 min)	0	Tr.	<11

Tableau 32. Tentatives d'optimisation des conditions réactionnelles de la cascade à partir du substrat **79**

Le deuxième essai (*Tableau 32, entrée 2*) consiste en l'utilisation de diacétate de palladium (II) associé à la triphénylphosphine pour former un complexe de palladium (0). Cinq équivalents de carbonate de césium sont ajoutés au milieu réactionnel qui est chauffé dans le toluène à 100°C pendant 30 minutes. La plaque CCM montre un mélange complexe de produits. L'un d'eux correspond au produit silylé **86**, isolé avec un peu moins de 28% de rendement. Le produit de départ **79** est encore présent à l'issue des 30 minutes (moins de 11%).

Dans une troisième expérimentation, la phosphine est remplacée par un triphénylphosphite (*Tableau 32, entrée 3*). Les autres réactifs restent inchangés. En chauffant le milieu pendant 1,5 heures, le produit de départ **79** disparaît totalement et une seule et unique tâche apparaît sur la plaque CCM. Une vérification RMN est réalisée sur le brut réactionnel. Le spectre en noir paraît très beau, très propre avec majoritairement le produit silylé **86** désiré (*Figure 28*). Le spectre en orange correspond au produit silylé **86** « pur ».

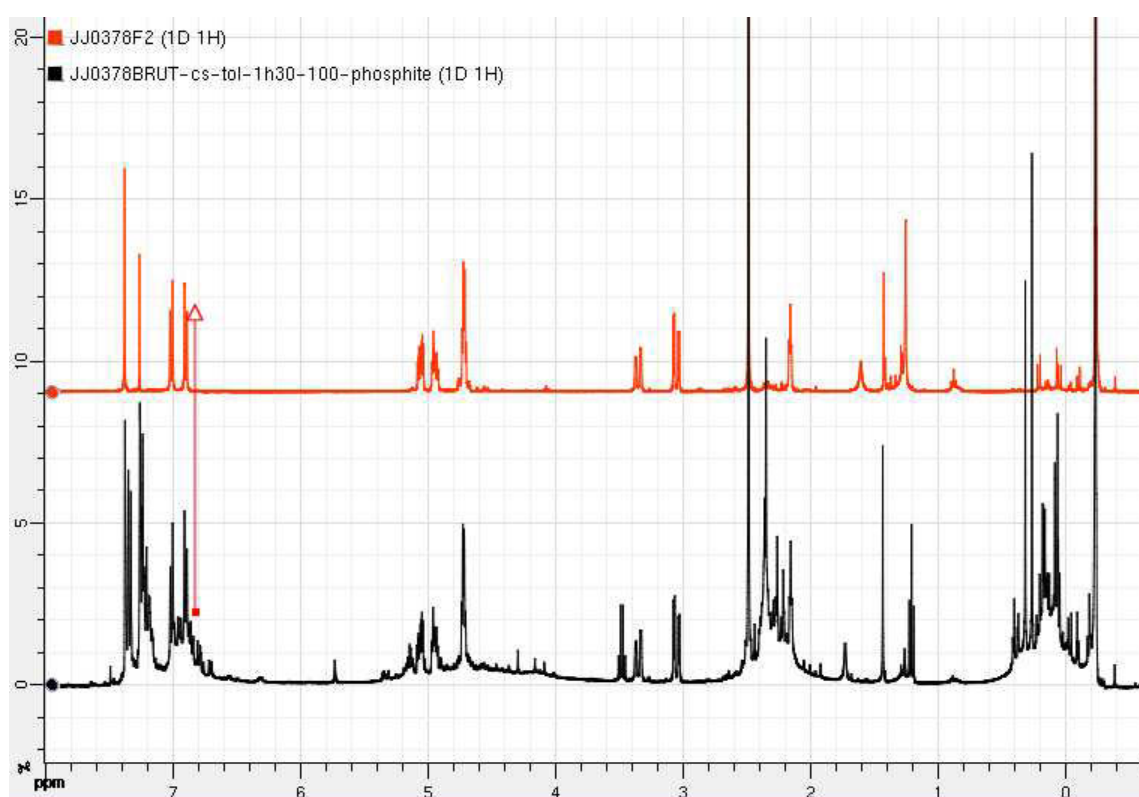


Figure 28. Spectre RMN ^1H du composé **86** (en orange) superposé au spectre du brut réactionnel (en noir)

Bien que la transformation semble très propre, le produit silylé **86** est isolé avec seulement 36% de rendement. Afin de vérifier l'effet de la purification sur le composé **86**, le même essai est réalisé mais purifié sur colonne de silice traitée avec 5% de triéthylamine. Cette initiative n'a pas donné de rendement bien supérieur, 40% de produit **86** sont recueillis.

Les additifs comme le chlorure de tétra-*n*-butylammonium peuvent avoir des effets très positifs sur les rendements de diverses réactions palladocatalysées. Ajouté dans notre milieu réactionnel (*Tableau 32, entrée 4*), une accélération de la réaction est constatée. Après trente minutes, une grande partie du produit de départ **79** est consommée. Le milieu est chauffé à nouveau deux fois 30 minutes jusqu'à consommation totale du produit de départ, mais après purification seulement 11% de produit silylé **86** sont isolés. Une

instabilité du produit pendant une trop longue exposition à la chaleur pourrait peut-être expliquer ce résultat.

Plusieurs essais sont aussi réalisés dans le 1,4-dioxane, les mélanges complexes observés sur les plaques CCM paraissent beaucoup moins convaincants que dans le toluène et les rendements, bien que similaires, restent faibles (*Tableau 32, entrées 5, 6, 7 et 8*).

La qualité anhydre des réactifs et le nombre d'équivalents de base n'entraînent pas de variations particulières des résultats (*Tableau 32, entrées 6 et 7*). Un équivalent de carbonate de césium semble suffire. En référence aux conditions de Catellani²⁰⁸, le diacétate de palladium (II) a été testé sans autre ligand. Un peu moins de la moitié du produit de départ est retrouvé après purification (*Tableau 32, entrée 8*).

Deux autres types de conditions réactionnelles dans le DMF sont basés sur les travaux de Baudoin *et al.*²⁰⁹ Le tétrafluoroborate de tri-*tert*-butylphosphonium associé au diacétate de palladium (II) dans le DMF et accompagné du carbonate de potassium a mené à un seul et unique produit. Ce dernier semble correspondre au composé désilylé **87**, qui est obtenu avec moins de 11% de rendement (*Tableau 32, entrées 9 et 10*). La quantité de produit désilylé obtenue n'a pas permis sa caractérisation totale. Seule une analyse RMN ¹H et une masse confirment la structure **87**.

Finalement, les réactions utilisant le couple diacétate de palladium (II)/triphénylphosphite en présence de césium carbonate dans le toluène ou le 1,4-dioxane sont pour le moment les plus prometteuses.

Le toluène reste le solvant privilégié par rapport au 1,4-dioxane. En effet, à l'issue des différentes tentatives d'optimisation, plusieurs produits secondaires ont été isolés, et particulièrement dans le 1,4-dioxane. Au vue des analyses, deux suggestions de molécules sont présentées (*Figure 29*).

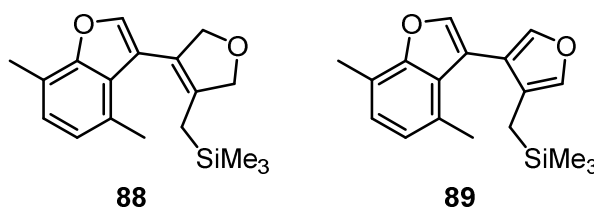


Figure 29. Propositions de structure des produits secondaires

Le composé **88** est issu des deux premières cyclocarbopalladations 5-*exo*-dig consécutives s'achevant probablement par une isomérisation puis une réduction (*Schéma 203*). Le produit **89**, quant à lui, pourrait être formé à l'issue d'une cascade réactionnelle cyclocarbopalladations 5-*exo*-dig/prototropie 1,5/déhydropalladation/prototropie 1,3.

En général, les rendements des molécules **88** et **89** n'excèdent pas les 10% mais ils sont la preuve de réactions parasites lors de la cascade réactionnelle palladocatalysée.

²⁰⁸ Catellani, M.; Motti, E.; Ghelli, S. *Chem. Commun.* **2000**, 2003–2004.

²⁰⁹ Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157–15166.

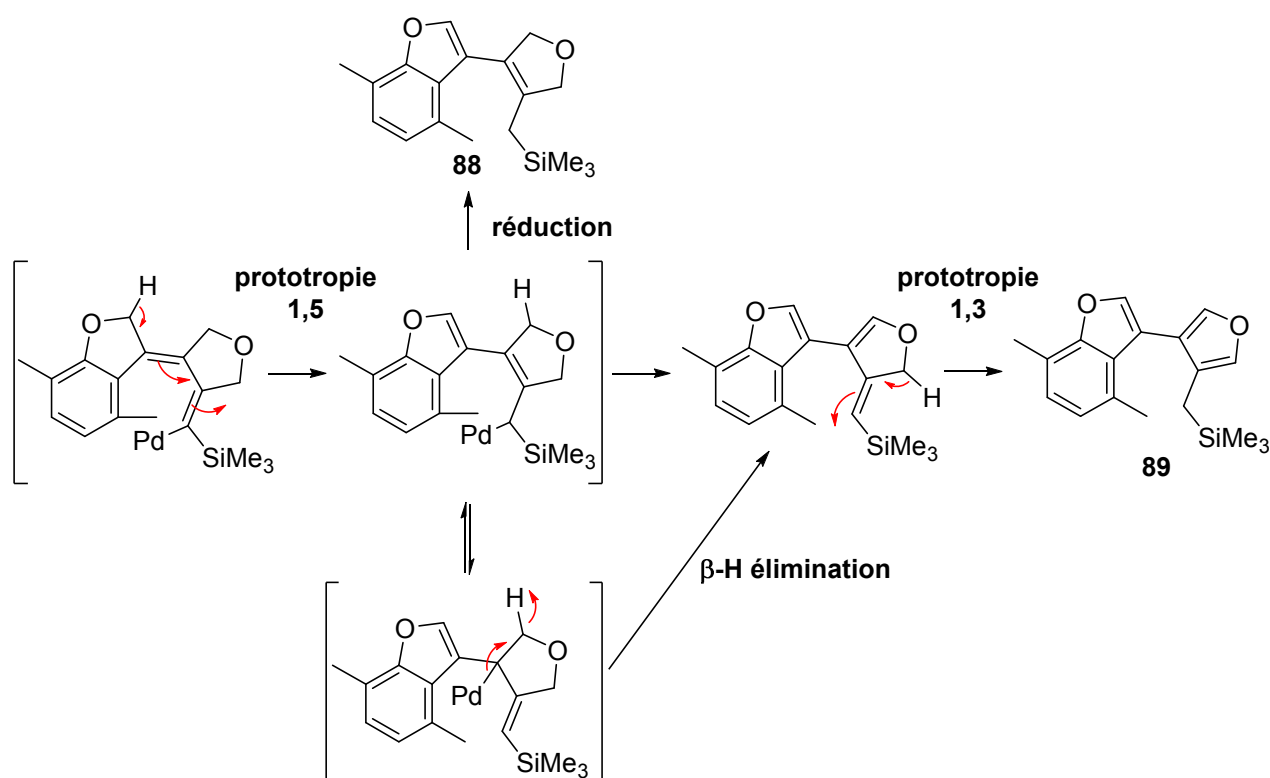


Schéma 203. Propositions de mécanisme pour la formation des composés 88 et 89

En conclusion, la cascade réactionnelle palladocatalysée 5-*exo*-dig/activation C(sp³)-H, réalisée à partir du substrat **79** est une des plus prometteuses. Un cycle à sept atomes de carbone condensé à trois autres cycles est formé en une seule étape avec environ 40% de rendement. Cette réaction très complexe est toujours en cours d'optimisation. Elle pourrait devenir une des méthodes de synthèse des cycloheptanoïdes polycycliques.

- **Cascade réactionnelle à partir du substrat portant un naphtyléther**

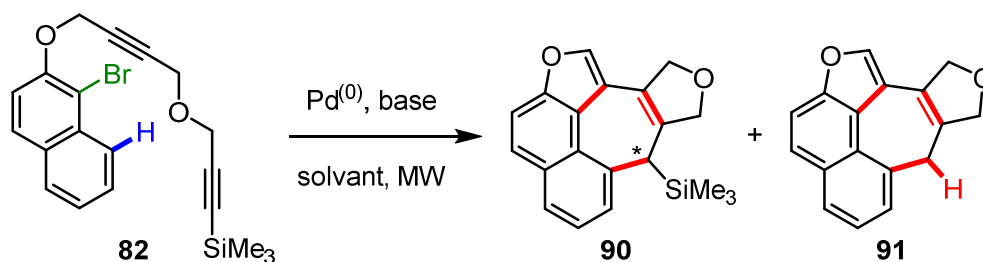
- **A partir d'un alcyne portant un triméthylsilyle**

Parallèlement aux optimisations de cascade à partir du phényléther, sont menés des essais de cascade d'un autre type. Il a été envisagé de synthétiser des cycles à sept atomes de carbone par une cascade palladocatalysée 5-*exo*-dig/activation C(sp²)-H à partir du substrat **82** portant un naphtyléther (Tableau 33).

De la même manière que le substrat précédent **79**, le substrat **82** portant un naphtyléther est engagé dans la réaction catalysée par le tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0) dans un système de solvants (benzène/diisopropylamine 2:1). A l'issue de la première expérimentation (Tableau 33, entrée 1), le produit **90** est isolé avec 9% de rendement et caractérisé. L'examen des analyses conduit sans ambiguïté à la structure silylé **90**. Une prototropie 1,5 se produit en fin de cycle catalytique comme décrit précédemment (Schéma 203).

Dans un deuxième temps, le diacétate de palladium (II) associé au tris(2,4-*tert*-butylphényl)phosphite ne permet pas de réelle transformation après 30 minutes de chauffage sous irradiation micro-ondes (Tableau 33, entrée 2). Le ligand est alors remplacé par le triphénylphosphite,

beaucoup moins encombré, donnant ainsi 15% de produit silylé **90** (Tableau 33, entrée 3). A noter que la plaque CCM montre un mélange complexe d'environ six produits et de la dégradation sur la ligne de base.



entrée	base	Pd ⁽⁰⁾ [mol %]	solvant	température (temps)	82 [%]	90 [%]	91 [%]
Pd(PPh₃)₄							
1	<i>i</i> -Pr ₂ NH (co-solvant)	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	benzène	100°C (MW, 1,5 h) puis 100°C (Δ, 12 h)	0	>9	0
Pd(OAc)₂							
2	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (15)/ P(OAr)₃ (30)	1,4-dioxane (0,08 M)	100°C (MW, 30 min)	59	3	0
3	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (15)/ P(OPh)₃ (30)	1,4-dioxane (0,08 M)	100°C (MW, 1 x 30 min)	24	15	0
4	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (15)/P(OPh) ₃ (30)	1,4-dioxane (0,08 M)	100°C (MW, 3 x 10min)	7	9	10
5	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (15)/P(OPh) ₃ (30)	1,4-dioxane (0,08 M)	100°C (Δ, 30 min)	12	25	0
6	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (15)/P(OPh) ₃ (30)	toluène (0,08 M)	110°C (Δ, 30 min)	<9	19	10
7	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (15)/P(OPh) ₃ (30)	toluène (0,08 M)	110°C (MW , 30 min)	<5	22	0

Tableau 33. Optimisation de la cascade palladocatalysée 5-*exo*-dig/activation C(sp²)-H sur le substrat **82**

Sachant qu'il ne restait que très peu de produit de départ à la fin de l'essai précédent, une nouvelle tentative est réalisée mais observée sur plaque CCM après 10 minutes (Tableau 33, entrée 4). Le produit de départ **82** est alors majoritaire et des traces de produit silylé **90** sont observables. Le milieu réactionnel est chauffé à nouveau deux fois 10 minutes jusqu'à conversion totale du produit de départ. La consommation du substrat **82** évolue pendant les vingt premières minutes puis reste stable pendant les dix dernières minutes. On constate alors la transformation du produit silylé **90** en composé désilylé **91** ainsi que de la dégradation. Un rendement moindre en produit silylé **90** est donc obtenu et 10% de produit désilylé **91** sont isolés.

La réaction est aussi réalisée sous conditions thermiques et 25% de produit silylé **90** sont collectés

après 30 minutes (*Tableau 33, entrée 5*).

Enfin, l'effet du toluène est examiné. Les réactions paraissent toujours plus propres dans ce solvant mais les rendements sont relativement similaires (*Tableau 33, entrée 6*). En thermique, la réaction paraît plus rapide, ce qui laisse le temps au composé silylé d'être désilylé pendant les 30 minutes de réaction. 10% de produit désilylé **91** sont ainsi isolés.

Finalement, le rendement maximal du produit silylé est de 25% (*Tableau 33, entrée 5*).

Des tests supplémentaires ont été réalisés pour vérifier la robustesse du substrat de départ **82**. Dans un premier temps, il est chauffé à reflux, en thermique dans le toluène pendant 30 minutes. Aucune dégradation n'est observée (*Tableau 34, entrée 1*). Dans un deuxième temps, le substrat **82** est mis en présence de cinq équivalents de carbonate de césium dans le toluène et chauffé à reflux en thermique pendant 30 minutes (*Tableau 34, entrée 2*). Le substrat est retrouvé intact.

entrée	base	solvant	température (temps)	observations
1	/	toluène (0,08 M)	110°C (Δ , 30 min)	pas de dégradation
2	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	toluène (0,08 M)	110°C (Δ , 30 min)	pas de dégradation

Tableau 34. Tests de robustesse du substrat 82

Il est alors supposé que la présence de palladium et le temps de chauffage jouent un rôle essentiel dans la dégradation du substrat ou des produits. Le substrat **82** s'avère en effet plus fragile que le substrat **79** puisque pour tous les essais réalisés, les plaques CCM mettent en évidence des traces d'un, voire quatre produits secondaires allant de 1 à 17% de rendement (*Figure 30*).

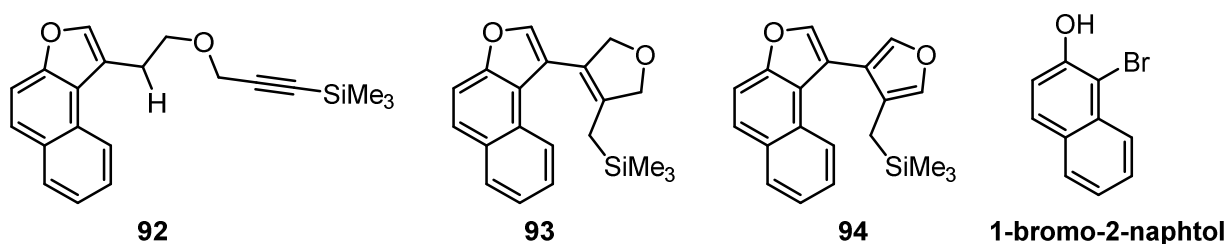


Figure 30. Produits secondaires

Le composé **92**, assez récurrent dans nos différentes cascades, est issu de la première cyclocarbopalladation 5-*exo*-dig suivie d'une réduction et d'une prototropie 1,3. Les deux produits **93** et **94** sont respectivement issus des mêmes mécanismes que **88** et **89** (*cf. Schéma 203 p175*). En revanche, un nouveau composé formé à l'issue de quatre des sept expérimentations correspond au 1-bromo-2-naphthol. Il est surtout présent dans les réactions effectuées dans le 1,4-dioxane et particulièrement dans la réaction sous conditions thermiques (*Tableau 33, entrée 5*) puisque 17% de 1-bromo-2-naphthol sont isolés.

Dans la littérature, une dépropargylation des éthers ou amines en présence de palladium et d'eau a été reportée par Pal et Yeleswarapu (Schéma 204).²¹⁰ Ils décrivent une rupture de la liaison C-X (X=O, NH) par le palladium (0). Puis l'intermédiaire allényle palladé formé subit une attaque nucléophile par l'eau, libérant ainsi l'alcool ou l'amine. Ceci serait donc une des explications plausibles de la formation du 1-bromo-2-naphtol, justifiée par la présence d'eau dans le 1,4-dioxane.

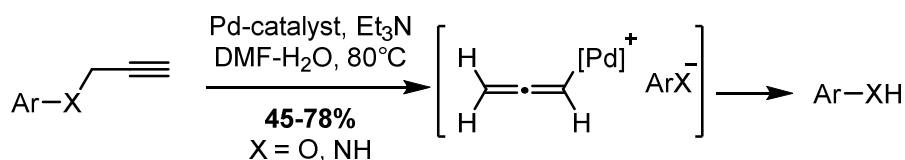
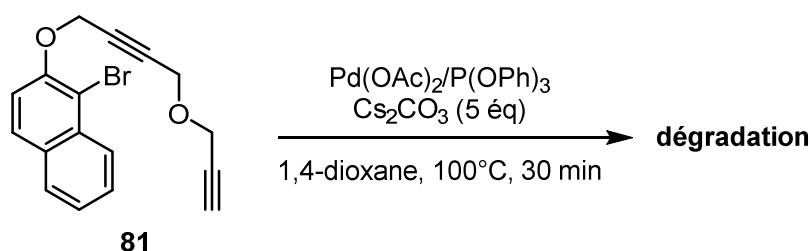


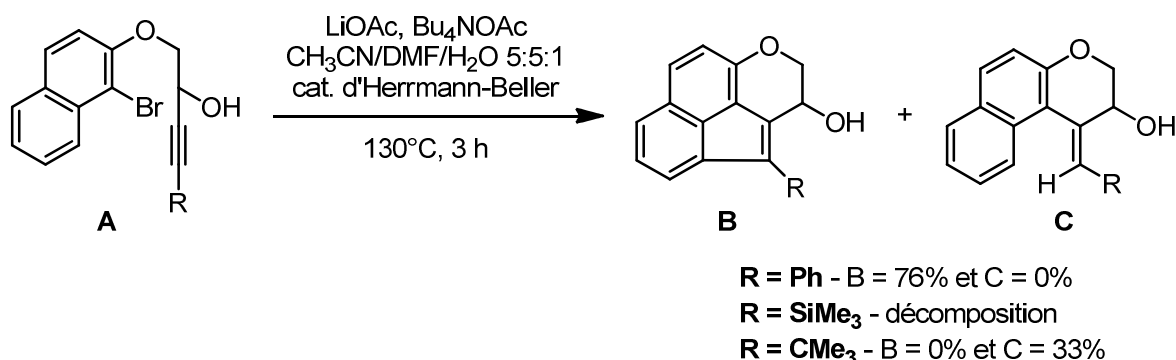
Schéma 204. Dépropargylation en présence de palladium et d'eau

➤ A partir d'un alcyne portant un phényle

Outre l'inconvénient des différentes réactions parasites, des incertitudes sur le mécanisme et le moment de la désilylation subsistent. Un test de réactivité du substrat désilylé **81** est réalisé dans les conditions de la cascade (Schéma 205). Après 30 minutes de chauffage, le substrat **81** est totalement dégradé.

Schéma 205. Test de la réaction domino à partir du substrat désilylé **81**

Il a donc été décidé de remplacer le groupement triméthylsilyle par un groupement phényle et de l'engager dans la cascade réactionnelle 5-*exo*-dig/activation C(sp²)-H. Cette idée est confortée par les résultats de Tietze *et al.* ayant engagé un substrat très similaire au nôtre dans une cascade palladocatalysée cyclocarbopalladation 6-*exo*-dig/activation C(sp²)-H (Schéma 206).¹⁰¹

Schéma 206. Synthèse d'acéthylnaphtalènes via la réaction domino cyclocarbopalladation 6-*exo*-dig/activation C(sp²)-H

²¹⁰ (a) Rambabu, D.; Bhavani, S.; Swamy, N. K.; Basaveswara Rao, M. V.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1169–1173. (b) Pal, M.; Parasuraman, K.; Yeleswarapu, K. R. *ChemInform* **2003**, 34, 6–9.

Lorsque le substituant de l'alcyne est un groupement phényle, le composé **B** issu de la réaction domino cyclocarbopalladation 6-*exo*-dig/activation C(sp²)-H est obtenu avec un bon rendement de 76%. Lorsque l'alcyne est protégé par un triméthylsilyle, seule la décomposition est observée. Enfin, lorsque la terminaison de l'alcyne est un groupement aliphatique encombré, la cyclocarbopalladation 6-*exo*-dig a lieu, achevée par une réduction. Le composé **C** est ainsi formé avec 33% de rendement.

Le substrat **95** portant un groupement phényle sur l'alcyne est donc synthétisé à partir de l'alcool propargylique **80c** par une étherification de Williamson avec un bon rendement de 71% (Schéma 207).

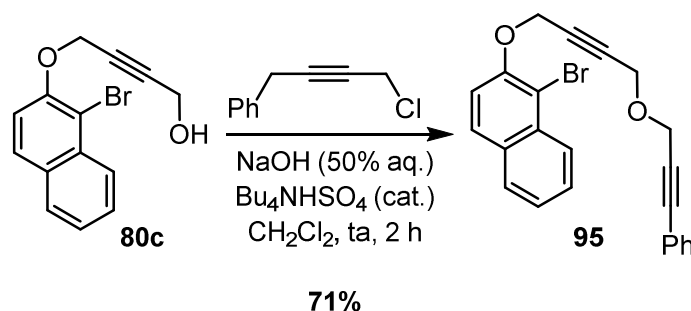


Schéma 207. Préparation du substrat **95** portant un groupement phényle sur l'alcyne

Les premières conditions de la réaction domino utilisées sont le carbonate de césium, du palladium (0) généré par le diacétate de palladium (II) en présence du triphénylphosphite et du toluène (Tableau 35, entrée 1). Le milieu est chauffé à reflux sous irradiation micro-ondes. Après 1,3 h de réaction, le produit de départ **95** est entièrement consommé mais la plaque CCM montre déjà un mélange complexe de produits, qui parfois même se superposent. Deux produits semblent émerger mais aucune purification n'a été réalisée.

Le deuxième essai est inspiré des travaux du groupe de Tietze (Schéma 206). Le catalyseur d'Hermann-Beller est alors utilisé dans des conditions très précises (Tableau 35, entrée 2). Les conditions sont reproduites à l'identique sans aucune vérification pendant les 3 heures de réactions. En comparaison des plaques CCM précédentes, peu de choses apparaissent. Aucun résultat probant n'est apparu.

entrée	base, additif	Pd ⁽⁰⁾ [mol %]	solvant	température (temps)
1	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/P(OPh) ₃ (20)	toluène (0,08 M)	110°C (MW, 1,3 h)
2	LiOAc, <i>n</i> Bu ₄ NOAc	cat. Hermann-Beller (10)	DMF/CH ₃ CN/H ₂ O 5:5:1	130°C (3 h)

Tableau 35. Réaction domino sur le substrat **95**

III.3.4. Substrat portant une chaîne entièrement carbonée

Plus haut, nous avons pu observer des migrations de protons situés en α d'atomes d'oxygène qui les rendent plus acides. Ces prototropies provoquent notamment l'élimination du palladium. Afin de minimiser l'occurrence des réactions parasites, une chaîne entièrement carbonée a été élaborée. Sa synthèse est réalisée en deux étapes à partir du 1,6-heptadiyne (Schéma 208). Le 1,6-heptadiyne est tout d'abord monoalkylé pour former l'alcool propargylique **96**. Ce dernier est ensuite utilisé dans une réaction de type Appel pour obtenir la chaîne iodée **97**.

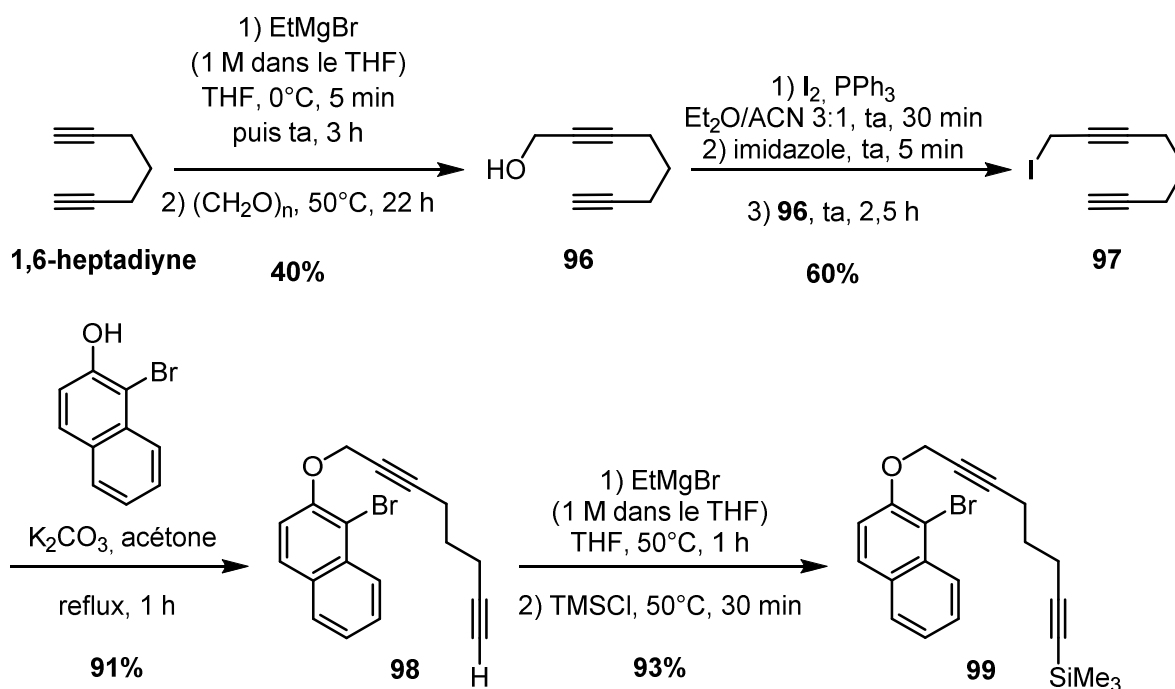
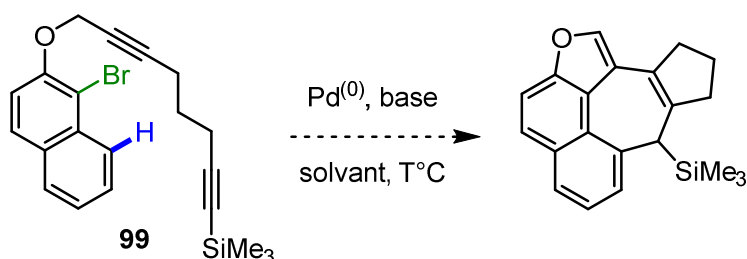


Schéma 208. Synthèse de la chaîne entièrement carbonée et du nouveau substrat 99

L'introduction de la chaîne sur le 1-bromo-2-naphtyl est réalisée par une étherification de Williamson avec 91% de rendement. Enfin le substrat **99** est obtenu avec 93% de rendement à l'issue d'une étape de silylation. Ce dernier est finalement engagé dans une cascade réactionnelle intramoléculaire et palladocatalysée 5-*exo-dig*/activation C(sp²)-H (Tableau 36).



entrée	base	Pd ⁽⁰⁾ [mol %]	solvant	température (temps)	observations
1	Cs ₂ CO ₃ (5 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/dppp (20)	toluène (0,08 M)	100°C (MW, 3 h)	non purifié mélange complexe
2	Cs ₂ CO ₃ (1,3 éq)	Pd(OAc) ₂ (10)/P(OPh) ₃ (20)	toluène (0,08 M)	100 °C (MW, 5 h)	composé 100 - 38%

Tableau 36. Réaction domino à partir du substrat 99

La première tentative de la réaction domino (Tableau 36, entrée 1) mène à un mélange complexe de plusieurs produits, le brut réactionnel n'a pas été purifié. Le deuxième essai réalisé en présence de diacétate de palladium (II) et de triphénylphosphite dans le toluène est chauffé sous irradiation micro-ondes à 100°C pendant 1 heure. Après une simple vérification sur plaque CCM, un produit majoritaire émerge. Le nouveau composé est isolé après 3 heures de chauffage. L'examen des analyses permet

finaleme nt d'affirmer l'obtention du composé **100** (Figure 31). Ce dernier est formé en partie de la même manière que les composés **89** et **94**, par deux cyclocarbopalladations 5-*exo*-dig suivies d'une prototropie 1,5 et de l'élimination du palladium (cf. Schéma 203). La dernière prototropie 1,3 n'a pas lieu dans le cas présent.

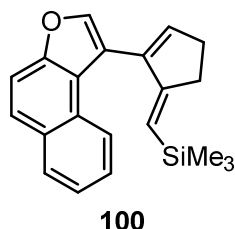


Figure 31. Unique produit de la réaction domino à partir du substrat **99**

A notre grand étonnement, les protons de la chaîne carbonée, non-acides à première vue, sont éliminés bien plus aisément que sur la chaîne oxygénée puisque 38% du produit **100** sont isolés.

IV. Conclusion

La réaction domino cyclocarbopalladations 5-*exo*-dig/activation C(sp²)-H nous a permis d'accéder à des dérivés naphthaléniques tétracycliques en une seule étape avec de bons rendements (Figure 32).

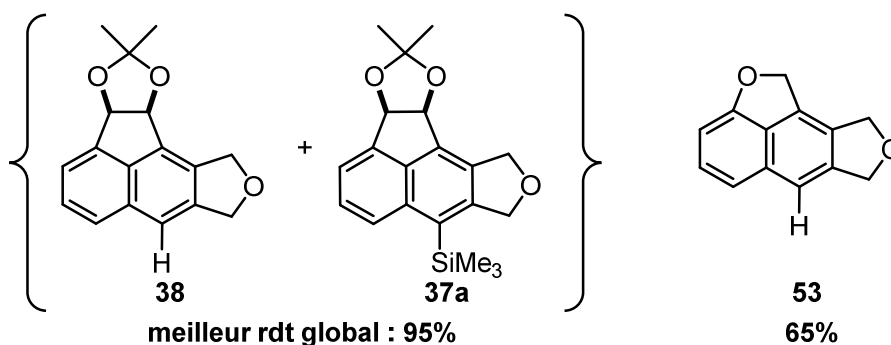
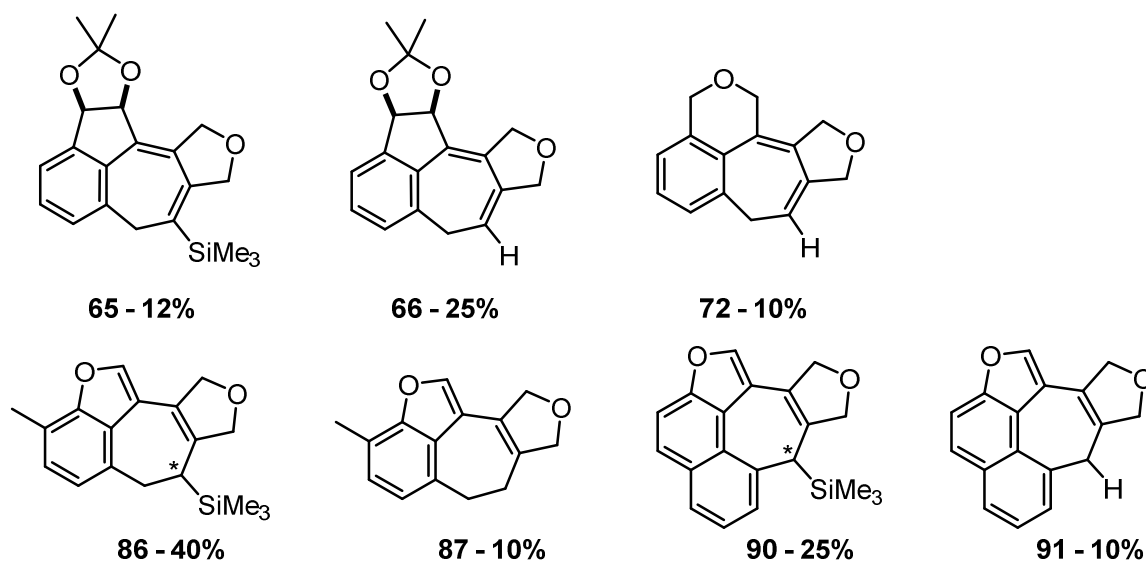


Figure 32. Dérivés naphthaléniques tétracycliques obtenus par une cascade palladocatalysée cyclocarbopalladations 5-*exo*-dig/activation C(sp²)-H

L'étude de la réaction domino sur deux types de précurseur montre la substrat-dépendance des conditions réactionnelles. En effet, si des conditions sont jugées optimales pour l'obtention d'un certain produit, elles ne le sont pas obligatoirement pour un autre, même si les étapes de la cascade sont identiques. Ceci paraît d'autant plus étonnant que les ligands utilisés pour chacun des substrats sont électroniquement opposés. L'un requiert un ligand σ donneur, la triphénylphosphine, tandis que l'autre nécessite un ligand π accepteur, le triphénylphosphite.

Bien que les résultats des cascades réactionnelles palladocatalysées et intramoléculaires cyclocarbopalladations/activation C(sp³)-H soient très modestes, divers cycloheptanoïdes ont été obtenus en une seule étape, à partir de substrats relativement faciles d'accès (Figure 33).



**Figure 33. Cycloheptanoïdes tétracycliques obtenus par des cascades palladocatalysées
cyclocarbopalladations/activation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$**

Les optimisations des synthèses de cycloheptanoïdes sont toujours en cours mais restent difficiles. La rareté des palladacycles à huit chaînons pourrait expliquer ce manque de réactivité. Beaucoup de décomposition est observée. Outre la fragilité des substrats en présence de palladium, la difficulté à activer une liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ et l'instabilité de nos cycles à sept atomes de carbone compliquent véritablement nos objectifs de synthèse.

Chapitre III. Nouvelle voie d'accès aux cyclooctatriènes et fenestradiènes

I. Considérations bibliographiques et résultats antérieurs

Les cyclooctatriènes et fenestradiènes ont fait l'objet de plusieurs sujets de thèse au laboratoire. De ce fait, ces molécules seront présentées succinctement pour une compréhension globale de leurs caractéristiques.

I.1. Cyclooctatriènes

I.1.1. Produits naturels et stratégies de synthèse

Depuis de nombreuses années, les chimistes organiciens s'intéressent aux cycles de taille moyenne tels que les cycloheptanoïdes ou encore les cyclooctanoïdes. Ces carbo- et hétérocycles ont une importance notable en raison de leur abondance dans les produits naturels biologiquement actifs. C'est pourquoi, notre équipe développe de nouvelles méthodologies de synthèse, basées essentiellement sur des cascades palladocatalysées, afin de préparer ces molécules complexes en un minimum d'étapes.

Les cyclooctanoïdes sont présents dans plus de 100 produits naturels, parmi lesquels se trouvent l'ophioboline A, l'aleurodiscal (antifongique et antibiotique) et le paclitaxel (*Figure 34*).

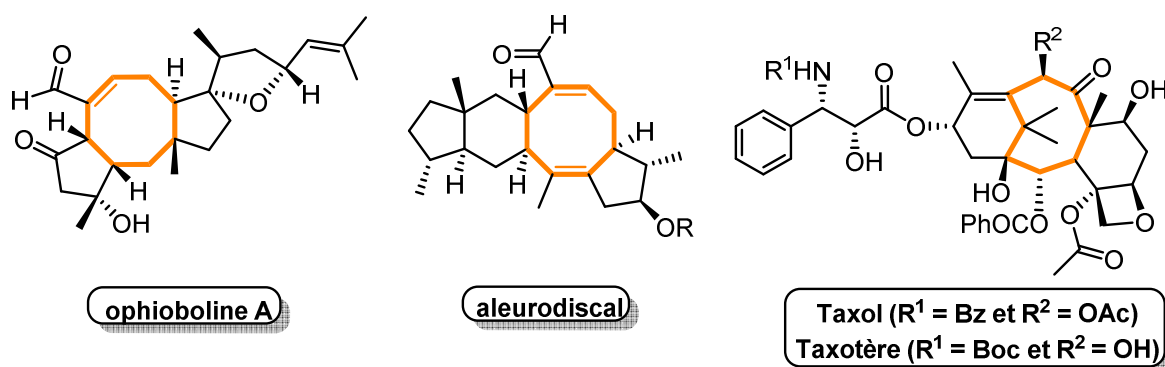


Figure 34. Molécules naturelles contenant un cycle à huit chaînons

L'ophioboline A présente un large spectre d'activités biologiques, dont une puissante activité antitumorale.²¹¹ Sa synthèse totale demeure un sujet très attractif puisque deux méthodes similaires ont été publiées en 2013 par le groupe de Nakada (*Schéma 209*)²¹² et celui de Gao²¹³.

Synthèse de l'ophioboline A par Nakada *et al.*

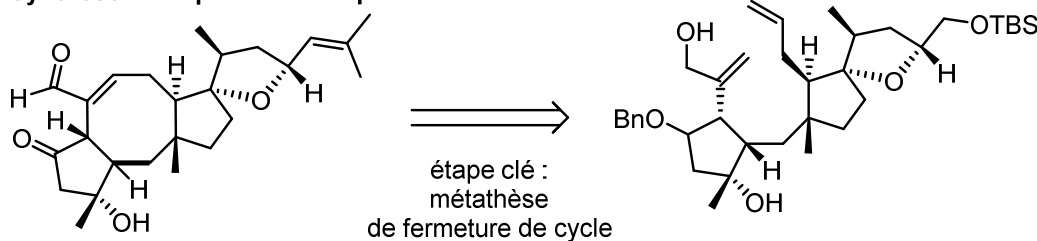


Schéma 209. Construction du cyclooctanoïde de l'ophioboline A par métathèse de fermeture de cycle

²¹¹ Shen, X.; Krasnoff, S. B.; Lu, S. W.; Dunbar, C. D.; O'Neal, J.; Turgeon, B. G.; Yoder, O. C.; Gibson, D. M.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 895–897.

²¹² Tsuna, K.; Noguchi, N.; Nakada, M. *Chem. - Eur. J.* **2013**, 19, 5476–5486.

²¹³ Li, K.; Wang, C.; Yin, G.; Gao, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7550–7558.

Dans les deux équipes, la construction du cycle à huit atomes de carbone a été réalisée par métathèse de fermeture de cycle mais à partir de substrats différents.

Le paclitaxel, plus connu sous le nom de Taxol, est quant à lui, un inhibiteur mitotique principalement utilisé dans le cancer du poumon, du sein et de l'ovaire.²¹⁴ De part son intérêt majeur dans le traitement des cancers, le Taxol attire toujours les convoitises et la construction de sa structure tricyclique 6-8-6 reste un challenge pour les chimistes de synthèse.²¹⁵ Parmi les exemples les plus récemment publiés, Tanino *et al.* ont réussi la synthèse stéréosélective d'un composé modèle des diterpénoïdes de taxane (Schéma 210).²¹⁶

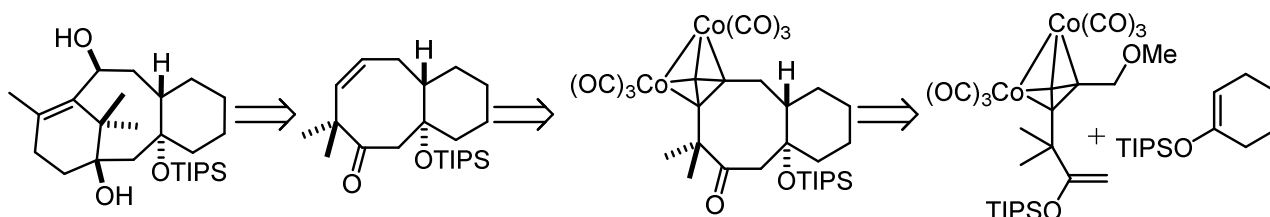


Schéma 210. Analyse rétrosynthétique du squelette « taxane »

Le cycle à huit atomes de carbone condensé au cycle à six chaînons a été construit sur la base d'une réaction de cycloaddition [6+2] intermoléculaire entre un complexe de dicobalt acétylénique et un éther d'énol silylé (Schéma 211).

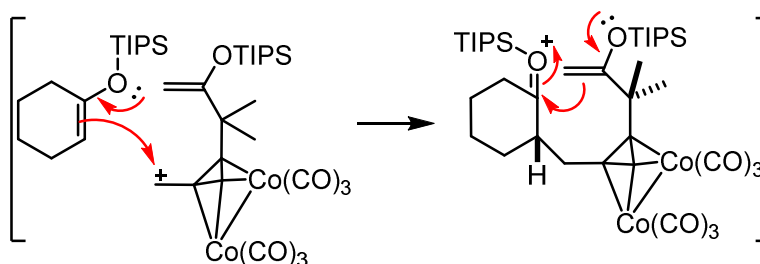


Schéma 211. Mécanisme de la cycloaddition [6+2] intermoléculaire entre un complexe de dicobalt acétylénique et un éther d'énol silylé

²¹⁴ (a) Fatima, A.; Terra, B.; Silva, C.; Silva, D.; Araujo, D.; Neto, L.; Aquino, R. *Recent Pat. Biotechnol.* **2014**, *8*, 76–88. (b) Wang, Y.-F.; Shi, Q.-W.; Dong, M.; Kiyota, H.; Gu, Y.-C.; Cong, B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7652–7709.

²¹⁵ (a) Tang, P.; Wang, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 458–468. (b) Doi, T.; Fuse, S.; Miyamoto, S.; Nakai, K.; Sasuga, D.; Takahashi, T. *Chem. - Asian J.* **2006**, *1*, 370–383. (c) Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811–3820. (d) Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Iwadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, T.; Ohkawa, N.; Sakoh, H.; Nishimura, K.; Tani, Y.; Hasegawa, M.; Yamada, K.; Saitoh, K. *Chem. - A Eur. J.* **1999**, *5*, 121–161. (e) Morihira, K.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Nakamura, N.; Kusama, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980–12981. (f) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Gränicher, C.; Houze, J. B.; Jänichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciario, T. P.; Mühlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755–2756. (g) Masters, J. J.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Young, W. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1886–1888. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1723–1726. (h) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K. *Nature* **1994**, *367*, 630–634. (i) Holton, R. A.; Kim, H. B.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600. (j) Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598.

²¹⁶ Hanada, R.; Mitachi, K.; Tanino, K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1097–1099.

La synthèse des cyclooctanoïdes est souvent difficile en raison de plusieurs facteurs défavorables tels que les tensions de cycles, les interactions transannulaires et les facteurs entropiques et enthalpiques.²¹⁷ Cependant, au fil des années, diverses stratégies de construction ont été développées, permettant ainsi l'accès à un grand nombre de cycles à huit chaînons.²¹⁸

Récemment, Bach et Brimiouille ont reporté la formation de cyclooctanoïdes condensés, via des réactions d'ouverture et d'expansion de cycle diastéréosélectives (Schéma 212).²¹⁹

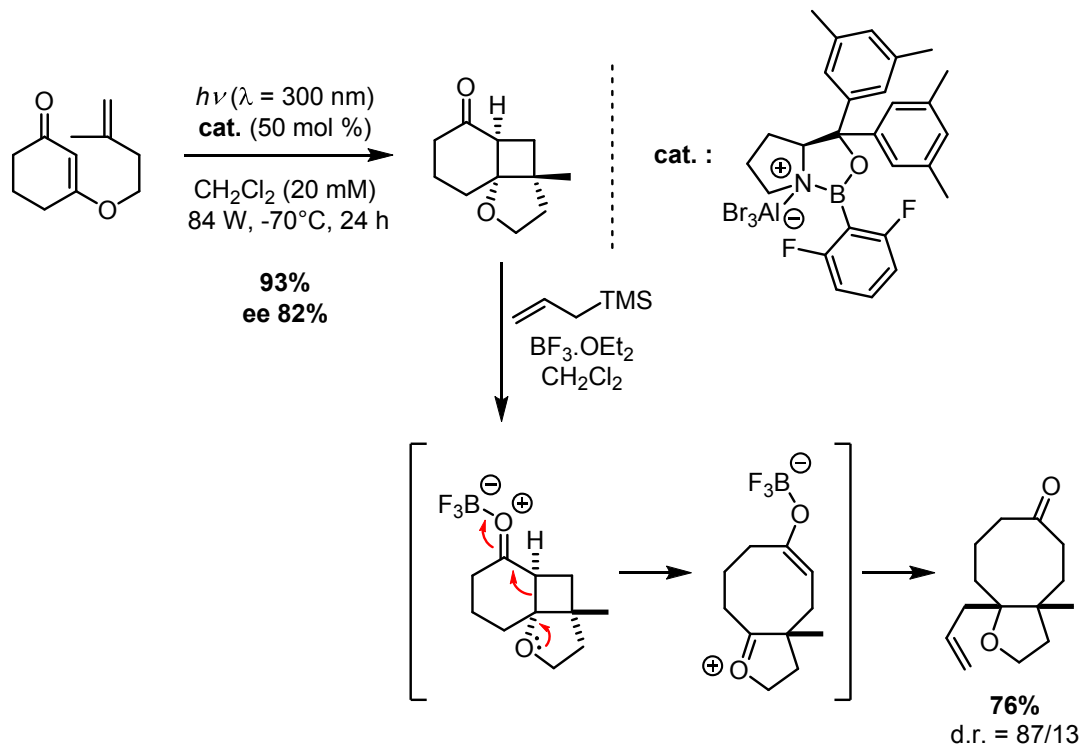


Schéma 212. Formation de cyclooctanoïdes condensés via des réactions d'ouverture et d'expansion de cycle diastéréosélectives

Dans un premier temps, les auteurs ont démontré qu'un acide de Lewis chiral pouvait être employé pour réaliser des réactions énantiosélectives de photocycloaddition [2+2] sur des 2-cycloalcénones. Par la suite, les cyclobutanes générés subissent une ouverture de cycle catalysée par le trifluorure de bore puis l'attaque de différents nucléophiles silylés. Dans l'exemple précédent, le triméthylsilane allylique permet la formation diastéréosélective d'une liaison carbone-carbone avec un rendement de 76% (d.r. = 87/13).

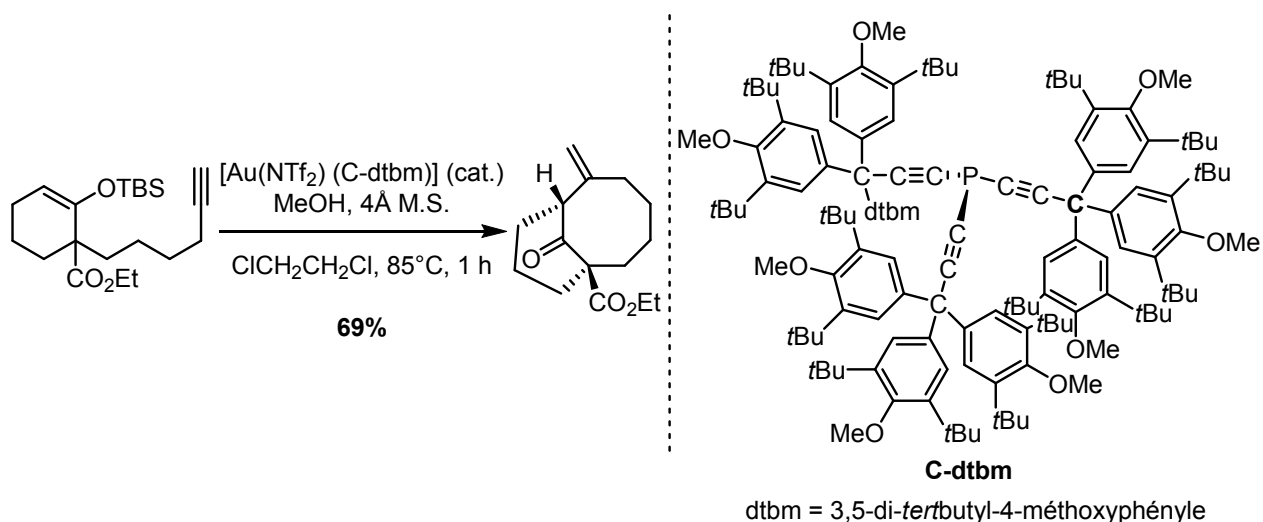
En 2013, Sawamura *et al.* ont publié l'utilisation de deux ligands triéthynylphosphane semi-croix (C-dtbm and C-btms) dans la cyclisation 8-*exo*-dig d'éthers d'énol silylé liés à un bras acétylène.²²⁰ Cette réaction catalysée à l'or (I) permet l'obtention de carbocycles à huit chaînons, parfois condensés à d'autres cycles : un motif bicyclique similaire à celui du Taxol (*cf.* Figure 34) est alors synthétisé en une seule étape dans des conditions douces avec 69% de rendement (Schéma 213).

²¹⁷ Dunitz, J. D.; Waser, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5645–5650.

²¹⁸ (a) Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 881–930. (b) Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2789–2834. (c) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2127–2198.

²¹⁹ Brimiouille, R.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2014**, 53, 12921–12924.

²²⁰ Iwai, T.; Okochi, H.; Ito, H.; Sawamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, 52, 4239–4242.

Schéma 213. Cyclisation 8-*exo*-dig catalysée à l'or pour la formation de carbocycles à huit chaînons

En 2012, Sato *et al.* ont décrit une cycloaddition intermoléculaire [6+2] catalysée au rhodium (I) entre des 4-allénals et des alcynes pour synthétiser divers monocycles à huit atomes de carbone avec de très bons rendements (Schéma 214).²²¹

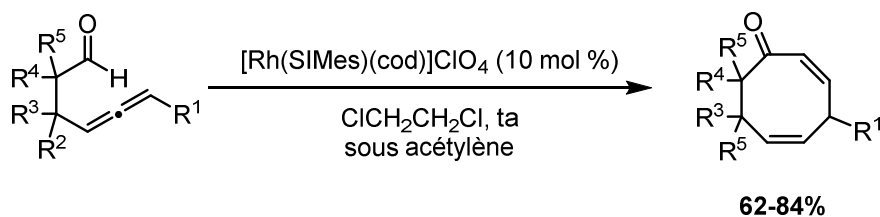


Schéma 214. Cycloaddition intermoléculaire [6+2] catalysée au rhodium (I) entre des 4-allénals et des alcynes

Bien que les méthodes de construction des cycles à huit chaînons soient diverses et variées, aucune stratégie ne permet la formation directe de squelettes tricycliques comme les 5-8-5 et 6-8-5.

I.1.2. Travaux antérieurs du laboratoire

De multiples méthodes de synthèse de polycycles condensés contenant un cyclooctanoïde central ont été développées au sein de notre laboratoire. Ces méthodes ont toutes pour point commun l'utilisation de cascades palladocatalysées via des cyclocarbopalladations. Elles sont généralement réalisées dans des conditions douces avec des catalyseurs et des solvants courants.

- Premiers exemples de polycycles condensés du laboratoire

- Synthèse

Les premiers exemples de synthèse de polycycles condensés du laboratoire ont été reportés en 2004. Des cyclooctatriènes ont été synthétisés en une seule étape, à partir de substrats simples, faciles d'accès, par une cascade palladocatalysée combinant trois réactions différentes (Schéma 215).²²² La cascade débute

²²¹ Oonishi, Y.; Hosotani, A.; Sato, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2012**, 51, 11548-11551.

²²² Salem, B.; Suffert, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 2826-2830.

par une cyclocarbopalladation intramoléculaire 4-*exo*-dig à partir d'un bromure d'alcényle. Elle se poursuit par un couplage de Stille intermoléculaire avec un diène stannylé pour donner un tétraène intermédiaire. Celui-ci subit spontanément une électrocyclisation conrotatoire à huit électrons π pour former les premiers cyclooctatriènes 6-8-5 du laboratoire.

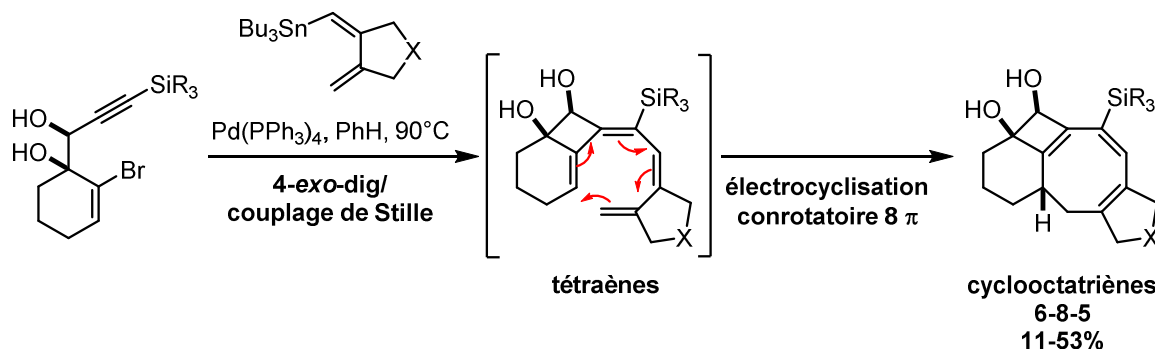


Schéma 215. Synthèse des premiers cyclooctatriènes 6-8-5 du laboratoire en une seule étape

La synthèse des cyclooctatriènes 5-8-5 est basée sur la même réaction domino 4-*exo*-dig/couplage de Stille/électrocyclisation conrotatoire à huit électrons π . Mais une ouverture de cycle conrotatoire à quatre électrons π ainsi qu'un transfert de proton [1,5] s'ajoutent à la cascade réactionnelle (Schéma 216).

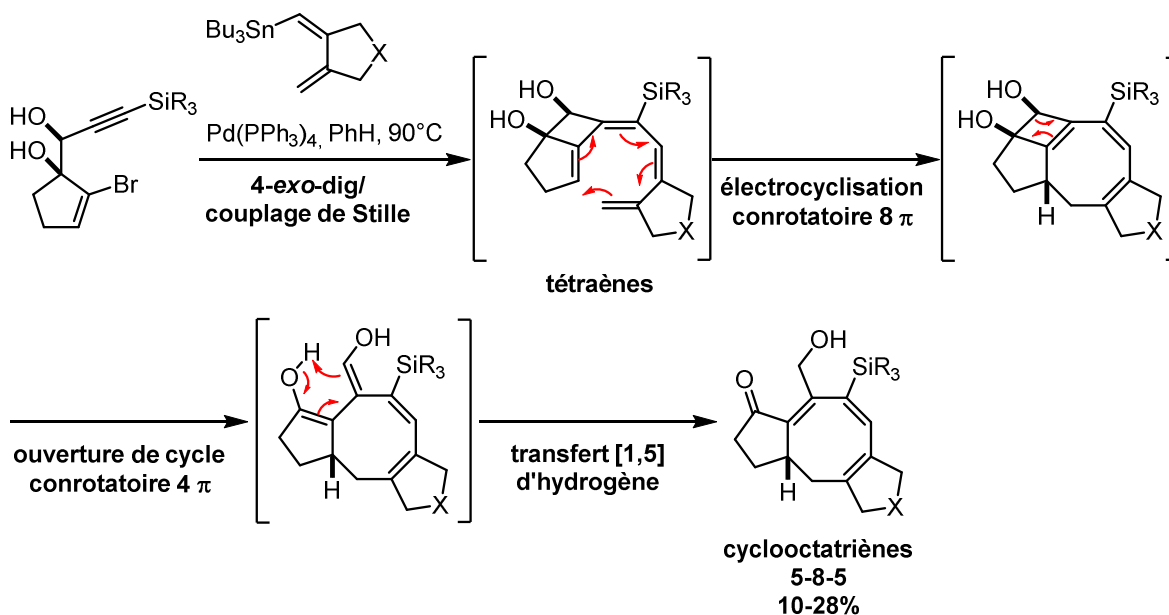


Schéma 216. Synthèse des premiers cyclooctatriènes 5-8-5 du laboratoire en une seule étape

Bien que les rendements soient relativement modestes, ces réactions domino génèrent des produits de haute complexité moléculaire en une seule étape. Ce type d'accès aux cyclooctanoïdes polycycliques fonctionnalisés demeure la voie de synthèse la plus courte reportée jusqu'alors et reste une approche efficace pour la formation de cyclooctatriènes stables. Notons que ces nouvelles structures possèdent les mêmes squelettes tricycliques 5-8-5 et 6-8-5 que l'aleurodiscal et l'ophioboline A (*cf.* Figure 34).

➤ Optimisation des conditions réactionnelles

Lors de la première étape de la réaction domino, la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig intramoléculaire est en compétition directe avec le couplage de Stille intermoléculaire sur le bromure vinylique. D'après

Baldwin, la cyclisation 4-*exo*-dig n'est pas favorisée.²²³ Mais le palladium fait partie de ces métaux de transition qui peuvent la rendre possible. Afin de privilégier la réaction de cyclocarbopalladation, l'influence de plusieurs paramètres tels que le système catalytique, le solvant, les additifs (sels d'argent, d'ammonium), la base, le nombre d'équivalents des réactifs et le système de chauffage a été étudié. Les premières études ont été menées sous conditions thermiques mais des essais sous irradiation micro-ondes ont permis une nette amélioration des rendements de la première réaction tandem.²²⁴

Finalement, les conditions réactionnelles optimales pour favoriser la cyclocarbopalladation sont : 10 mol % de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,3 équivalents de réactif stannylé dans le benzène, 130°C sous irradiation micro-ondes pendant 20 minutes (Schéma 217).

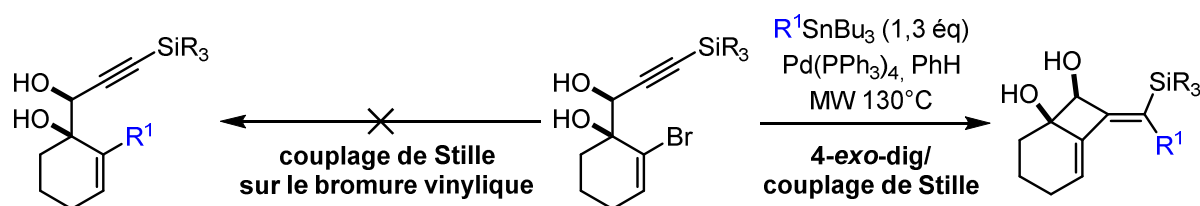


Schéma 217. Conditions réactionnelles pour favoriser la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig

➤ Design du substrat

En plus de l'optimisation des conditions réactionnelles, le design du substrat a été une phase essentielle pour mener à bien les différentes cascades (Figure 35). La stéréochimie anti, les deux fonctions alcool en position 1 et 2, ainsi que la substitution de l'alcyne par un triméthylsilyle, un méthyle ou un méthylalcool sont des éléments indispensables pour favoriser la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig. Les substrats acycliques et cycliques à 5, 6 ou 7 chaînons se sont révélés très efficaces dans ce type de réaction.

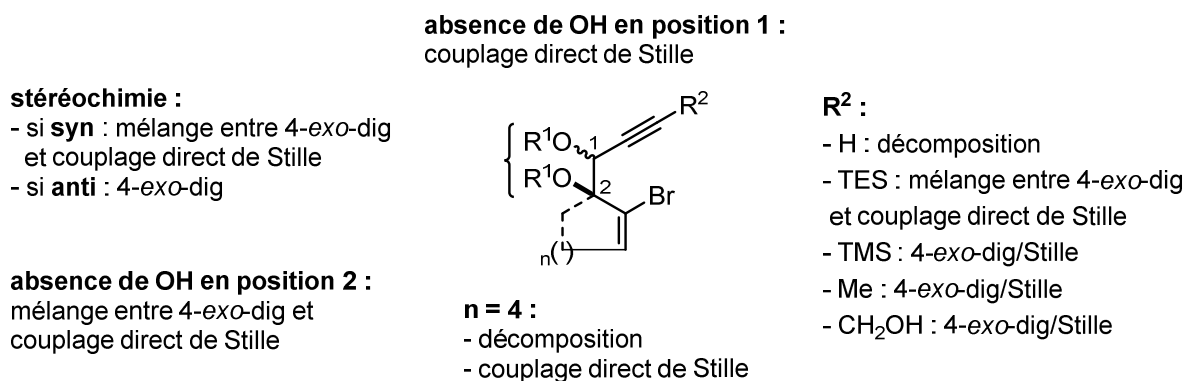


Figure 35. Paramètres structuraux favorisant la cyclocarbopalladation par rapport au couplage direct de Stille

• Nouvelle stratégie de synthèse des cyclooctatriènes

➤ Nouvelle stratégie

A l'issue des premiers résultats, une nouvelle voie de synthèse des cyclooctatriènes a été envisagée dans l'espoir d'obtenir de meilleurs rendements. En général, peu de méthodologies utilisent la réaction

²²³ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.

²²⁴ Bour, C.; Suffert, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1390-1395.

d'électrocyclisation conrotatoire à huit électrons π , en raison de la formation d'un cyclohexadiène par une électrocyclisation disrotatoire spontanée à six électrons π . Cette dernière transformation, généralement provoquée par activation thermique, conduit à des bicycles 4-6 (Schéma 218).²²⁵ C'est pourquoi le motif 1,3,5-cyclooctatriène est très peu rencontré dans la structure des produits naturels.²²⁶

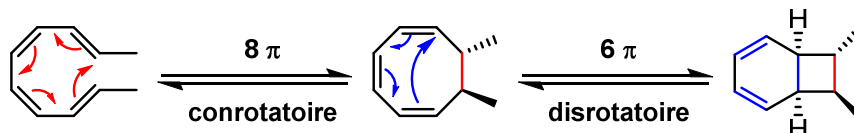
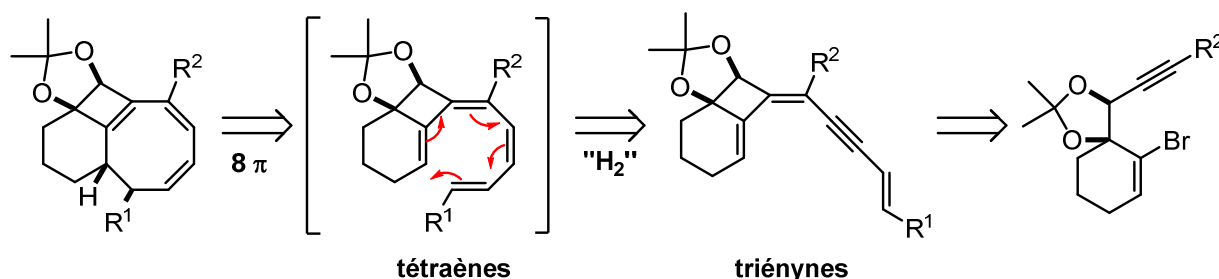


Schéma 218. Équilibre entre les cyclooctatriènes et bicyclooctadiènes

L'idée première de la nouvelle stratégie était donc de générer de nouveaux cyclooctatriènes à partir de tétraènes par électrocyclisation conrotatoire à huit électrons π (Schéma 219). Le substrat conçu pour favoriser la cyclocarbopalladation 4-exo-dig est alors utilisé pour la conception de triénynes qui, à l'issue d'une réduction partielle de la triple liaison, permettent l'accès aux tétraènes.

Schéma 219. Nouvelle stratégie de synthèse via une hydrogénation partielle suivie d'une électrocyclisation conrotatoire à 8 électrons π

➤ Résultats de la deuxième stratégie

Les triénynes ont été synthétisés en trois étapes : un exemple est présenté ci-dessous (Schéma 220).

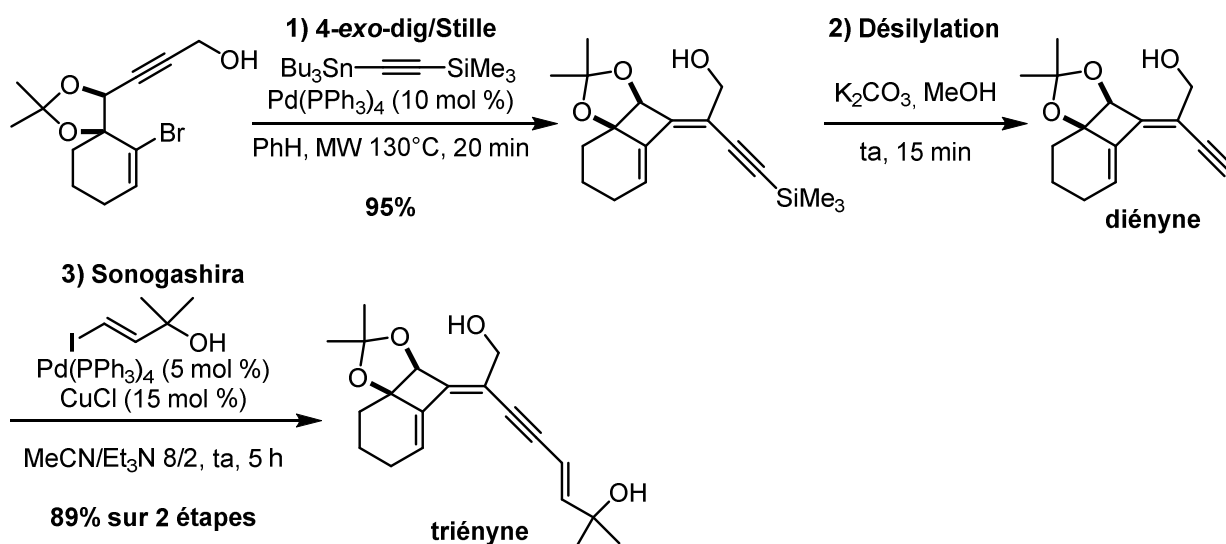


Schéma 220. Synthèse du triénynone

²²⁵ (a) Cope, A. C.; Haven, A. C.; Ramp, F. L.; Trumbull, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4867-4871. (b) Huisgen, R.; Boche, G.; Dahmen, A.; Hechtel, W. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 5215-5219. (c) Fry, A. J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 2101-2103.

²²⁶ Beck, J. J.; Merrill, G. B.; Palumbo, J. D.; O'Keeffe, T. L. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 11392-11398.

Tout d'abord, un diényne silylé est formé à l'issue de la réaction tandem cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille. Il est ensuite désilylé pour procéder au couplage de Sonogashira conduisant lui-même au triényne avec de très bons rendements. Notons que le couplage de Sonogashira est réalisable sans désilylation préalable mais pour des raisons de minimisation des quantités de cuivre, la désilylation est ici nécessaire.

Dans un deuxième temps, la seconde cascade est amorcée par semi-hydrogénation du triényne. Les premiers résultats se sont avérés plus que surprenants puisque la réaction domino initialement imaginée, s'est poursuivie par l'électrocyclisation disrotatoire à six électrons π , à température ambiante.²²⁷ De nouveaux composés de la famille des fenestrans, les [4.6.4.6]fenestradiènes, ont été formés avec de bons rendements. Un exemple est présenté ci-dessous (Schéma 221). Notons que la réaction est totalement torquosélective puisqu'aucun autre diastéréoisomère n'est obtenu à température ambiante. Des calculs de DFT ont été effectués afin de comprendre la réactivité de ces composés.²²⁸

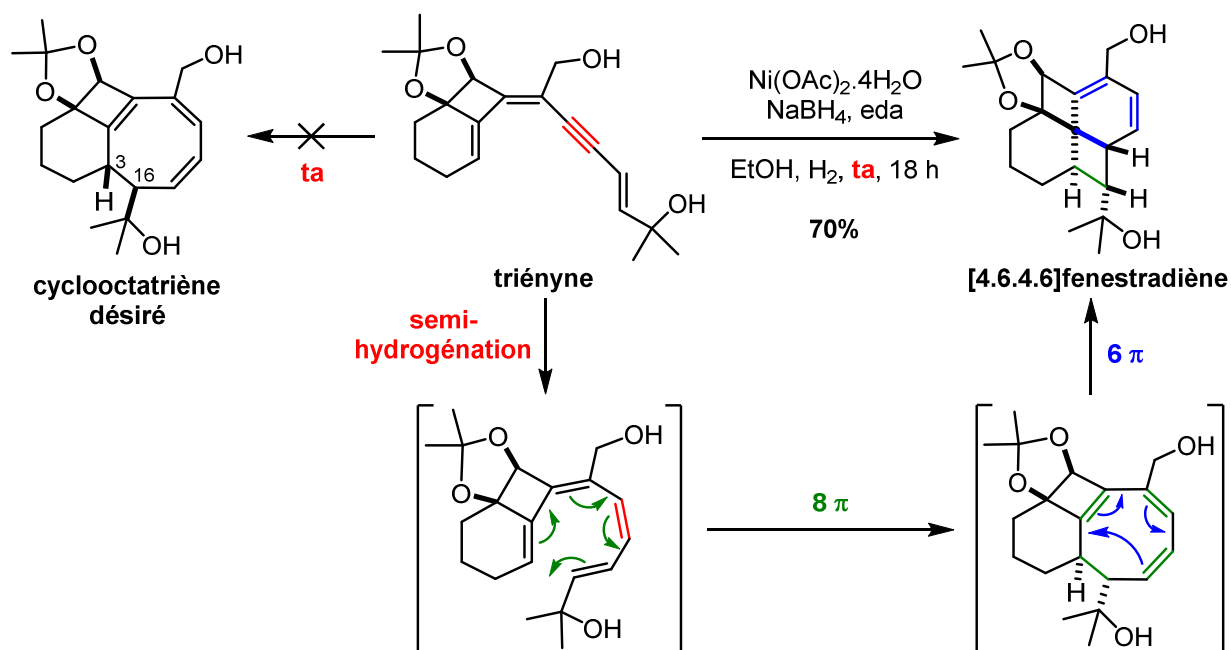


Schéma 221. Synthèse de nouveaux fenestrans : les [4.6.4.6]fenestradiènes

Le cyclooctatriène désiré (Schéma 221) a finalement été obtenu à partir du triényne en augmentant la température à 70°C (Schéma 222).

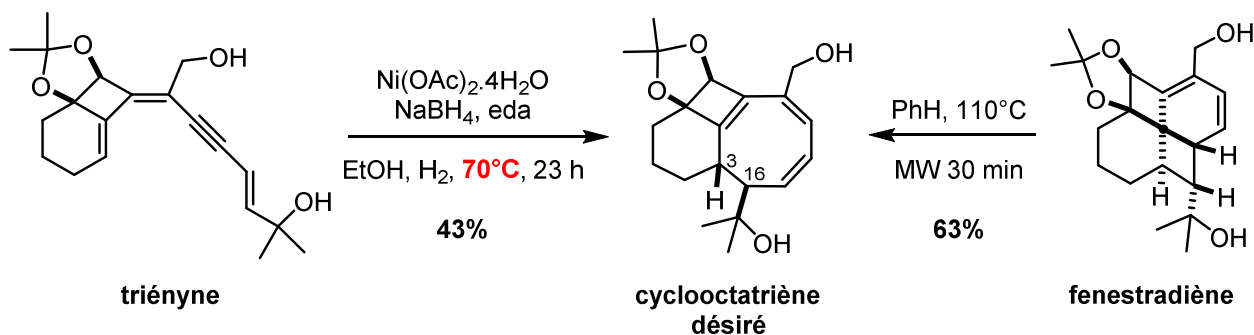


Schéma 222. Accès au cyclooctatriène désiré par chauffage à 70°C

²²⁷ Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5046–5047.

²²⁸ Hulot, C.; Amiri, S.; Blond, G.; Schreiner, P. R.; Suffert, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13387–13398.

Il est important de noter que la stéréochimie de la nouvelle liaison formée C3-C16 est opposée à celle du fenestradiène obtenu précédemment. Lorsque le fenestradiène est chauffé à 110°C sous irradiation micro-ondes dans le benzène, le cyclooctatriène désiré est obtenu également avec de meilleurs rendements (Schéma 222). Le cyclooctatriène correspond finalement au produit thermodynamique et le fenestradiène représente le produit cinétique.

A l'issue de la cascade initiée par une réaction d'hydrogénation, le fenestradiène présenté dans les schémas 221 et 222 a été stocké à -20°C, à l'air libre. Après plusieurs jours, un nouveau fenestrène a été découvert : le composé stocké s'est en fait réarrangé par action de l'oxygène de l'air. L'oxydation peut aussi être réalisée en utilisant le réactif *m*-CPBA, permettant ainsi l'accès à de nouveaux fenestrènes complexes hautement fonctionnalisés (Schéma 223).

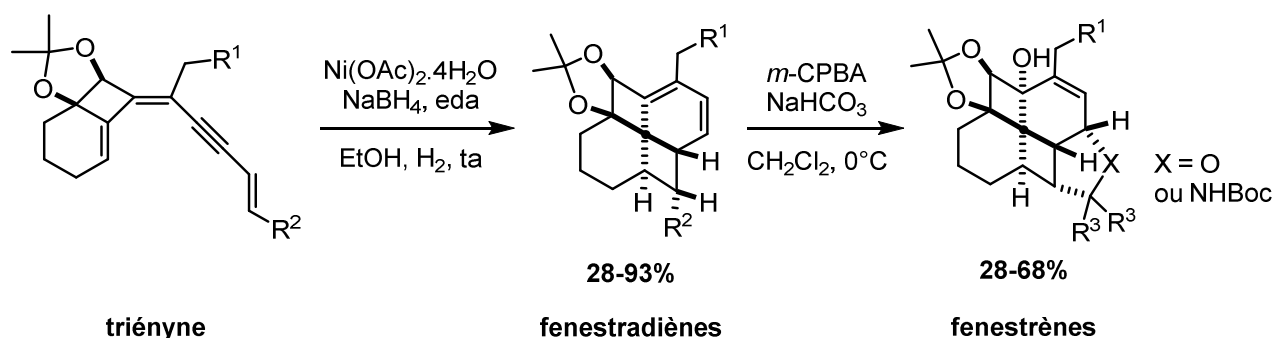
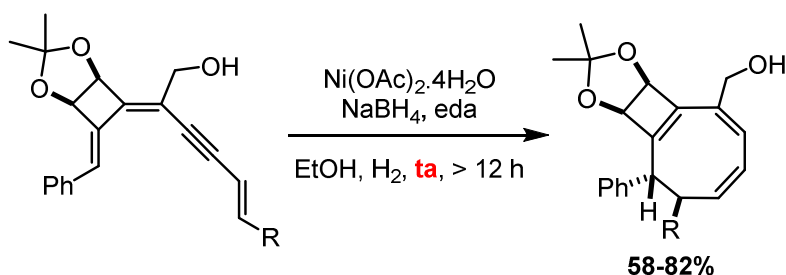


Schéma 223. Synthèse de la première génération de fenestradiènes et fenestrènes

La méthode d'hydrogénation partielle du triényne a aussi été appliquée à d'autres types de substrat : les composés « acycliques » et ceux portant un cycle à sept atomes de carbone (Schéma 224). Les cyclooctatriènes correspondants ont été obtenus à température ambiante avec de très bons rendements mais aucune trace de fenestradiène n'a été observée.

a. Substrats acycliques



b. Substrats avec un cycle à 7 atomes de carbone

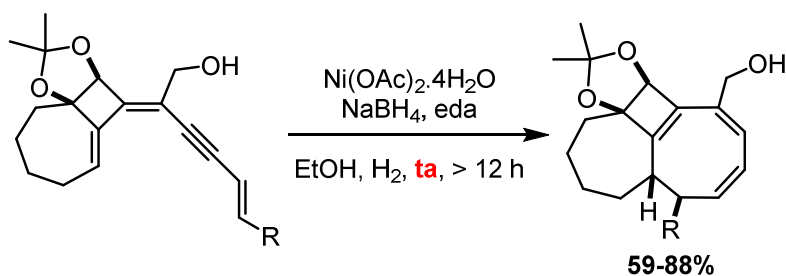


Schéma 224. Exemplification de la méthode d'hydrogénation partielle sur d'autres types de substrat

I.2. Fenestradiènes

I.2.1. Définition et nomenclature

La famille des fenestranes (*Lat.* « fenestra ») se compose de molécules extraordinaires, de par leur structure en forme de fenêtre (*Figure 36a*).²²⁹ Ces molécules sont constituées de quatre cycles condensés de taille variable, partageant le même atome central de carbone (*Figure 36b*). Le motif principal des fenestranes peut aussi être défini comme un spiroalcane doublement ponté (*Figure 36c*). La nomenclature de ces polycycles selon l'UICPA est relativement complexe, mais en 1976, Liebman and Greenberg ont proposé une autre nomenclature avec le préfixe [m.n.p.q] pour définir la taille des quatre cycles (*Figure 36d*).²³⁰ Finalement, les fenestradiènes avec deux doubles liaisons dans leur structure centrale sont appelés fenestradiènes. Ainsi, le composé (e) de la figure 36 est un [4.6.4.6]fenestradiène.

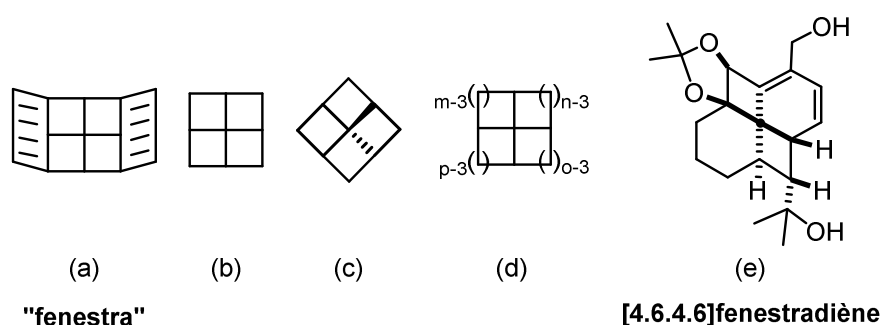


Figure 36. Structure des fenestranes en forme de fenêtre

Outre la description des cycles, il est important de définir la numérotation et la stéréochimie²³¹ des fenestranes. La numérotation commence sur l'atome de carbone de plus haute priorité, en tête de pont, puis elle se poursuit en périphérie et se termine par l'atome central de carbone (*Figure 37a*). Le carbone 1 est aussi le point de départ pour permettre l'attribution des tailles de cycles [m.n.p.q] dans le sens des aiguilles d'une montre (*Figure 37b*). Cependant, l'assignation du carbone 1 en tête de pont n'étant pas des plus triviales, la description des tailles de cycle commencera par le plus petit chiffre.

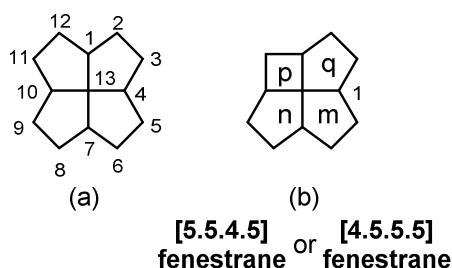


Figure 37. Numérotation des fenestranes

Pour des raisons de clarté, les fenestranes suivants seront représentés par la projection de Fischer. Au niveau de la stéréochimie, le fenestrane possède un minimum de cinq centres stéréogènes, excepté lorsqu'il porte les quatre mêmes substituants et lorsque le carbone central est parfaitement plan (*Figure*

²²⁹ Georgian, V.; Saltzman, M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4315–4317.

²³⁰ Liebman, J. F.; Greenberg, A. *Chem. Rev.* **1976**, 76, 311–365.

²³¹ (a) Luef, W.; Keese, R. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1992**, 257, 353–368. (b) Thommen, M.; Keese, R. *Synlett* **1997**, 231–240.

38). Dans ce cas, la molécule est un composé méso, elle possède un plan de symétrie et n'est pas chirale (Figure 38b).

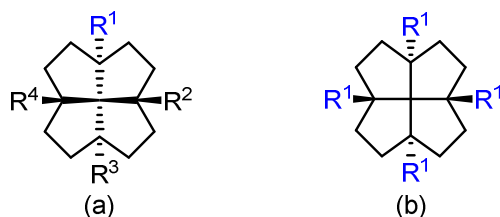


Figure 38. Centres stéréogènes des fenestranes

Parmi les différentes nomenclatures de stéréochimie proposées dans la littérature, celle de Keese sera choisie dans ce chapitre pour faciliter la compréhension.²³² Celle-ci a été établie de la façon suivante : le préfixe utilisé détermine la relation cis/trans entre une liaison carbone-carbone interne et une liaison carbone-hydrogène périphérique. Après avoir assigné le carbone 1 du fenestrane, le groupe de liaisons H1-C1-C13-C7 est le premier à être décrit en tant que cis ou trans. Par exemple, la relation entre les liaisons sus-citées du fenestrane (a) de la figure 39 est cis (en rouge). Ensuite, le préfixe cis ou trans est attribué aux trois autres groupes de liaisons dans cet ordre : H4-C4-C13-C10, H7-C7-C13-C1 et H10-C10-C13-C4. Ainsi, les composés (a) et (b) de la figure 39 sont respectivement appelés cis,cis,cis,cis-[5.5.5.5]fenestrane et cis,trans,cis,trans-[5.5.5.5]fenestrane. Ces derniers peuvent être écrits également sous la forme c,c,c,c-[5.5.5.5]fenestrane et c,t,c,t[5.5.5.5]fenestrane.

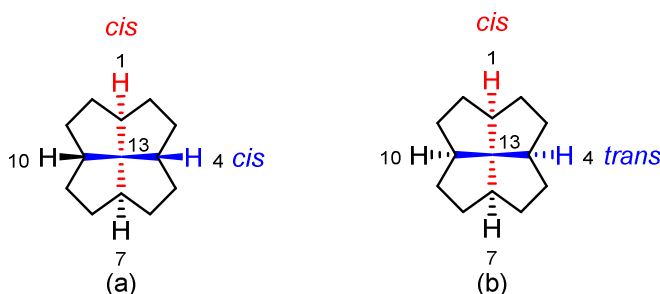


Figure 39. Nomenclature cis/trans de Keese *et al.*

I.2.2. Intérêt des fenestranes

Depuis plus de 40 ans, les fenestranes intéressent les chercheurs pour leur structure fascinante et la planéité de leur atome de carbone central.^{232,233} En effet, il a été remarqué que les angles α et β entre les liaisons du carbone tétracoordiné pouvaient atteindre 137,8°. Dans un arrangement tétraédrique classique, ils sont de 109,28°. On assiste alors à l'aplanissement du carbone central.

L'influence de différents facteurs sur la planéité du carbone central a été abondamment étudiée.^{232,234} Les angles α et β du c,c,c,c-[5.5.5.5]fenestrane (Figure 40a) ont par exemple été calculés puis comparés aux angles de fenestrènes possédant des doubles liaisons en tête de pont, tels que le [5.5.5.5]fenestrène^{232,235} entièrement insaturé (Figure 40b). Il a alors été constaté que les insaturations en tête de pont contribuaient à l'agrandissement des angles α et β . D'autres paramètres comme la taille des cycles (Figure

²³² Keese, R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4787–4808.

²³³ (a) Venepalli, B. R.; Agosta, W. C. *Chem. Rev.* **1987**, 87, 399–410.

²³⁴ Gupta, A. K.; Fu, X.; Snyder, J. P.; Cook, J. M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 3665–3710.

²³⁵ Hirschi, D.; Luef, W.; Gerber, P.; Keese, R. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1897–1908.

40c), les substituants en tête de pont (Figure 40d) et les relations cis/trans des liaisons (Figure 40e) peuvent influencer sur les angles centraux (α et β).

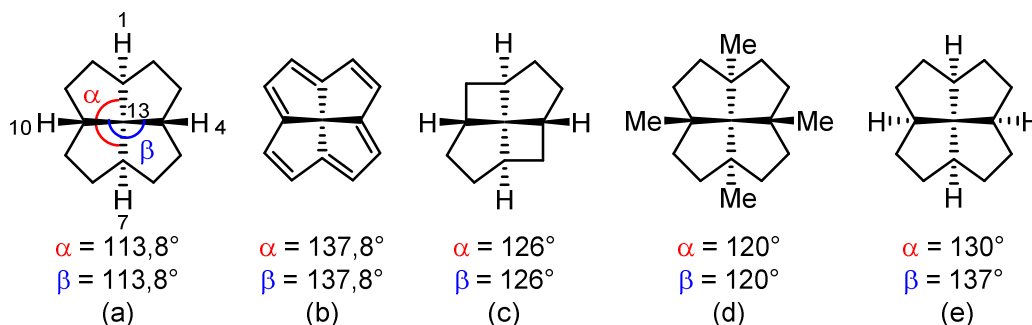


Figure 40. Influence de divers paramètres structuraux sur les angles de l'atome central de carbone

I.2.3. Les produits naturels de la famille des fenestranes

Le lauren-1-ène est actuellement le seul fenestrane naturel avec un squelette entièrement carboné (Figure 41).²³⁶ Ce composé a été isolé en 1979. Il ne présente, à ce jour, aucune activité biologique significative. D'autres fenestranes naturels composés d'hétérocycles ont été reportés : la pénifulvine²³⁷, isolée en 2006, possède des propriétés insecticides, et l'aspéraculine A²³⁸ a été découverte en 2011 (Figure 41).

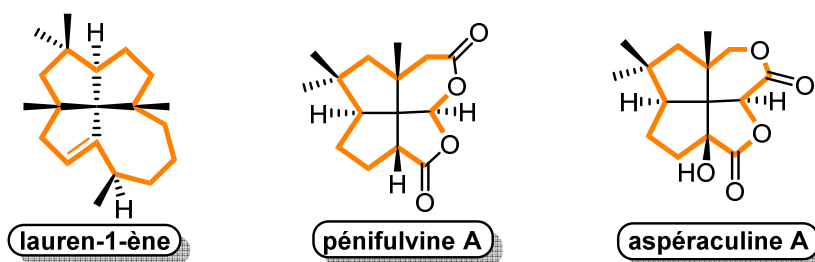


Figure 41. Produits naturels de la famille des fenestranes carbonés ou hétérocycliques

I.2.4. Travaux antérieurs du laboratoire

A la suite de la synthèse de la première génération de cyclooctatriènes et de la première génération de fenestradiènes (cf. Schémas 215 et 223), notre équipe a continué à développer des méthodologies innovantes pour préparer de nouveaux composés appartenant à ces deux familles.

- Deuxième approche de synthèse des fenestradiènes

Malgré les bons résultats de la méthode d'hydrogénation partielle, celle-ci reste fastidieuse. Le triényne

²³⁶ (a) Corbett, R. E.; Lauren, D. R.; Weavers, R. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1774-1790. (b) Corbett, R. E.; Couldwell, C. M.; Lauren, D. R.; Weavers, R. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1791-1794. (c) Corbett, R.; Guild, J.; Lauren, D.; Weavers, R. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1139-1143.

²³⁷ (a) Shim, S. H.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1601-1605. (b) Shim, S. H.; Swenson, D. C.; Gloer, J. B.; Dowd, P. F.; Wicklow, D. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1225-1228. (c) Gaich, T.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 452-453. (d) Gaich, T.; Mulzer, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 272-275.

²³⁸ (a) Ingavat, N.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoop, P. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1650-1652. (b) Mehta, G.; Khan, T. B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4558-4561.

est synthétisé en trois étapes avant d'être engagé dans la cascade menant aux cyclooctatriènes ou aux fenestradiènes. De plus, lors de la semi-hydrogénation, l'utilisation du dihydrogène peut engendrer des problèmes de manipulation et le catalyseur, relativement sensible, se désactive rapidement. C'est pourquoi une deuxième stratégie d'alcynylation a été mise en place pour synthétiser une nouvelle génération de fenestradiènes ou cyclooctatriènes en une seule étape, en supprimant les trois étapes de préparation du triényne (Schéma 225).²³⁹

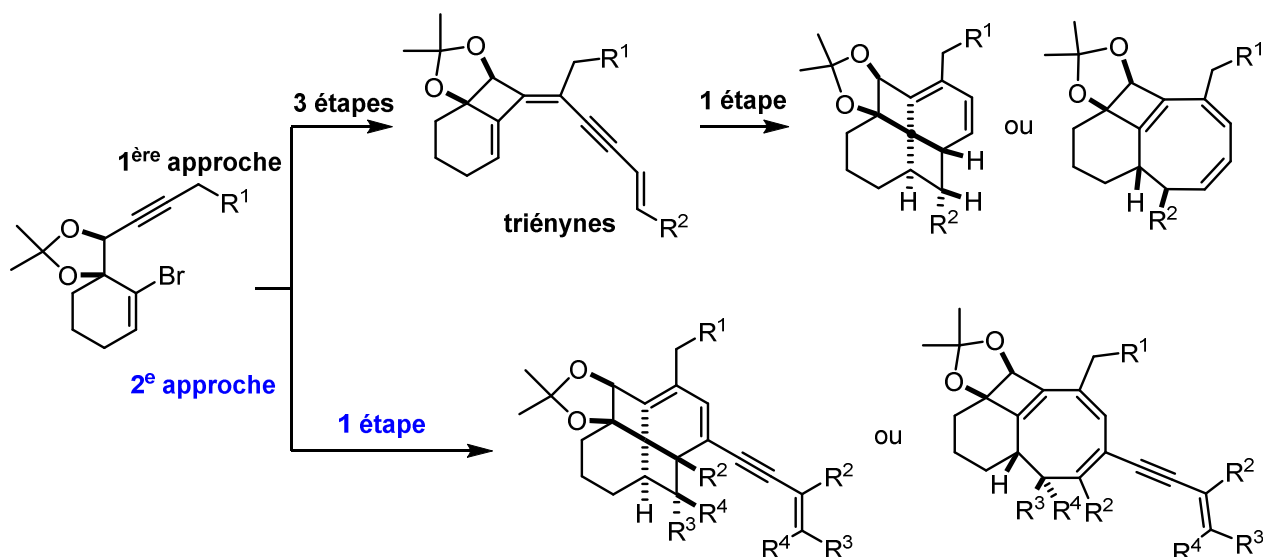


Schéma 225. Approches pour la construction de [4.6.4]fenestradiènes et de cyclooctatriènes

La seconde approche consiste en une nouvelle cascade de cinq réactions différentes, formant cinq nouvelles liaisons carbone-carbone à partir des bromures d'alcynyle employés dans la première approche.

- **Origine de la seconde approche: travaux de Trost, Gevorgyan, Inoue et Tsukada**

La stratégie proposée a été inspirée des travaux des groupes de Trost, Gevorgyan, Inoue et Tsukada (Schéma 226). En effet, Trost *et al.* ont reporté en 1997 l'addition d'alcynes terminaux (alcynes donneurs) sur des triples liaisons internes activées, substituées par des groupements électroattracteurs (alcynes accepteurs).²⁴⁰ Cette réaction, réalisée en présence de diacétate de palladium et d'un ligand encombré, riche en électrons (TDMPP) permet l'accès à un seul régioisomère d'ényne avec de très bons rendements. En 2001, Gevorgyan *et al.* ont publié la dimérisation palladocatalysée d'alcynes terminaux conduisant exclusivement à des énynes conjugués tête-à-tête.²⁴¹ Tsukada, Inoue *et al.*, quant à eux, ont mentionné l'addition palladocatalysée régiosélective d'alcynes silylés terminaux sur des triples liaisons internes non activées.²⁴²

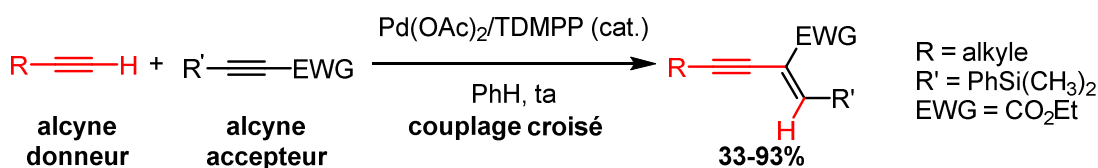
²³⁹ (a) Charpenay, M.; Boudhar, A.; Siby, A.; Schigand, S.; Blond, G.; Suffert, J. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3151–3156. (b) Charpenay, M.; Boudhar, A.; Blond, G.; Suffert, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2012**, 51, 4379–4382.

²⁴⁰ (a) Trost, B. M.; Gunzner, J. L.; Yasukata, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3775–3778. (b) Trost, B. M.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3207–3210. (c) Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Rühter, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 698–708.

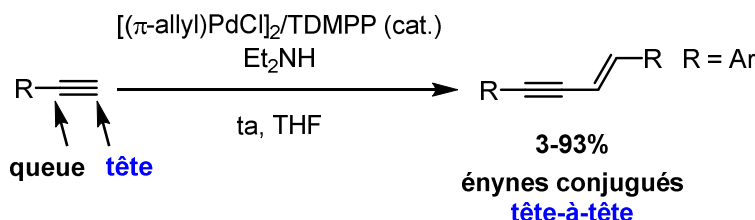
²⁴¹ Rubina, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11107–11108.

²⁴² Tsukada, N.; Ninomiya, S.; Aoyama, Y.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2919–2921.

a. Travaux de Trost, 1997



b. Travaux de Gevorgyan, 2001



c. Travaux de Tsukada et Inoue, 2007

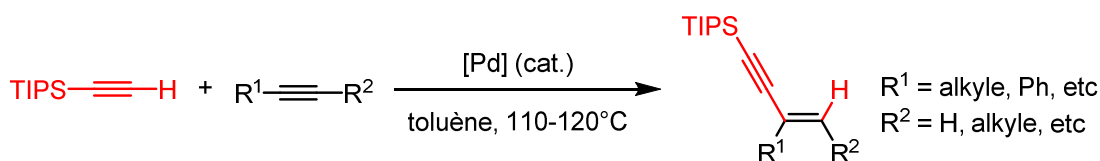


Schéma 226. Travaux de Trost, Gevorgyan, Inoue et Tsukada.

A partir des travaux reportés dans la littérature, l'idée principale de la seconde approche a été d'utiliser des ényne en excès pour synthétiser le triényne désiré en une seule étape et pour poursuivre la cascade palladocatalysée par l'addition de l'ényne terminal sur le triényne précédemment formé (Schéma 227). Cette transformation est la réaction clé de la cascade réactionnelle palladocatalysée, elle permet de s'affranchir de la réaction d'hydrogénation partielle et de ses contraintes.

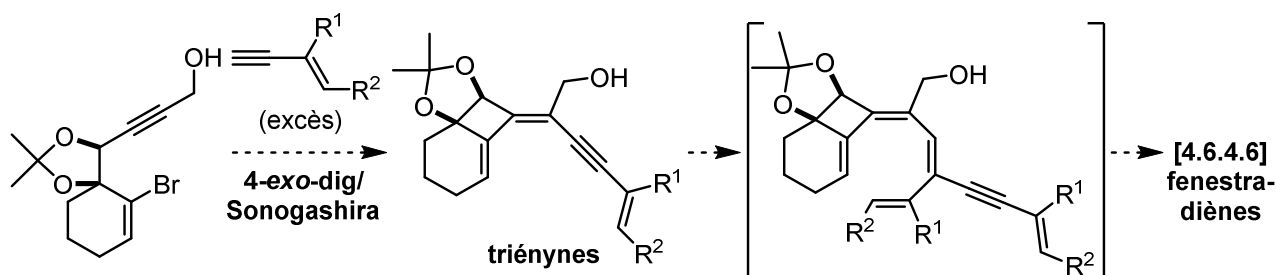


Schéma 227. Deuxième stratégie de synthèse des fenestradiènes

- Résultats et mécanisme de la deuxième approche de synthèse des fenestradiènes

Différents bromures d'alcényne ont donc été engagés dans une réaction domino avec un excès d'ényne dans des conditions de couplage de Sonogashira. Divers fenestradiènes ont été synthétisés en une seule étape à des températures de 90 ou 100°C, avec de très bons rendements (Schéma 228). Lorsque la même réaction est effectuée à des températures plus élevées (100-130°C), des cyclooctatriènes 6-4-8 et 7-4-8 ont également été isolés avec de très bons rendements. En revanche, aucune réaction n'a été observée à partir des substrats acycliques (cf. schéma 224).

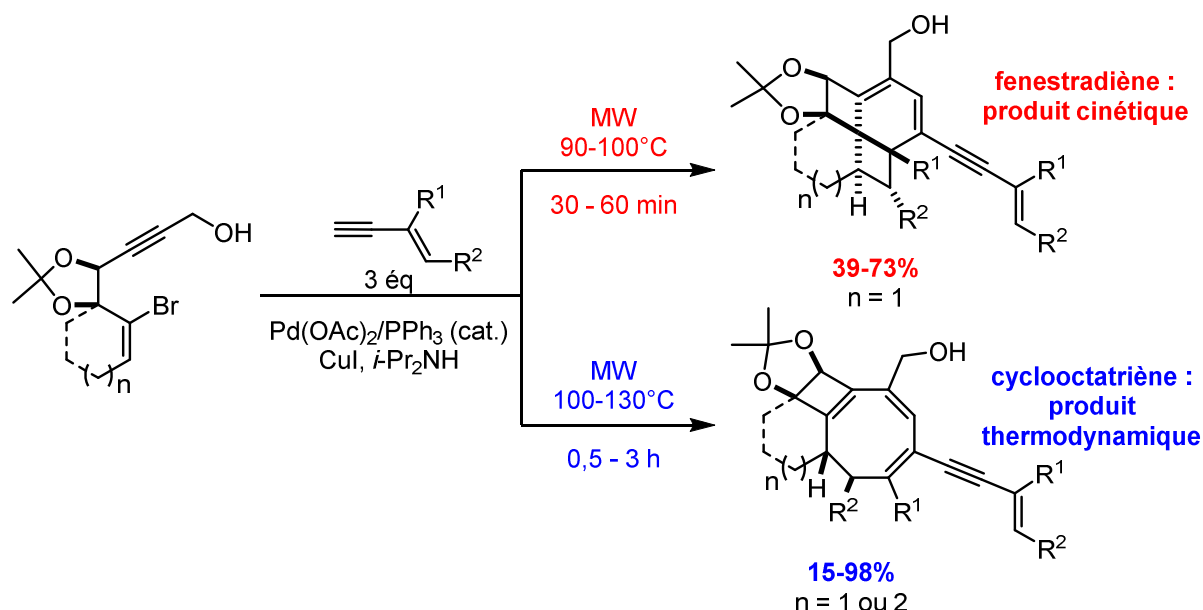


Schéma 228. Résultats de la deuxième approche en une seule étape

D'un point de vue mécanistique, le triényne est préparé in situ à l'issue d'une réaction tandem cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Sonogashira puis il réagit directement avec la fonction alcyne de l'ényne en excès (Schéma 229). Cette addition de la triple liaison terminale sur une triple liaison interne est totalement régiosélective et conduit à un tétraène intermédiaire, jamais isolé. Ici, selon la température de la réaction (conditions cinétiques ou thermodynamiques), deux états de transition sont possibles. A « basses températures », la chaîne principale du tétraène se place en position syn par rapport à l'acétonide (état de transition 1 : **ET1**). Il subit alors spontanément une électrocyclisation conrotatoire à huit électrons π pour donner un cyclooctatriène intermédiaire instable (**voie I**), se réarrangeant ensuite en fenestradiène stable, via une électrocyclisation disrotatoire à six électrons π . Ce nouveau [4.6.4.6]fenestradiène représente le produit cinétique. A plus hautes températures, une rétro-électrocyclisation à six électrons π est postulée à partir du fenestradiène. Elle est ensuite suivie d'une rétro-électrocyclisation à huit électrons π permettant l'état de transition 2 (**ET2**). La chaîne principale du tétraène intermédiaire se positionne alors en anti par rapport à l'acétonide et l'électrocyclisation conrotatoire à huit électrons π conduit au produit thermodynamique : le cyclooctatriène (**voie II**). Notons que les deux électrocyclisations conrotatoires à huit électrons π se produisent avec des torquosélectivités différentes et sont donc stéréospécifiques.

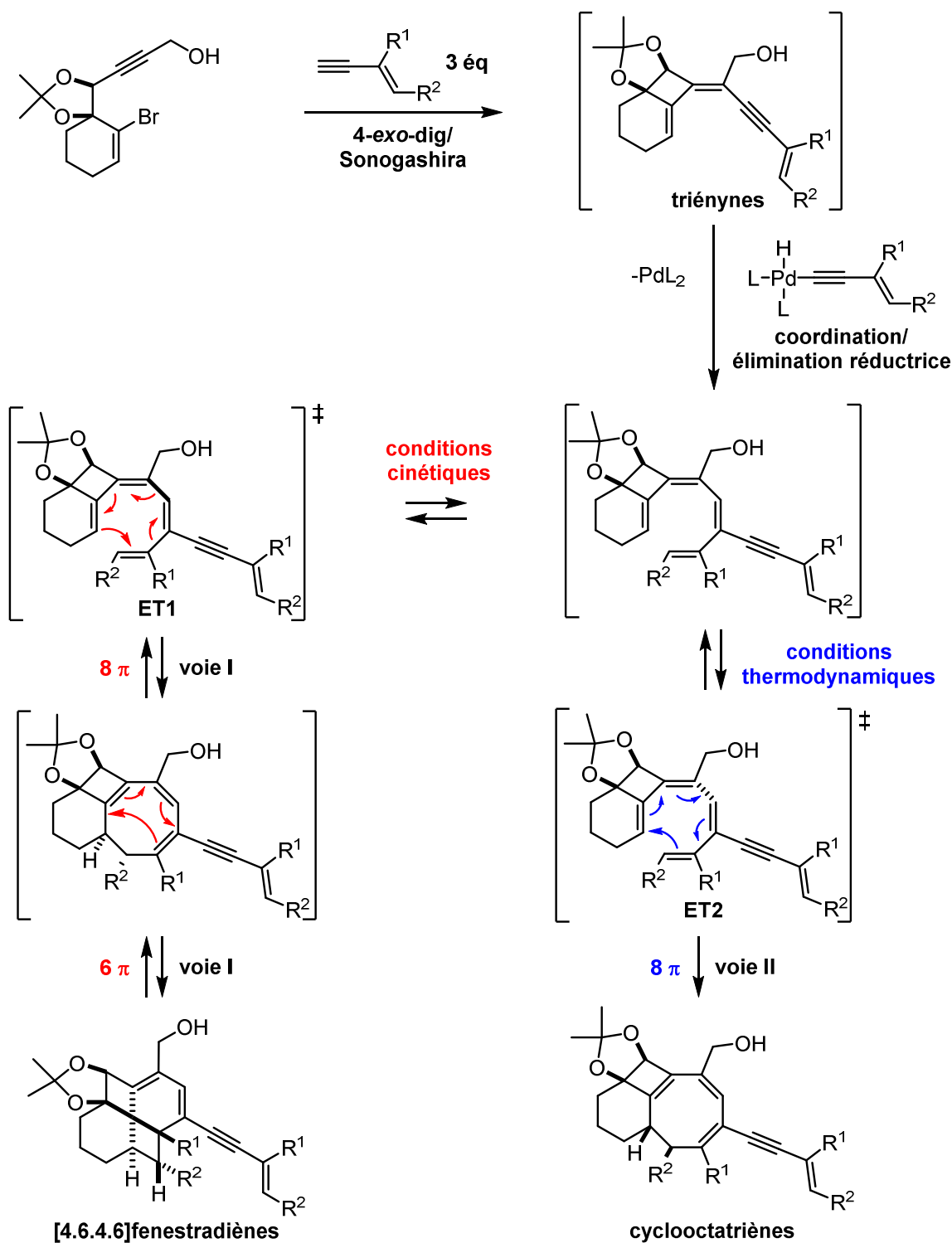


Schéma 229. Mécanisme proposé pour la cascade réactionnelle en une seule étape

Pour confirmer l'hypothèse du produit cinétique et du produit thermodynamique, le fenestradiène a été chauffé sous irradiation micro-ondes pendant 60 minutes à 130°C et malgré un rendement moindre, le cyclooctatriène a bien été isolé (Schéma 230).

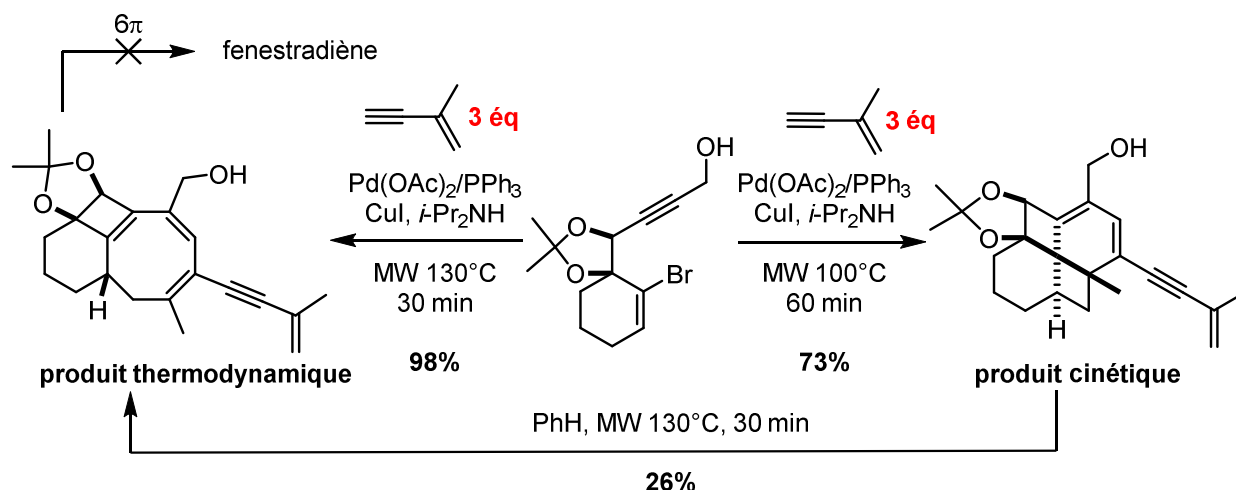
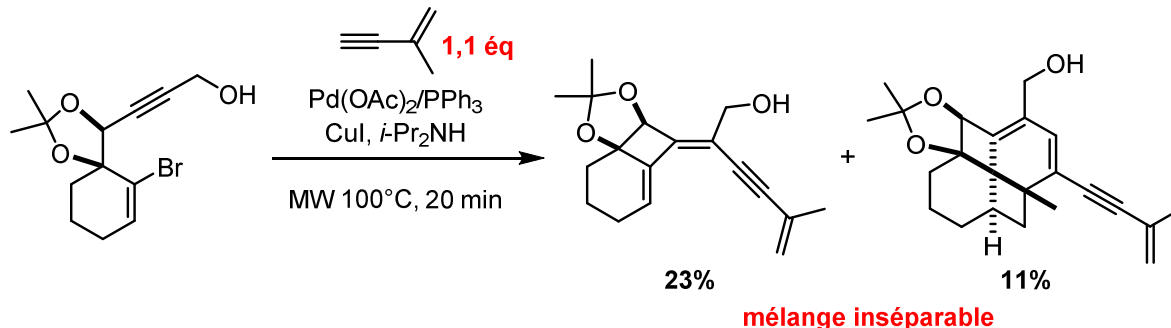


Schéma 230. Vérification des produits cinétique et thermodynamique

Bien que différents tests approuvent le mécanisme, une interrogation subsiste : le triényne est-il réellement un intermédiaire réactionnel de la cascade palladocatalysée?

Pour répondre à cette question, il a été envisagé d'effectuer une addition d'alcyne sur un triényne. Pour isoler ce triényne et éviter l'addition d'un deuxième équivalent d'ényne sur la triple liaison, un seul équivalent d'ényne a été engagé dans la cascade à partir du bromure d'alcényne (Schéma 231). Malheureusement, un mélange inséparable de triényne et de fenestradiène a été obtenu, le triényne n'a pu être isolé.

Schéma 231. Synthèse d'un triényne via la réaction tandem 4-*exo*-dig/Sonogashira avec 1,1 équivalent d'ényne

Une autre méthode a été imaginée avec pour même objectif d'isoler le triényne. Une cascade 4-*exo*-dig/couplage de Stille a été réalisée en utilisant un seul équivalent d'ényne stannylé (Schéma 232). Le triényne désiré n'a pas été isolé mais de façon surprenante, la réaction a conduit au produit thermodynamique connu : le cyclooctatriène.

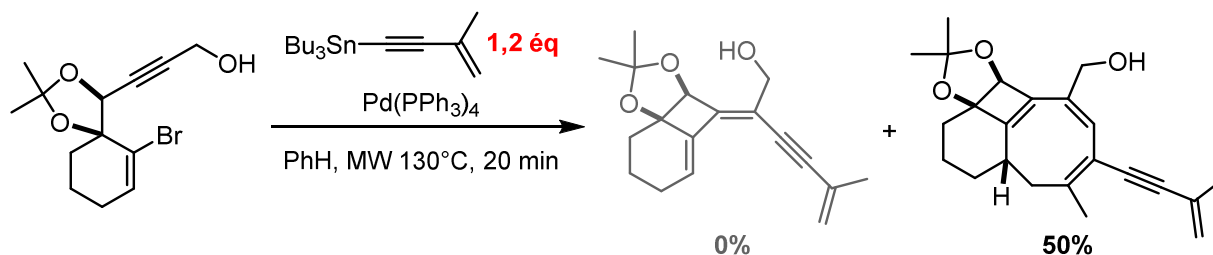


Schéma 232. Nouvelle voie de synthèse des fenestradiènes

II. Projet : nouvelle voie de synthèse des cyclooctatriènes et fenestradiènes

II.1. Objectifs

De ces derniers résultats présentés dans le schéma 232, découlent les objectifs de mon projet sur la synthèse des cyclooctatriènes et des fenestradiènes (*Schéma 233*). La cascade réactionnelle palladocatalysée, initiée par une réaction tandem cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille, devient une nouvelle voie d'accès aux cyclooctatriènes (**voie I**) et peut-être même aux fenestradiènes (**voie II**). Le but de ce projet est donc de mettre au point la nouvelle réaction domino, de l'exemplifier et d'établir le mécanisme réactionnel.

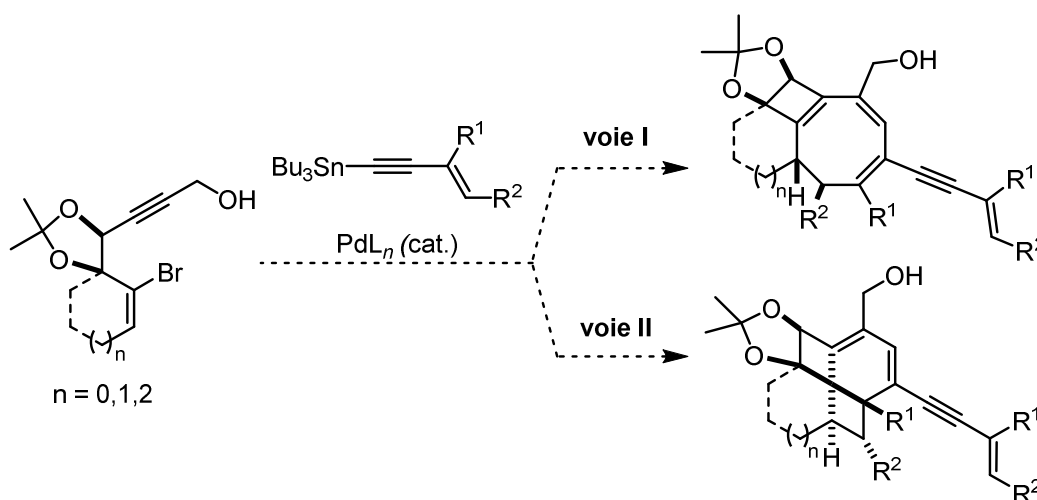


Schéma 233. Objectifs du projet sur les cyclooctatriènes et les fenestradiènes

II.2. Résultats du projet

II.2.1. Synthèse du produit de départ

Le design du substrat de départ a été établi à la suite d'une succession de tests et d'observations pour mener à bien les différentes cascades décrites depuis 2004 au laboratoire (*cf. Figure 35*).

La préparation du produit de départ a été réalisée en huit étapes avec un rendement global de 25% (*Schéma 234*).

Dans un premier temps, l'alcool propargylique commercial est protégé sous forme d'acétal **101** par l'éthyléther vinylique avec un très bon rendement de 98%. Auparavant, le 2-méthoxypropène était utilisé. Cependant, pour des raisons d'aisance de purification et de stabilité de l'acétal sur gel de silice, l'éthyléther vinylique lui a été préféré. L'alcyne est ensuite silylé en position terminale (composé **102**). Autrefois, cette étape était réalisée avec le *n*-butyllithium et le produit obtenu était purifié par filtration sur silice. Le produit isolé était souvent moins propre que le brut réactionnel. L'utilisation du bromure d'éthylmagnésium a donc permis la silylation dans des conditions bien plus douces et dans un laps de temps bien plus court. En outre, le produit très propre est engagé directement dans l'étape suivante sans

purification préalable. D'autre part, la cyclohexénone bromée **103** est préparée en une seule étape par dibromation de la cyclohex-2-èn-1-one commerciale suivie d'une débromation.

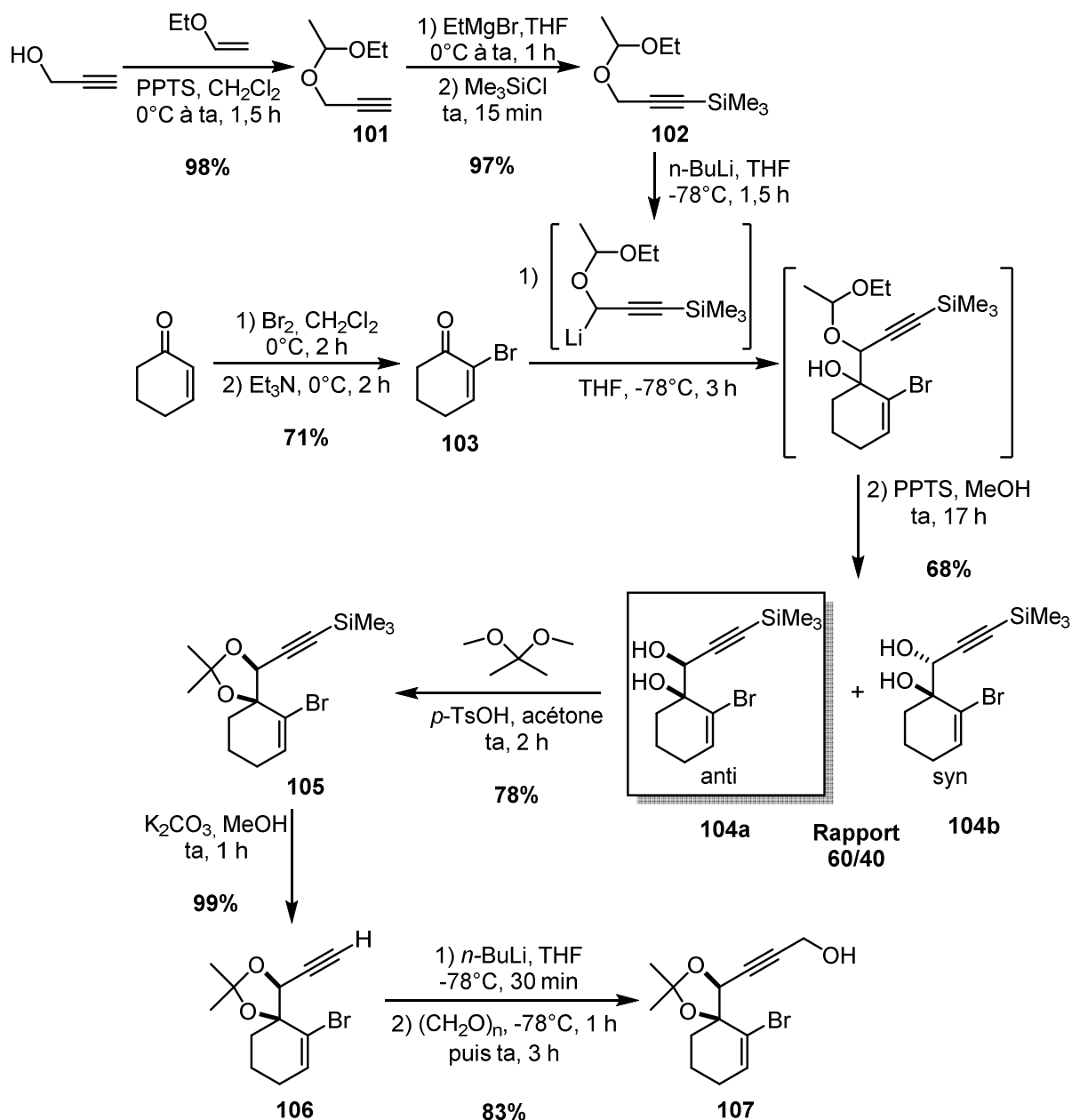


Schéma 234. Synthèse du produit de départ 107

Dans un deuxième temps, un lithien est formé *in situ* à partir de l'alcool propargylique diprotégé **102** puis additionné sur la cyclohexénone bromée **103**. Ceci conduit à un mélange de deux diastéréoisomères, qui sont ensuite déprotégés sans purification préalable en présence de pyridinium *p*-toluènesulfonate (PPTS). Un nouveau mélange de deux diastéréoisomères anti (**104a**) et syn (**104b**), séparés par chromatographie sur gel de silice, est obtenu. Seul le diol anti est sélectionné et protégé sous forme d'acétonide **105** en présence d'un large excès de 2,2-diméthoxypropane et d'une quantité catalytique d'acide paratoluènesulfonique. La désilylation du composé **105** fournit l'alkyne vrai **106** dont la métallation par du *n*-butyllithium, suivie de l'ajout du paraformaldéhyde permet la formation du produit de départ **107** de la cascade.

Notons que la stéréochimie relative des diols **104a** et **104b** est déterminée et confirmée à l'issue de l'étape de protection sous forme d'acétonide (*Schéma 235*). En bloquant la géométrie du diol, une corrélation par RMN 2D (NOESY) est observée entre le proton propargylique et les deux protons du cycle en position β .

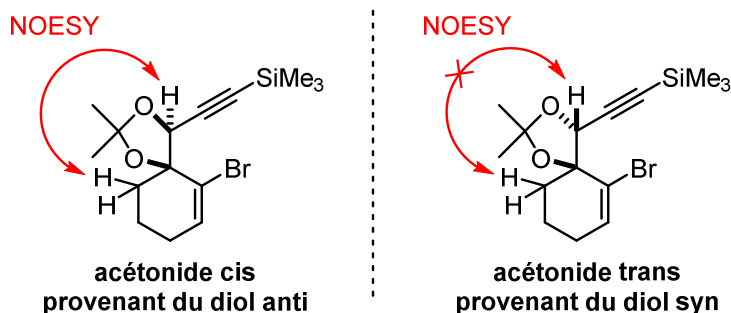


Schéma 235. Stéréochimie relative des diols déterminée à l'issue de la protection

II.2.2. Etude de la nouvelle cascade 4-*exo*-dig/Stille

• Rappel mécanistique de la réaction de Stille

Comme indiqué dans le chapitre I de la partie II, la réaction de Stille est un couplage palladocatalysé entre un organostannane et un dérivé halogéné ou pseudohalogéné organique. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et $\text{Pd}(\text{dba})_2$ sont les espèces catalytiques au degré d'oxydation (0) les plus utilisées dans cette réaction. D'autres espèces au degré d'oxydation (II) telles que $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ sont aussi employées en tant que précurseurs d'espèces catalytiques actives. Les précatalyseurs au degré d'oxydation (II) sont réduits par l'organostannane ou par l'addition de phosphines avant le cycle catalytique principal (*Schéma 236*).

Le cycle catalytique comporte quatre étapes : l'addition oxydante, la transmétallation, l'isomérisation trans-cis et l'élimination réductrice.

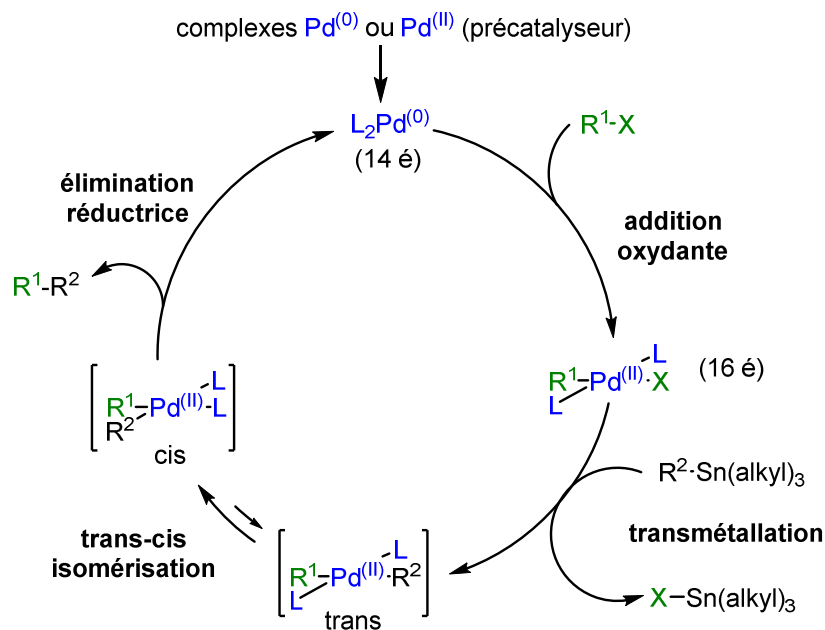


Schéma 236. Mécanisme du couplage de Stille

Le mécanisme initial (*Schéma 236*) a été progressivement modifié pour rationaliser les effets des ligands (ex: AsPh_3 vs PPh_3) sur l'efficacité des réactions catalytiques. La transmétallation, très tôt considérée comme étape limitante, est celle qui a requis le plus d'attention. Les derniers travaux sur le mécanisme réactionnel ont été publiés par les groupes de Santos et Eberlin²⁴³ (2007), Amatore²⁴⁴ et Jutand²⁴⁵ (2003) et Espinet²⁴⁶ (1998-2000).

La réaction de Stille possède de nombreux avantages dont la stabilité des organostannanes à l'air et à l'humidité ainsi que leur disponibilité commerciale. Cette méthode est devenue très fiable et a souvent été utilisée pour la construction d'une grande variété de carbocycles et d'hétérocycles. Son succès est largement attribué aux conditions réactionnelles très douces. Ces dernières sont par ailleurs compatibles avec un grand nombre de groupes fonctionnels.

Malheureusement, les inconvénients majeurs de cette réaction sont la toxicité des organostannanes et la difficulté d'élimination des résidus stannylés contenus dans les mélanges réactionnels. Ce dernier élément sera en effet le principal obstacle de notre nouvelle méthodologie.

- Premiers essais de la cascade 4-*exo-dig*/Stille avec différents types d'énynes stannylés

Trois types d'énynes stannylés sont choisis pour les premiers essais : un ényne acyclique **108a**, un ényne cyclique **108b**, et un ényne conjugué au groupement phényle **108c** (*Figure 42*).

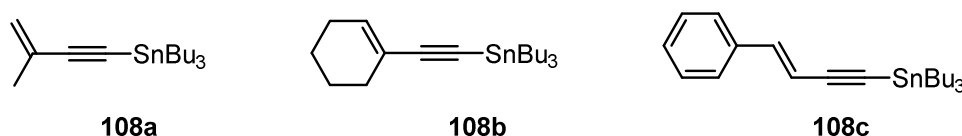


Figure 42. Enynes utilisés pour mettre au point et exemplifier la nouvelle cascade réactionnelle

➤ Synthèse des énynes stannylés

Les énynes stannylés **108a** et **108b** sont obtenus par métallation des deux énynes commerciaux correspondants avec le *n*-butyllithium, suivie d'une stannylation par le chlorure de tributylétain (*Schéma 237*). Notons que dès l'étape de préparation des énynes stannylés, les résidus stannylés sont observés sur les spectres RMN ^1H : un léger excès de protons aliphatiques est remarqué.

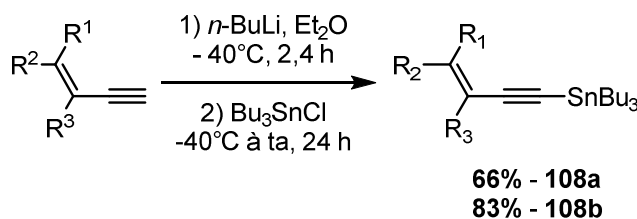


Schéma 237. Stannylation des deux énynes commerciaux

L'ényne stannylé **108c** est préparé en trois étapes à partir du phénylacétylène commercial, avec un

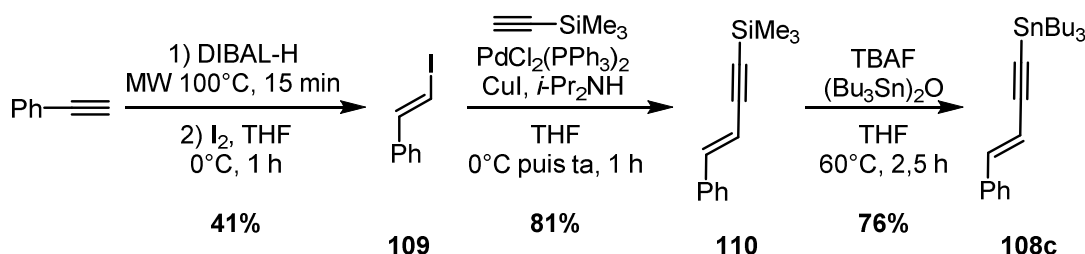
²⁴³ Santos, L. S.; Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5809-5812.

²⁴⁴ Amatore, C.; Bahsoun, A. A.; Jutand, A.; Meyer, G.; Ndedi Ntepe, A.; Ricard, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4212-4222.

²⁴⁵ Jutand, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2017-2040.

²⁴⁶ (a) Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978-8985. (b) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11771-11782.

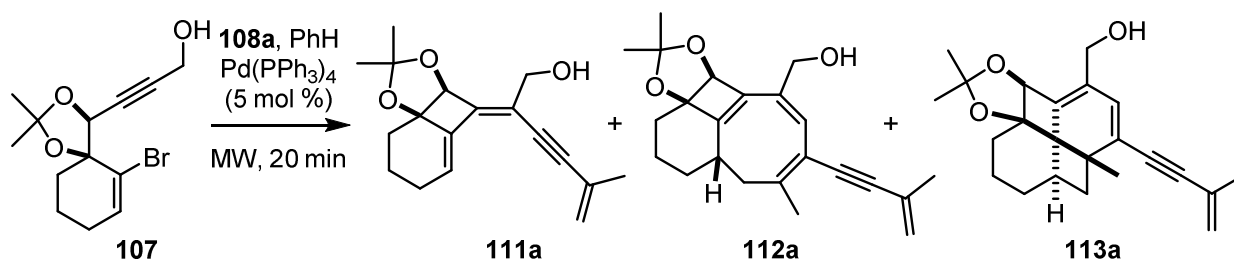
rendement global de 25% (Schéma 238). Premièrement, l'addition *cis* de l'hydruure de diisobutylaluminium sur la triple liaison permet d'obtenir stéréosélectivement l'alcène *cis*, qui est ensuite traité par une solution de diiode dans du THF pour donner l'iodure de vinyle *trans* **109** avec un rendement de 41%.²⁴⁷ Le couplage de Sonogashira entre le composé **109** et le triméthylsilylacétylène fournit l'ényne silylé **110** avec un rendement de 81%. Ce dernier est finalement désilylé et stannylé en une seule étape pour donner l'ényne stannylé **108c** avec un rendement de 76%.²⁴⁸

Schéma 238. Préparation de l'ényne stannylé **108c** en trois étapes

➤ Résultats de la cascade réactionnelle palladocatalysée à partir du substrat **107**

Les premiers essais de la nouvelle cascade réactionnelle ont été réalisés en se basant sur les derniers travaux du laboratoire (*cf.* Schéma 232). Le produit de départ **107** est mis en présence d'un des énynes stannylés et de tetrakis(triphénylphosphine)palladium (0) dans le benzène. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé sous irradiation micro-ondes.

Tout d'abord, la cascade réactionnelle est réalisée et optimisée en faisant varier les températures et le nombre d'équivalents de l'ényne stannylé acyclique **108a** (Tableau 37).



entrée	température	ényne stannylé 108a [éq]	cyclooctatriène 112a [%]	fenestradiène 113a [%]
1	130°C	1,2	50	0
2	130°C	3	87	0
3	100°C	3	28	42
4	90°C	3	traces	41
3bis	100°C	3	en mélange inséparable avec le produit de départ 107	en mélange inséparable avec le triényne 111a
4bis	90°C	3	en mélange inséparable avec le produit de départ 107	en mélange inséparable avec le triényne 111a

Tableau 37. Cascade réactionnelle avec l'ényne stannylé **108a**

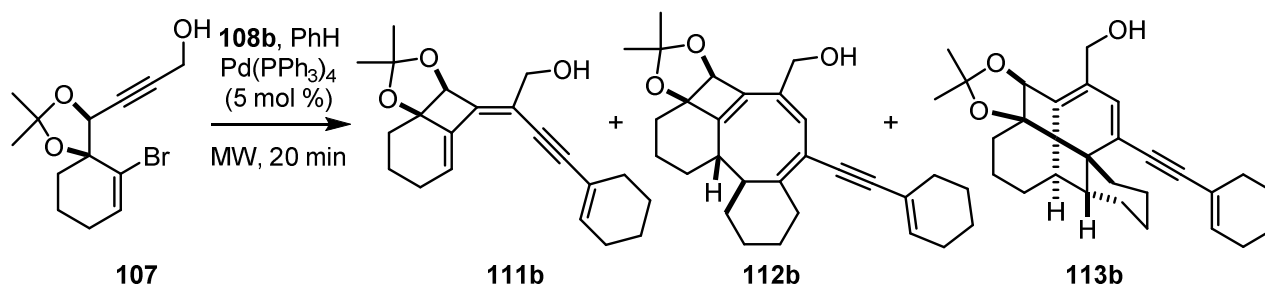
²⁴⁷ Zweifel, G.; Whitney, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2753–2754.

²⁴⁸ Bellina, F.; Ciucci, D.; Vergamini, P.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2533–2545.

Rappelons qu'à 130°C en présence d'1,2 équivalents d'ényne stannylé, seul le cyclooctatriène **112a** est obtenu avec un rendement de 50% (Schéma 232 et Tableau 37, entrée 1). Lorsque 3 équivalents d'ényne stannylé sont engagés à 130°C sous irradiation micro-ondes, le cyclooctatriène est obtenu avec 87% de rendement (Tableau 37, entrée 2). Pour obtenir les fenestradiènes, la cascade réactionnelle est testée à plus basse température (100°C) avec 3 équivalents d'ényne stannylé (Tableau 37, entrées 3 et 3bis). Dans ce cas, le fenestradiène **113a** et le cyclooctatriène **112a** sont isolés avec respectivement 42 et 28% de rendement (Tableau 37, entrée 3). Finalement, pour tester les limites de la réaction, le milieu réactionnel est chauffé à 90°C, toujours avec 3 équivalents d'ényne stannylé **108a**. Le rendement du fenestradiène **113a** est similaire au précédent et une infime quantité de cyclooctatriène est isolée. Lors de ces quatre premières expérimentations, aucune trace de produit de départ (**107**) ou triényne (**111a**) n'a été observée. Néanmoins, en raison de problèmes de purification, les réactions à 100 et 90°C sont reproduites plusieurs fois et dans la plupart des cas, le cyclooctatriène **112a** et le fenestradiène **113a** sont en mélange avec respectivement le produit de départ **107** et le triényne **111a**. Les proportions des quatre produits après purification sont généralement : **113a/112a/111a/107** 33:15:14:9, avec le fenestradiène majoritaire. Notons que les couples fenestradiène/triényne et cyclooctatriène/produit de départ sont inséparables par purification sur gel de silice.

Finalement, les essais sur l'ényne stannylé **108a** montrent qu'en faisant varier la température de réaction et le nombre d'équivalents d'ényne, le cyclooctatriène **112a** peut être obtenu exclusivement avec un très bon rendement (87%).

Les résultats concernant l'ényne stannylé cyclique **108b** sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau 38).



entrée	température	ényne stannylé 108b [éq]	triényne 111b [%]	cyclooctatriène 112b [%]
1	90°C	3	95	5
2	100°C	3	57	16
3	130°C	3	60	18
4	130°C	2	80	20
5	130°C (60 min)	3	49	48

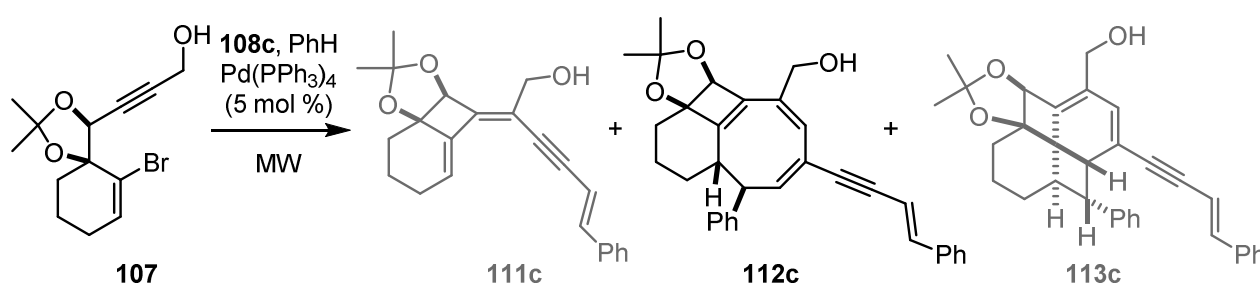
Tableau 38. Cascade réactionnelle avec l'ényne stannylé **108b**

A 90, 100 et 130°C avec 3 équivalents d'ényne stannylé **108b**, le triényne **111b** est largement majoritaire par rapport au cyclooctatriène **112b** aussi présent (Tableau 38, entrées 1, 2 et 3). Ni le produit de départ **107**, ni le fenestradiène **113b** ne sont observés. Pour minimiser la quantité de résidus stannylés,

seulement 2 équivalents d'ényne stannylé **108b** sont engagés dans l'essai suivant (Tableau 38, entrée 4). Sans surprise, le triényne **111b** est obtenu avec 80% de rendement. Enfin, lorsque la réaction est chauffée pendant 60 minutes au lieu de 20, avec 3 équivalents d'énynes, le rendement du cyclooctatriène **112b** augmente de 28% (Tableau 38, entrée 5) et atteint 48%.

L'absence de fenestradiène et les faibles rendements du cyclooctatriène peuvent s'expliquer par l'encombrement stérique du cyclohexène sur le triényne, rendant ainsi plus difficile l'addition du deuxième équivalent d'ényne stannylé. De plus, les tensions de cycle induites par le substituant de l'ényne sur la structure du fenestradiène **113b** défavorisent sa formation ou le déstabilisent, impliquant une conversion très rapide en cyclooctatriène **112b**.

Enfin, l'ényne stannylé **108c** conjugué au cycle aromatique est étudié dans la cascade réactionnelle en introduisant 3 équivalents (Tableau 39).



entrée	temps	température	ényne 108c [éq]	cyclooctatriène 112c [%]
1	20 min	130°C	3	>70
2	20 min	100°C	3	en mélange inséparable avec le produit de départ 107
2	60 min	100°C	3	68

Tableau 39. Cascade réactionnelle avec l'ényne stannylé **108c**

20 minutes de chauffage sous irradiation micro-ondes à 130°C permettent d'isoler uniquement le cyclooctatriène **112c** avec un rendement supérieur à 70% (Tableau 39, entrée 1). La température est ensuite diminuée à 100°C, afin d'observer une éventuelle formation du fenestradiène **113c**. Un chauffage de 20 minutes conduit à un mélange inséparable de cyclooctatriène **112c** et de produit de départ **107**. Une nouvelle tentative à 100°C pendant 1 heure est réalisée pour donner 68% de cyclooctatriène **112c** sans aucune trace de produit de départ, de triényne ou encore de fenestradiène.

A nouveau, cette étude permet d'obtenir exclusivement le cyclooctatriène avec de bons rendements à 130°C comme à 100°C. Aussi, l'encombrement stérique du phényle défavorise certainement la formation du fenestradiène ou provoque sa transformation rapide en cyclooctatriène.

• Premiers essais de la cascade 4-*exo*-dig/Stille avec un substrat « acyclique »

La précédente méthodologie de synthèse des cyclooctatriènes et fenestradiènes via la réaction tandem 4-*exo*-dig/Sonogashira avait été appliquée sans succès aux substrats « acycliques ». Seule de la dégradation

avait été observée.²⁴⁹ La nouvelle cascade réactionnelle via la réaction tandem 4-*exo-dig*/Stille pourrait être envisagée comme une nouvelle voie d'accès aux cyclooctatriènes et fenestradiènes à partir de substrats « acycliques » de type **114** (Schéma 239).

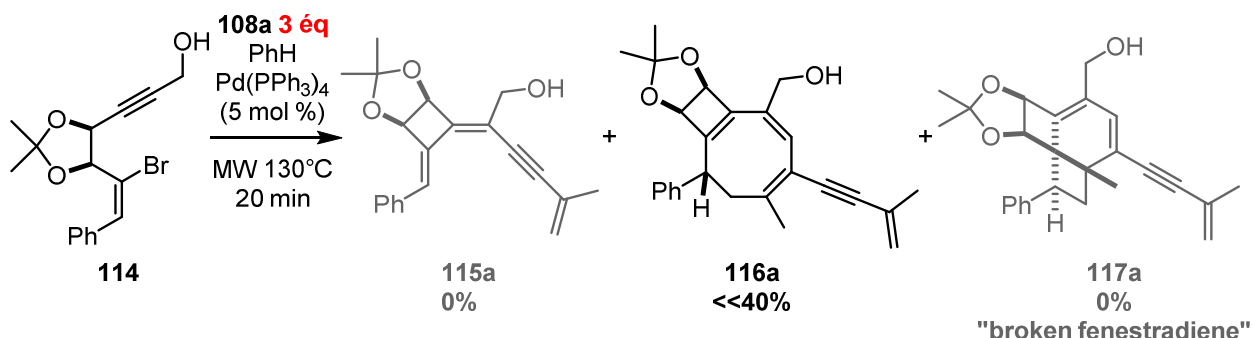


Schéma 239. Nouvel accès au cyclooctatriène **116a** à partir du substrat « acyclique » **114**

Le premier essai avec l'ényne stannylé acyclique **108a** conduit au cyclooctatriène **116a**. La présence d'une très grande quantité de résidus stannylés et d'éther diéthylique est observée sur le spectre RMN ¹H (Figure 43). Ne pouvant pas quantifier ces impuretés, un rendement très inférieur à 40% est considéré. Aucun autre produit n'est observé. Malgré deux nouvelles tentatives, la formation de ce cyclooctatriène **116a** n'a pas pu être reproduite et nous n'avons pas été en mesure d'expliquer cette absence de résultat. La molécule n'a donc pas été caractérisée mais le spectre RMN ¹H est suffisamment clair et propre pour observer tous les protons pouvant correspondre à une structure de type cyclooctatriène.

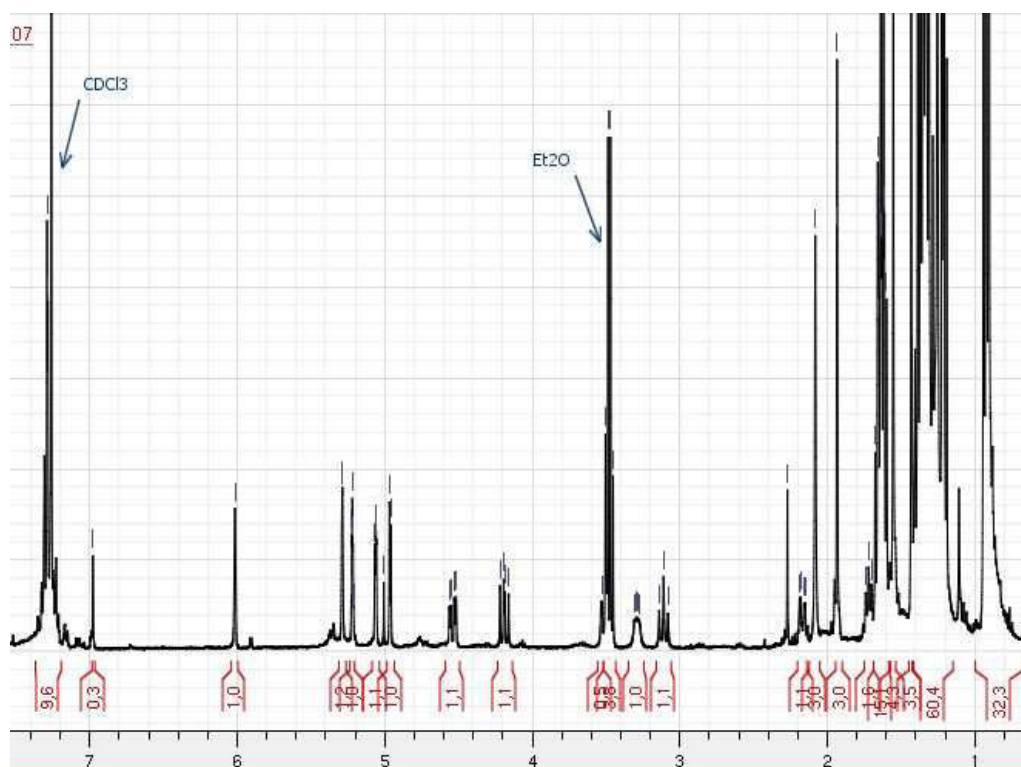


Figure 43. Spectre RMN ¹H du cyclooctatriène **116a**

²⁴⁹ Charpenay, M.; Boudhar, A.; Hulot, C.; Blond, G.; Suffert, J. *Tetrahedron* **2013**, 69, 7568–7591.

Parallèlement, un essai à partir du substrat « acyclique » **114** est tenté avec l'ényne stannylé cyclique **108b** pour donner 93% de triényne **115b** et des traces d'un nouveau produit qui semble être le cyclooctatriène **116b** (Schéma 240). Des pics caractéristiques du cyclooctatriène **116b** ont été observés sur le spectre RMN ^1H . Les signaux restent malgré tout difficilement observables en raison d'une quantité trop faible de produit et de la présence de résidus stannylés. Les données du spectre RMN ^1H n'ont donc pas été reportées, aucune caractérisation du produit n'a été réalisée.

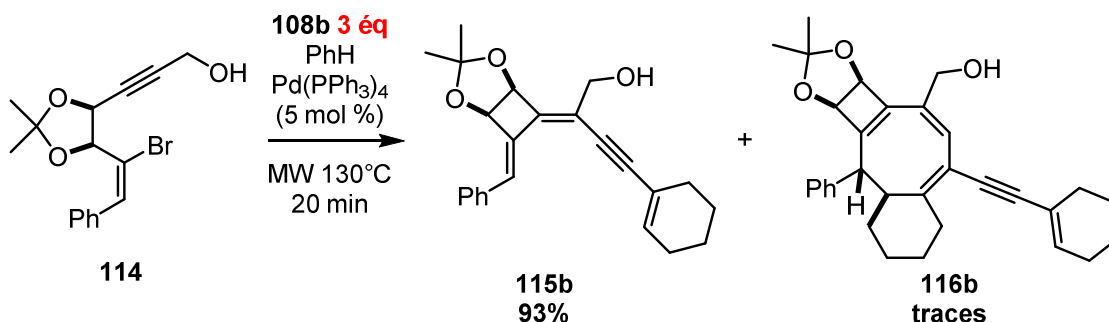


Schéma 240. Nouvel accès au triényne **115b** et cyclooctatriène **116b** à partir du substrat «acyclique» **114**

En conclusion, les essais sur les substrats « acycliques » n'ont pas mené aux molécules de type **117a** (« broken fenestradiene ») mais ont conduit aux cyclooctatriènes **116a** et **116b** avec des rendements très faibles mais encourageants.

II.2.3. Méthodes de purification des stannanes

Au cours de l'étude de la nouvelle cascade palladocatalysée cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille, la présence de résidus stannylés dans le milieu réactionnel a rendu les purifications des produits très difficiles. En effet, les fenestradiènes et les triénynes très apolaires étaient souvent mélangés à ces résidus non quantifiables même après purification par chromatographie sur gel de silice.

Dans la littérature, différentes méthodes d'élimination des résidus stannylés ont été reportées.²⁵⁰

- **Traitement au charbon actif et filtration sur célite**

Dans un premier temps, un simple traitement au charbon actif est appliqué au milieu réactionnel, puis une filtration sur célite est réalisée. Après purification, des résidus stannylés sont toujours observés sur les spectres RMN ^1H des différents produits.

- **Traitement par DBU-I₂**

La méthode de traitement par DBU-I₂ a été décrite par Curran *et al.* en 1989.²⁵¹ Elle consiste en l'ajout de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) dans une solution de produit contaminé par les stannanes dans le diéthyldéther non anhydre. Une solution de diiode dans l'éther est ensuite ajoutée. Un précipité se

²⁵⁰ (a) Crich, D.; Sun, S. J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 7200–7201. (b) Renaud, P.; Lacôte, E.; Quaranta, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2123–2126. (c) Harrowven, D. C.; Guy, I. L.; Nunn, M. I. T. *Chem. Commun.* **2004**, 1966–1967. (d) Harrowven, D. C.; Curran, D. P.; Kostiuik, S. L.; Wallis-Guy, I. L.; Whiting, S.; Stenning, K. J.; Tang, B.; Packard, E.; Nanson, L. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6335–6337.

²⁵¹ Curran, D. P.; Chang, C. T. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 3140–3157.

forme uniquement en présence d'eau et se traduit par la présence d'hydrochlorure de DBU (*Schéma 241*). Les résidus stannylés sont alors représentés sous la forme d'hydroxyde de trialkylétain ou d'hexaalkyldistannoxane.

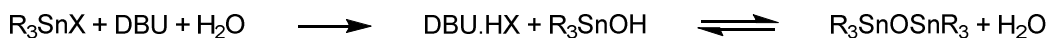


Schéma 241. Traitement des résidus stannylés au DBU-I₂

Ce traitement a été appliqué au fenestradiène **113a** après une première purification sur gel de silice. À la suite du traitement, le composé est à nouveau purifié. La majorité des résidus sont éliminés mais le rendement est bien plus faible. Ne pouvant pas véritablement quantifier les résidus stannylés dans le milieu, il est difficile d'expliquer la diminution du rendement par l'unique élimination des résidus stannylés ou par une dégradation supplémentaire du produit traité. De plus, la deuxième colonne sur gel de silice sans traitement préalable est peut-être suffisante pour éliminer le reste des résidus.

- **Deux colonnes successives sur gel de silice**

La réaction permettant la formation du fenestradiène **113a** en mélange avec le triényne **111a** est donc à nouveau effectuée et le milieu réactionnel est purifié une première fois pour isoler le mélange concerné. Celui-ci est purifié une deuxième fois sur gel de silice pour éliminer les quelques résidus stannylés présents : une légère diminution des impuretés est observée mais une perte de produit est surtout constatée.

- **Traitement de la colonne sur gel de silice à la triéthylamine**

Aussi, un traitement du gel de silice a été expérimenté avec de la triéthylamine pour permettre une élimination plus rapide des résidus stannylés très apolaires. Cependant, la purification des produits désirés n'a pas été améliorée en raison de la différence de polarité trop faible entre le fenestradiène, le triényne et les impuretés.

- **Traitement à la soude**

Le milieu réactionnel a également été traité à la soude.^{250b} Après purification par chromatographie sur gel de silice, les résidus stannylés sont éliminés. Cependant, ce bon résultat est contrebalancé par la perte de 10 à 15% du rendement en produit souhaité.

II.2.4. Méthode de quantification des stannanes

Après avoir réglé le problème d'élimination des stannanes, il était important de pouvoir quantifier les résidus stannylés pour affiner au mieux les quantités introduites lors de la réaction ou lors du traitement à la soude, ceci pour éviter une éventuelle décomposition des produits.

En effet, la difficulté majeure de la cascade palladocatalysée cyclocarbopalladation 4-exo-dig/couplage de Stille est la nécessité même d'introduire un large excès d'ényne stannylé. Les énynes stannylés sont dès leur conception contaminés par les résidus stannylés, ce qui rend la quantification des réactifs très complexe. De plus, les réactifs stannylés se dégradent au cours du temps. L'introduction de trois équivalents d'énynes stannylés par mesure de sûreté amplifie la difficulté d'élimination des résidus stannylés. Nous nous retrouvons donc dans une impasse : si le nombre d'équivalents d'énynes stannylés

n'est pas respecté, les rendements ne seront pas optimaux et si l'excès de réactifs est trop élevé, une quantité élevée de résidus stannylés sera observée, rendant leur élimination et la purification des produits bien plus délicates.

C'est pourquoi, des mesures de concentrations par RMN ^1H ont été effectuées par une méthode d'étalonnage interne au benzène, complétée par la méthode ERETIC (Electronic REference To access In vivo Concentrations).²⁵² Cette méthode fournit un signal de référence synthétisé par un appareil électronique, qui peut être utilisé pour déterminer les concentrations absolues. Malheureusement, les deux méthodes d'étalonnage interne et ERETIC ont fourni des résultats totalement absurdes et incohérents. Pourtant, ces méthodes ont été préalablement testées sur un composé commercial connu et se sont révélées très efficaces.

III. Conclusion

En définitive, l'étude de la nouvelle cascade réactionnelle cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille a permis l'accès aux cyclooctatriènes **112a** et **112c** à partir du substrat cyclique **107** avec de bons rendements. Les résultats de la réaction domino sur les substrats « acycliques » sont plutôt encourageants mais déstabilisants par rapport au manque de reproductibilité. Malheureusement, le succès de cette nouvelle voie d'accès aux cyclooctatriènes reste entaché par l'absence ou les faibles rendements des fenestradiènes, obtenus généralement en mélange inséparable avec le triényne.

Les difficultés de quantification précise des énynes stannylés, d'élimination des résidus stannylés et de reproductibilité des résultats nous ont contraints à abandonner ce projet.

²⁵² Akoka, S.; Barantin, L.; Trierweiler, M. *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 2554–2557.

Conclusion. Partie II

Dans cette seconde partie, diverses cascades initiées par des cyclocarbopalladations ont été étudiées. Ces exemples illustrent l'intérêt de l'outil exceptionnel que représente la cyclocarbopalladation. Cette réaction permet la réalisation de cascades réactionnelles diverses et variées et l'accès à des molécules complexes, aux structures fascinantes.

Les différentes cyclocarbopalladations décrites dans cette partie sont des 4, 5 ou 6-*exo-dig* (Schéma 242). Elles sont ensuite suivies d'activations de liaisons C(sp² ou sp³)-H ou d'une réaction de couplage croisé comme la réaction de Stille. Nous avons pu voir que d'autres réactions consécutives comme des additions d'alcynes sur des triples liaisons et des électrocyclisations pouvaient avoir lieu.

Les réactions domino présentées sont remarquables de par la rareté ou l'originalité de leur séquence. De plus, des polycycles condensés complexes tels que les cycloheptanoïdes, les cyclooctanoïdes et les fenestradiènes ont été synthétisés en une seule étape à partir de substrats relativement faciles d'accès. L'application de ces synthèses est d'autant plus importante que les cycles à sept ou huit atomes de carbone sont fréquemment rencontrés dans les produits naturels et les composés biologiquement actifs. Les fenestradiènes sont, quant à eux, très intéressants pour l'étude de la planéité de leur carbone central tétracoordiné.

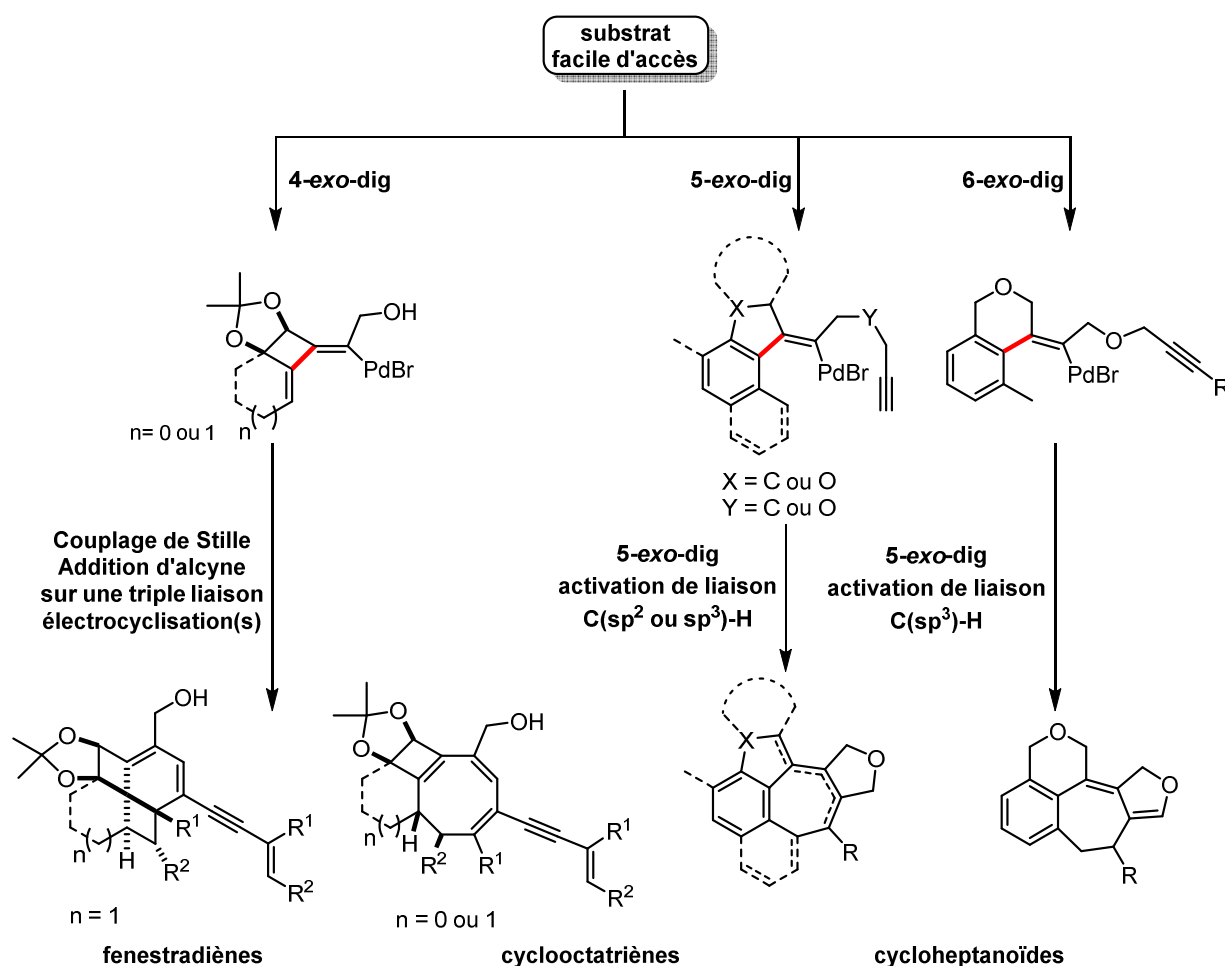


Schéma 242. Bilan de la partie II

Conclusion générale & Perspectives

« Le poids de la neige ne brise jamais les branches du saule. »
Proverbe Japonais

Les travaux sur la synthèse totale d'un antipsychotique potentiel (composé F17464, *Figure 44*), ont permis d'initier trois stratégies basées sur des synthèses convergentes.

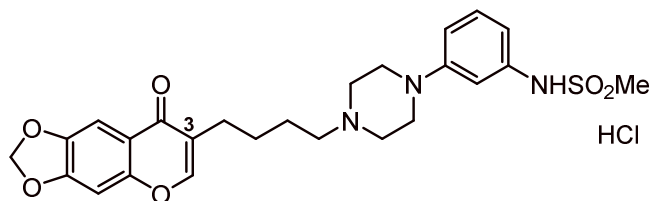


Figure 44. Structure de la molécule F17464

Les essais préliminaires de la première stratégie fondée sur la métathèse croisée ont été infructueux (*Schéma 243*). Divers inconvénients liés à la structure des deux substrats peuvent en partie expliquer cet absence de résultat. En particulier, les fragments chromone et pipérazine pourraient être à l'origine de la chélation et la séquestration des catalyseurs au ruthénium. Des essais avec des acides de Lewis empêchant la chélation du catalyseur pourraient alors être tentés.

1^{ère} stratégie

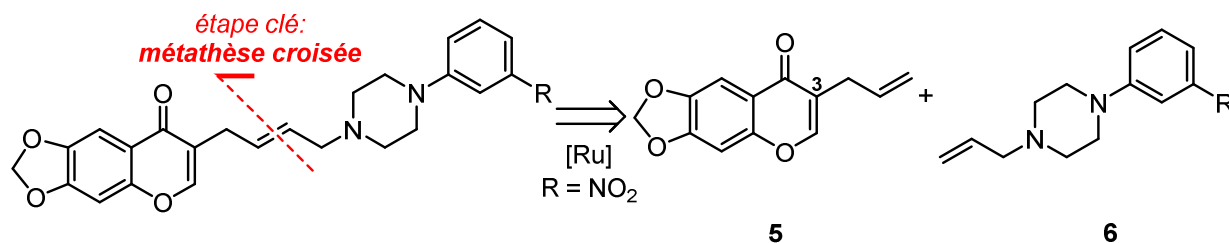


Schéma 243. Une métathèse croisée pour la synthèse du composé F17464

La deuxième stratégie basée sur la réaction de Sonogashira a apporté les premiers résultats encourageants de l'assemblage des deux synthons chromone et pipérazine (*Schéma 244*). Un seul essai a été réalisé avec 40% de rendement. C'est pourquoi l'optimisation des conditions réactionnelles (solvant, base, concentrations, etc) nous laisse optimistes quant aux futurs résultats de couplage croisé.

2^e stratégie

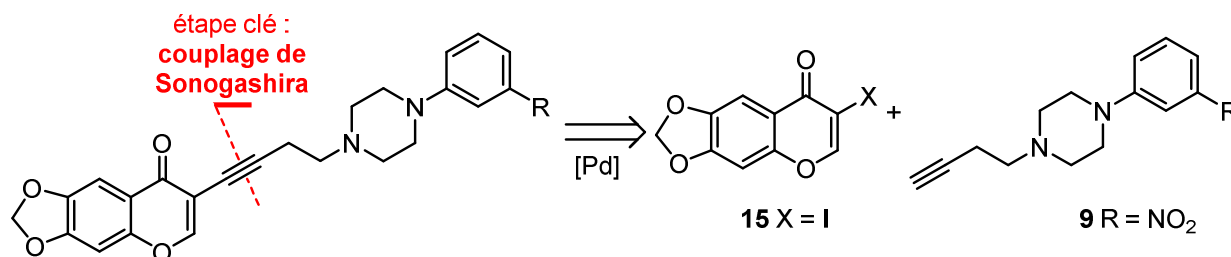


Schéma 244. Un couplage de Sonogashira pour la synthèse du composé F17464

Une troisième stratégie innovante (*Schéma 245*) a permis d'obtenir les premiers résultats positifs d'une nouvelle méthodologie d'alkylation des chromones en position 3.

3e stratégie

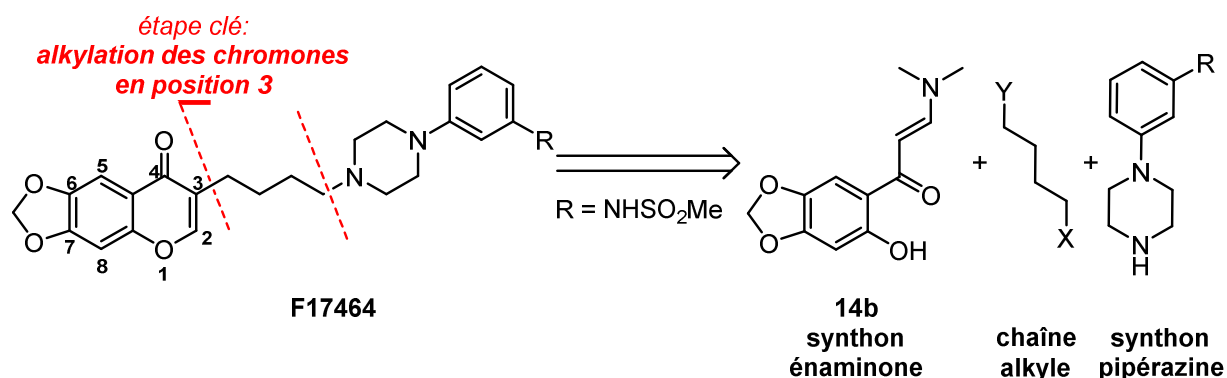


Schéma 245. Synthèse du composé F17464 par assemblage de trois synthons

L'alkylation des chromones en position 3 a été développée à partir de l'énaminone **14b** et du 1-chloro-4-iodobutane. L'ajout d'un sel d'argent permet d'augmenter l'électrophilie du carbone en α des halogènes sur la chaîne. Le meilleur rendement obtenu pour la réaction d'alkylation/cyclisation en présence de triflate d'argent s'élève à 42% (Schéma 246). Notons que les conditions sont relativement douces puisque la réaction s'effectue à température ambiante. Cette étude est toujours en cours d'optimisation afin d'obtenir une meilleure voie de synthèse pour le composé F17464.

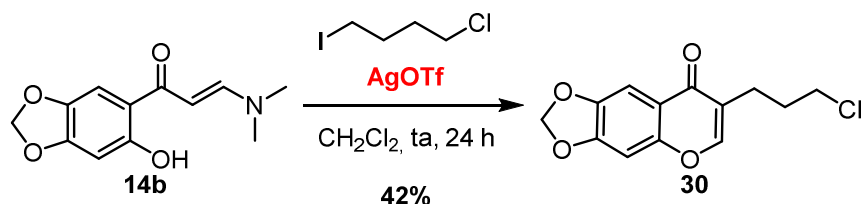


Schéma 246. Résultat de l'alkylation d'une chromone en position 3

A notre connaissance, aucune réaction d'alkylation des chromones en position 3 n'a été reportée avec des molécules aussi peu électrophiles que des chaînes alkyles. Après optimisation, l'utilisation de cette méthode sur d'autres types d'énaminones permettrait d'élargir son champ d'application. Selon les résultats, cette méthodologie utilisant un sel d'argent pourrait devenir une référence en matière d'alkylation des chromones en position 3.

A ce jour, l'obstacle majeur des trois stratégies n'a pas été surmonté : les problèmes de solubilité et de pH des différents fragments pipérazine présentés restent récurrents. Les difficultés interviennent au moment où le sulfonamide est introduit sur l'arylpipérazine. Dès que les fonctions amines et sulfonamide sont réunies dans un même synthon, il est très difficile de traiter, de purifier et d'isoler les produits.

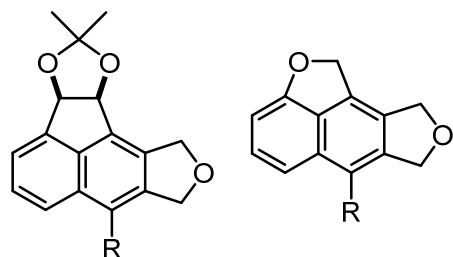
Cette partie correspondant à la synthèse totale d'une molécule biologiquement active nous a permis de constater à quel point la diversité des méthodologies de synthèse était importante pour répondre aux mieux aux besoins de l'industrie, tout en respectant les contraintes imposées. Dans un tel projet de synthèse d'une molécule au stade de développement industriel, il est indispensable de prendre en considération quelques règles visant par exemple à éviter toutes traces de métaux ou substances génotoxiques dans la dernière étape de synthèse ou encore à bannir un groupement explosophore non nécessaire à l'activité de la molécule pendant la synthèse.

Dans la deuxième partie, de nouvelles méthodologies synthétiques ont été initiées, afin de construire des molécules polycycliques complexes et hautement fonctionnalisées via des cascades réactionnelles palladocatalysées. Des structures remarquables telles que des cycloheptanoïdes condensés, des cyclooctanoïdes et des fenestradiènes ont été obtenues (*Figures 45 et 46*).

Bien que la méthode de synthèse soit connue, de nouveaux naphtalènes tétracycliques ont d'abord été préparés avec de très bons rendements (*Figure 45*). Ces derniers ont été synthétisés via une cascade cyclocarbopalladations 5-*exo*-dig/activation d'une liaison C(sp²)-H.

Trois types de carbocycles à sept chaînons ont été formés en une seule étape, à partir de substrats faciles d'accès. Cette prouesse est d'autant plus importante que la difficulté de synthèse des cycles à sept atomes de carbones est reconnue. De plus, la méthodologie met en évidence des cascades réactionnelles entièrement intramoléculaires impliquant des carbopalladations suivies d'une activation de liaison C(sp²)-H ou C(sp³)-H. Ces dernières ont été bien moins exploitées que les activations de liaisons C(sp²)-H. Leur rareté est d'autant plus appuyée dans les réactions domino.

Nouveaux naphtalènes (6-80%)



Nouveaux cycloheptanoïdes (10-40%)

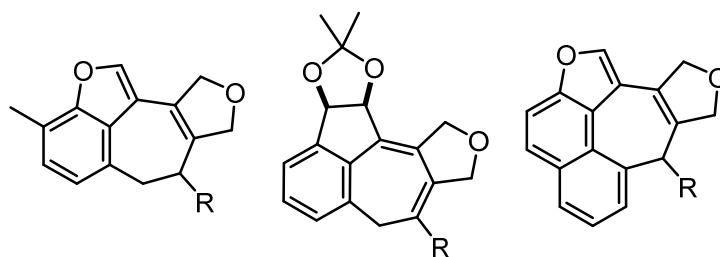


Figure 45. Naphtalènes et cycloheptanoïdes tétracycliques obtenus par des cascades palladocatalysées cyclocarbopalladations/activation C(sp² ou sp³)-H

Une des principales difficultés de ces cascades réactionnelles est leur substrat-dépendance. A chaque type de molécule la réaction doit être optimisée en utilisant des ligands parfois électroniquement opposés. Les rendements de synthèse des cycloheptanoïdes sont modestes (10 à 40%) mais l'optimisation de ces cascades est toujours en cours.

Dans le dernier chapitre de ce manuscrit, trois cyclooctatriènes et un fenestradiène connus du laboratoire ont été obtenus par une nouvelle réaction domino constituée d'une cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un couplage de Stille, d'une addition d'alcyne sur une triple liaison et d'une ou plusieurs réactions d'électrocyclisation selon le produit (*Figure 46*). Un nouveau type de cyclooctatriène semble avoir été formé mais la non-reproductibilité de sa synthèse n'a pas permis la caractérisation complète de cette molécule, ni la confirmation de sa structure.

Même si la méthodologie est intéressante pour ses multiples réactions successives réalisées en une seule étape, des inconvénients majeurs subsistent. Les produits stannylés sont toxiques et les résidus stannylés polluent la plupart de nos produits finaux. Des traitements efficaces ont été testés mais au risque de dégrader les produits désirés et de diminuer considérablement nos rendements.

Dans cette deuxième partie, l'importance des cascades réactionnelles palladocatalysées a pris toute son ampleur afin de synthétiser des châssis moléculaires fréquemment rencontrés dans les produits

naturels. Ces méthodologies permettent ainsi une économie d'atomes, d'étapes et de déchets rejetés, ce qui permet un réel gain environnemental et économique.

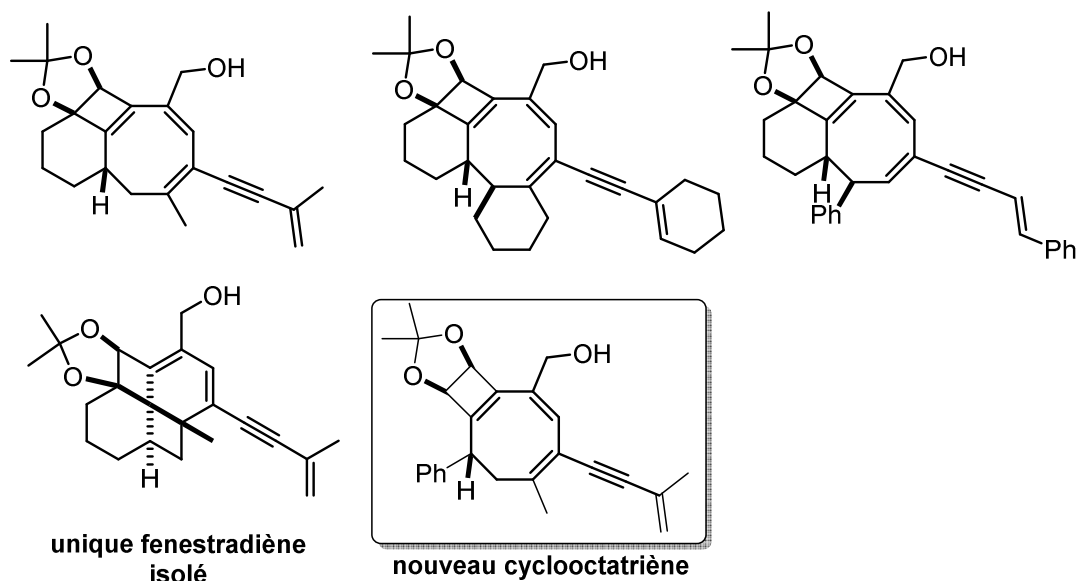


Figure 46. Cycloheptatriènes et fenestradiènes : composés synthétisés via une cascade cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig/couplage de Stille

Experimental Data

General Methods

Reactions were performed in oven or flame dried glassware, either under positive argon pressure, or in sealed tubes flushed with argon. Unless otherwise noted, reagents and anhydrous solvents were purchased from commercial sources (Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics, TCI, Strem Chemicals etc.) and were used without any further purification. *n*-BuLi was titrated according to the method of J. Suffert, with *N*-pivaloyl-*O*-toluidine.²⁵³

Microwave irradiations were performed using a BIOTAGE Smith Creator apparatus.

Reactions were monitored by **thin-layer chromatography (TLC)** on Merck aluminium sheets silica gel 60 F₂₅₄, which were visualized with UV light and anisaldehyde or KMnO₄ stain. The retention factor (R_f) 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 (particle size 40–63 μm). For some compounds, silica gel was treated with 5 % NEt₃ in Et₂O and used to avoid decomposition.

Nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded in CDCl₃ on Bruker 500MHz, Ultrashield+, Avance III BBFO+ probe spectrometer for ¹H analyses and 125 MHz for ¹³C analyses, Bruker Avance III 400MHz BBFO+ probe spectrometer for ¹H analyses and 100 MHz for ¹³C analyses and Bruker Avance III 300MHz dual probe spectrometer for some ¹H analyses. Proton chemical shifts are reported in ppm (δ), relatively to residual CHCl₃ (δ 7.26 ppm). Carbon chemical shifts are reported in ppm (δ), relatively to the internal standard (CDCl₃, δ 77.16 ppm). Coupling constants values J are given in Hz. Abbreviations for ¹H NMR are as follows: br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintuplet, m = multiplet, dd = doublet of doublet, dt = doublet of triplet, td = triplet of doublet, qt = quartet of triplet. ¹H and ¹³C NMR signals were assigned mostly on the basis of 2D-NMR (COSY, NOESY, HMBC, HSQC) experiments.

Infrared (IR) spectra were recorded in inverse wavenumbers (cm⁻¹) on a Thermo Nicolet 380 FT-IR spectrometer.

Low-Resolution Mass Spectra (MS) have been recorded on a Thermo Trace GC/DSQ II GC/MS mass spectrometer and also on Mariner ESI-TOF (Applied Biosystem/Perkin Elmer) apparatus.

High-Resolution Mass Spectra (HRMS) were obtained on several apparatus: Agilent 1200 RRLC HPLC chain with Agilent 6520 Accurate mass QToF and Agilent 7890A with AccutoF GCv.

The melting points of the solid compounds were measured with a Büchi B-450 device.

The analyses are 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). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = values of the significant peaks. **MS** (ionization type): found mass. **HRMS** (ionization type): calculated for empirical formula [type of ion] value, found value (Diff: in ppm). **Mp** = value in °C.

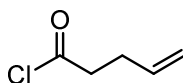
Following compounds have been named using the software ChemBioDraw Ultra 14. Atoms numbering has been attributed without respecting IUPAC norms, but in a logical manner regarding the evolution of the syntheses of the compounds.

²⁵³ Suffert, J. J. *Org. Chem.* **1989**, 54, 509–510.

Experimental procedures - Part I

I. Chapter I - Cross Metathesis

pent-4-enoyl chloride (1)

Chemical Formula: C₅H₇ClO

Exact Mass: 118.02

Molecular Weight: 118.56

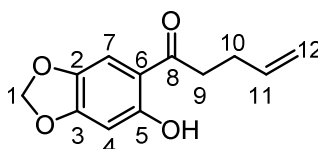
Yield: 99%

Aspect: pale yellow oil

CAS Registry Number 39716-58-0

Compound **1** is commercially available. But here, compound **1** was synthesized following the literature method.²⁵⁴

1-(6-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)pent-4-en-1-one (2)

Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₄

Exact Mass: 220.07

Molecular Weight: 220.22

Yield: 11%

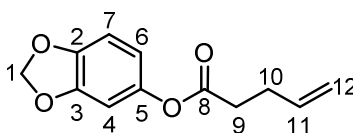
Aspect: pale yellow powder

CAS Registry Number 1241783-17-4

Compound **2** is already known and it was synthesized following the literature method.²⁵⁵

R_f = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 13.08 (s, 1 H, **OH**), 7.09 (s, 1 H, **H-7**), 6.45 (s, 1 H, **H-4**), 5.98 (s, 2 H, **H-1**), 5.94-5.84 (m, 1 H, **H-11**), 5.10 (brdd, ³J = 17.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-12 or 12'**), 5.03 (brdd, ³J = 10.4 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-12 or 12'**), 2.96 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H, **H-9**), 2.51-2.45 (m, 2 H, **H-10**). Spectral data were in accordance with literature data.³

benzo[d][1,3]dioxol-5-yl pent-4-enoate (3)

Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₄

Exact Mass: 220.07

Molecular Weight: 220.22

Yield: 70%

Aspect: clear colorless oil

CAS Registry Number 1241783-21-0

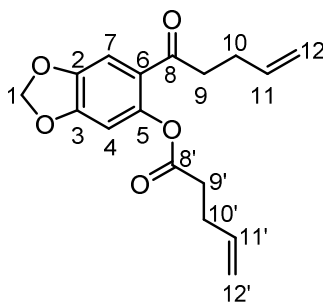
²⁵⁴ Perlmutter, P.; Selajerern, W.; Vounatsos, F. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2220–2228.

²⁵⁵ Musso, L.; Dallavalle, S.; Merlini, L.; Farina, G. *Chem. Biodiversity* **2010**, 7, 887–897.

Compound **3** is already known and it was synthesized following the literature method.²⁵⁶

Rf = 0.5 (Cyclohexane/EtOAc 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.76 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, **H-7**), 6.59 (d, ³J = 2.4 Hz, 1 H, **H-4**), 6.51 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-6**), 5.97 (s, 2 H, **H-1**), 5.94-5.84 (m, 1 H, **H-11**), 5.14 (brdd, ³J = 17.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-12 or 12'**), 5.07 (brdd, ³J = 10 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-12 or 12'**), 2.63 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H, **H-9**), 2.52-2.46 (m, 2 H, **H-10**). *Spectral data were in accordance with literature data.*³

6-(pent-4-enoyl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl pent-4-enoate (**4**)



Chemical Formula: C₁₇H₁₈O₅

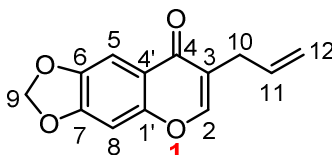
Exact Mass: 302.11542

Molecular Weight: 302.32600

Compound **4** is a by-product from the synthesis of compound **2**.³

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.24 (s, 1 H, **H-7**), 6.55 (s, 1 H, **H-4**), 6.05 (s, 2 H, **H-1**), 5.95-5.80 (m, 2 H, **H-11 & 11'**), 5.16-4.98 (m, 4 H, **H-12 & 12'**), 2.89 (brt, ³J = 7.2 Hz, 2 H, **H-9**), 2.71 (brt, ³J = 7.2 Hz, 2 H, **H-9'**), 2.53-2.48 (m, 2 H, **H-10 or 10'**), 2.44-2.38 (m, 2 H, **H-10 or 10'**). **MS** (GCMS) (CI⁺, NH₃): [M+H]⁺ = 303, [M+NH₄]⁺ = 320.

7-allyl-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-8-one (**5**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₀O₄

Exact Mass: 230.05791

Molecular Weight: 230.21900

Yield: 82%

Aspect: white powder

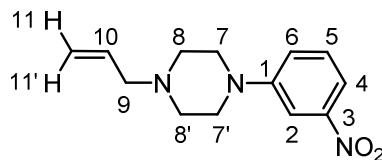
A solution of **2** (50 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (4.5 mL) was treated with DMF-DMA (90 μ L, 0.68 mmol, 3 equiv) and refluxed for 19 h. After concentration, crude product was purified by flash chromatography over silica gel (Cyclohexane/EtOAc 8:2) to yield 82% of compound **5** as a white powder.

Rf = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc 8:2). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.65 (s, 1 H, **H-2**), 7.51 (s, 1 H, **H-5**), 6.80 (s, 1 H, **H-8**), 6.07 (s, 2 H, **H-9**), 6.00-5.90 (m, 1 H, **H-11**), 5.17-5.10 (m, 2 H, **H-12**), 3.21 (brdd, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2 H, **H-10**). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.4 (**C-4**), 153.9 (**C-1'**), 152.6 (**C-7**), 152.0

²⁵⁶ Ehle, A. R.; Zhou, Q.; Watson, M. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1202–1205.

(**C-2**), 146.1 (**C-6**), 134.9 (**C-11**), 122.5 (**C-3**), 118.9 (**C-4'**), 117.2 (**C-12**), 102.4 (**C-5 & 9**), 97.9 (**C-8**), 29.7 (**10**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3071, 2910, 2155, 2005, 1956, 1640, 1606, 1476, 1389, 1134, 1039, 925, 778. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₃H₁₀O₄ [M] 230.05791, found 230.05793 (Diff.: -0.09 ppm). **Mp** = 126°C.

1-allyl-4-(3-nitrophenyl)piperazine (**6**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₇N₃O₂

Exact Mass: 247.13208

Molecular Weight: 247.29800

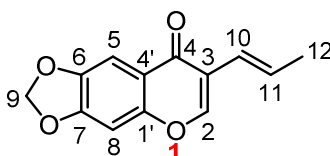
Yield: 84%

Aspect: orange powder

To a solution of 1-(3-nitrophenyl)piperazine (1 g, 4.8 mmol, 1 equiv) in acetone (290 mL) were added anhydrous K₂CO₃ (1.9 g) and KI (0.19 g). Then a solution of allyl bromide (0.5 mL, 5.8 mmol, 1.2 equiv) in acetone (4.8 mL) was added dropwise at room temperature. The mixture was stirred for 9 h at room temperature. Then the mixture was filtered off, the solvent was evaporated and the residue was purified using silica gel chromatography (Cyclohexane/EtOAc 1:1). The purified product **6** was obtained in 84% yield.

Rf = 0.26 (Heptane/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.70 (brs, 1 H, **H-2**), 7.63 (d, ³J = 8 Hz, 1 H, **H-4**), 7.35 (t, ³J = 8.4 Hz, 1 H, **H-5**), 7.17 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-6**), 5.93-5.83 (m, 1 H, **H-10**), 5.25-5.18 (m, 2 H, **H-11 & 11'**), 3.29 (brt, ³J = 5.2 Hz, 4 H, **H-7 & 7'**), 3.06 (d, ³J = 6.8 Hz, 2 H, **H-9**), 2.61 (t, ³J = 5.2 Hz, 4 H, **H-8 & 8'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151.9 (**C-1**), 149.4 (**C-3**), 134.7 (**C-10**), 129.8 (**C-5**), 121.1 (**C-6**), 118.5 (**C-11**), 113.7 (**C-4**), 109.7 (**C-2**), 61.8 (**C-9**), 52.8 (**C-8 & 8'**), 48.4 (**C-7 & 7'**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3078, 2937, 2910, 2874, 2819, 2759, 1615, 1521, 1341, 1235, 1136, 992, 863, 735, 670. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₃H₁₇N₃O₂ [M] 247.13208, found 247.1307 (Diff.: 5.57 ppm). **Mp** = 53°C.

(E)-7-(prop-1-en-1-yl)-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-8-one (**7**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₀O₄

Exact Mass: 230.05791

Molecular Weight: 230.21900

Yield: 15%

Aspect: white powder

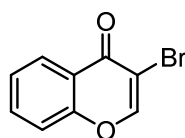
In a predried round-bottom flask, Ru complex (**Hoveyda-Grubbs II catalyst**, 13.6 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv) was added in one portion to a solution of compound **5** (50 mg, 0.2 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (2.5 mL) at room temperature. The round-bottom flask was then fitted with a pre-dried reflux condenser. The reaction mixture was heated to reflux for 4 h where upon the reaction allowed to return to room temperature. After removal of the volatiles under reduced pressure, the resultant oil was passed through a short Celite pad and further purified by flash column chromatography over silica gel (Cyclohexane/EtOAc 7:3). A separable mixture of compounds **5** (starting material) and **7** was obtained.

R_f = 0.55 (Heptane/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.83 (s, 1 H, **H-2**), 7.55 (s, 1 H, **H-5**), 6.81 (s, 1 H, **H-8**), 6.55-6.47 (m, 1 H, **H-11**), 6.28 (brd, ³J = 15.6 Hz, 1 H, **H-10**), 6.08 (s, 2 H, **H-9**), 1.87 (dd, ³J = 6.4 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 3 H, **H-12**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 175.9 (**C-4**), 153.4 (**C-1'**), 152.6 (**C-7**), 151.1 (**C-2**), 146.3 (**C-6**), 129.4 (**C-11**), 121.9 (**C-3**), 121.3 (**C-10**), 119.3 (**C-4'**), 102.8 (**C-5**), 102.5 (**C-9**), 97.9 (**C-8**), 19.2 (**C-12**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3074, 2950, 2914, 2843, 2251, 1638, 1612, 1461, 1255, 1038, 905, 727. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₃H₁₀O₄ [M] 230.05791, found 230.05901 (Diff.: -4.79 ppm).

II. Chapter II - Sonogashira Coupling

In this part, the methodology was tested on model compounds. Most of them are already known in literature or commercially available. That is why the latter are not described herein.

3-bromo-4H-chromen-4-one (**8a**)



Chemical Formula: C₉H₅BrO₂

Exact Mass: 223.94729

Molecular Weight: 225.04100

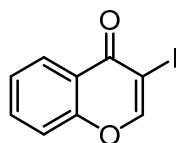
Yield: 91%

Aspect: white solid

CAS Registry Number 49619-82-1

Compound **8a** is commercially available. But here, compound **8a** was synthesized following the literature method.²⁵⁷

3-iodo-4H-chromen-4-one (**8b**)



Chemical Formula: C₉H₅IO₂

Exact Mass: 271.93342

Molecular Weight: 272.04147

Yield: 90%

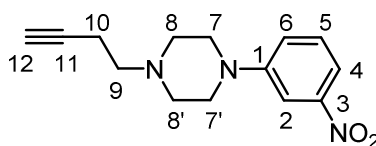
Aspect: pale yellow solid

CAS Registry Number 122775-34-2

Compound **8b** is commercially available. But here, compound **8b** was synthesized following the literature method.²⁵⁸

²⁵⁷ Jyothi, D.; HariPrasad, S. *Synlett* **2009**, 2309–2311.

²⁵⁸ Hong, R.; Feng, J.; Hoen, R.; Lin, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8685–8689.

1-(but-3-yn-1-yl)-4-(3-nitrophenyl)piperazine (9)Chemical Formula: $C_{14}H_{17}N_3O_2$

Exact Mass: 259.13208

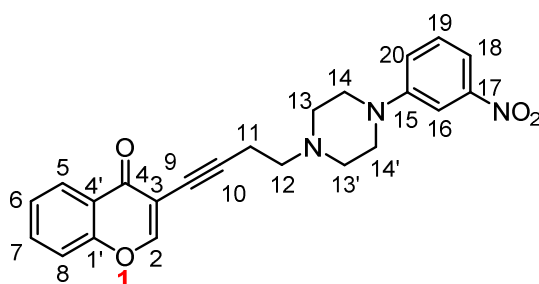
Molecular Weight: 259.30900

Yield: 86%

Aspect: orange powder

To a solution of 3-nitrophenylpiperazine (250 mg, 1.21 mmol, 1 equiv), 4-bromo-1-butyne (0.3 mL, 3.02 mmol, 2.5 equiv) in DMF (5.3 mL) was added potassium carbonate (500 mg, 3.62 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was heated to 80°C for 5 h and then cooled. Water and Et₂O were added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure. Further purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 8:2) gave compound **9** (86%) as an orange powder.

R_f = 0.48 (Pentane/EtOAc 8:2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.70 (brt, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-2**), 7.64 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 2 Hz, 1 H, **H-4**), 7.36 (t, ³J = 8.4 Hz, 1 H, **H-5**), 7.17 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-6**), 3.29 (brt, ³J = 5.2 Hz, 4 H, **H-7 & 7'**), 2.68-2.62 (m, 6 H, **H-8, 8' & 9**), 2.43 (td, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H, **H-10**), 2.00 (t, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-12**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 151.9 (**C-1**), 149.5 (**C-3**), 129.8 (**C-5**), 121.2 (**C-6**), 113.8 (**C-4**), 109.8 (**C-2**), 82.6 (**C-11**), 69.4 (**C-12**), 57.0 (**C-9**), 52.7 (**C-8 & 8'**), 48.5 (**C-7 & 7'**), 17.1 (**C-10**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3296, 3092, 2947, 2825, 2117, 1615, 1520, 1343, 1242, 1140, 993, 865, 736, 670, 642. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₄H₁₇N₃O₂ [M] 259.13208, found 259.13322 (Diff.: -4.42 ppm). **Mp** = 60°C.

3-(4-(4-(3-nitrophenyl)piperazin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-4H-chromen-4-one (10)Chemical Formula: $C_{23}H_{21}N_3O_4$

Exact Mass: 403.15321

Molecular Weight: 403.43800

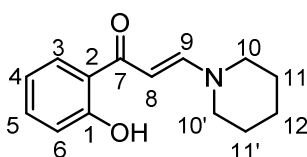
Yield: 62%

Aspect: orange powder

Compound **8b** (50 mg, 0.18 mmol, 1 equiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (6.5 mg, 0.05 equiv), compound **9** (57 mg, 0.22 mmol, 1.2 equiv) and CuI (3.5 mg, 0.1 equiv) were taken up in DMF (0.2 mL). Triethylamine (2.5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was passed through a short Celite pad and further purified by flash column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 4:6) to afford 45.8 mg (62%) of compound **10** as an orange solid.

Rf = 0.13 (Heptane/EtOAc 3:7). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-5**), 8.10 (s, 1 H, **H-2**), 7.71-7.62 (m, 3 H, **H-7, 16 & 18**), 7.45-7.34 (m, 3 H, **H-6, 8 & 19**), 7.17 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H, **H-19**), 3.31 (brt, ³J = 5.2 Hz, 4 H, **H-14 & 14'**), 2.80-2.68 (m, 8 H, **H-11, 12, 13 & 13'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 175.9 (**C-4**), 157.8 (**C-2**), 156.1 (**C-1'**), 151.9 (**C-15**), 149.4 (**C-17**), 134.0 (**C-7**), 129.8 (**C-19**), 126.3 (**C-5**), 125.7 (**C-6**), 123.7 (**C-4'**), 121.1 (**C-20**), 118.3 (**C-8**), 113.7 (**C-18**), 111.6 (**C-3**), 109.7 (**C-16**), 94.3 (**C-10**), 71.7 (**C-9**), 57.0 (**C-12**), 52.7 (**C-13 & 13'**), 48.5 (**C14 & 14'**), 18.3 (**C-11**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3084, 2946, 2823, 2245, 1650, 1614, 1522, 1464, 1344, 1220, 1139, 908, 863, 760, 726. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₂₃H₂₁N₃O₄ [M] 403.15321, found 403.15449 (Diff.: -3.18 ppm). **Mp** = 172°C.

(E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (11)



Chemical Formula: C₁₄H₁₇NO₂

Exact Mass: 231.12593

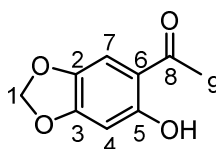
Molecular Weight: 231.29500

CAS Registry Number 35572-23-7

Compound **11** is already known and it was synthesized following the literature method.⁶ It was not purified but the crude product was analyzed.

Rf = 0.6 (CH₂Cl₂/MeOH 98:2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.83 (d, ³J = 16 Hz, 1 H, **H-9**), 7.65 (d, ³J = 10.4 Hz, 1 H, **H-3**), 7.31 (brt, ³J = 10.8 Hz, 1 H, **H-4**), 6.90 (d, ³J = 10.8 Hz, 1 H, **H-5**), 6.78 (brt, ³J = 10 Hz, 1 H, **H-6**), 5.86 (d, ³J = 16.4 Hz, 1 H, **H-8**), 3.38 (brs, 4 H, **H-10 & 10'**), 1.66 (brs, 6 H, **H-11, 11' & 12**). Spectral data were in accordance with literature data.²⁵⁹

1-(6-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethan-1-one (12)



Chemical Formula: C₉H₈O₄

Exact Mass: 180.04226

Molecular Weight: 180.15900

Yield: 76%

Aspect: white solid

CAS Registry Number 66003-50-7

Compound **12** is already known and it was synthesized following the literature method.²⁶⁰

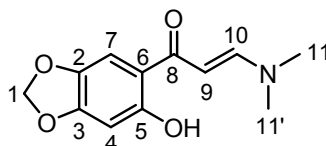
Rf = 0.5 (Heptane/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 13.02 (s, 1 H, **OH**), 7.05 (s, 1 H, **H-7**), 6.44 (s, 1 H, **H-4**), 5.98 (s, 2 H, **H-1**), 2.45 (s, 3 H, **H-9**). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 202.0 (**C-8**), 162.2, 154.5, 140.5, 140.5, 112.4, 107.3 (**C-7**), 102.0 (**C-1**), 98.8 (**C-4**), 26.6 (**C-9**). HRMS (ESI, 120 eV) calculated for

²⁵⁹ Ghosh, C. K.; Khan, S. *Synthesis* **1981**, 719–721.

²⁶⁰ Vasquez-Martinez, Y.; Ohri, R. V.; Kenyon, V.; Holman, T. R.; Sepúlveda-Boza, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7408–7425.

$C_9H_8O_4$ [M] 180.04226, found 180.04253 (Diff.: -1.51 ppm). Spectral data were in accordance with literature data.⁸

(E)-3-(dimethylamino)-1-(6-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)prop-2-en-1-one (14b)



Chemical Formula: $C_{12}H_{13}NO_4$

Exact Mass: 235.08446

Molecular Weight: 235.23900

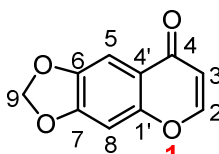
Yield: 92%

Aspect: bright yellow powder

A mixture of compound **12** (4 g, 22 mmol, 1 equiv) and DMF-DMA (10 mL, 77 mmol, 3.5 equiv) was stirred and heated at 75°C in DMF (110 mL) for 15 min. Then, the mixture was washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (500 mL). A yellow precipitate was formed, filtrated, washed with water (500 mL) and dried under reduced pressure to yield 92% of compound **14b** as a bright yellow solid.

Rf = 0.3 (Pentane/EtOAc 5:5). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 14.65 (brs, 1 H, **H-7**), 7.82 (d, 3J = 12.2 Hz, 1 H, **H-10**), 7.07 (s, 1 H, **H-7**), 6.42 (s, 1H, **H-4**), 5.92 (s, 2 H, **H-1**), 5.54 (d, 3J = 12.2 Hz, 1 H, **H-9**), 3.15 (brs, 3 H, **H-11** or **11'**), 2.93 (brs, 3 H, **H-11** or **11'**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 190.3 (**C-8**), 161.9 (**C-5**), 154.3 (**C-10**), 152.4 (**C-3**), 139.9 (**C-2**), 112.4 (**C-6**), 105.8 (**C-7**), 101.5 (**C-1**), 98.9 (**C-4**), 89.9 (**C-9**), 45.4 (**C-11** or **11'**), 37.4 (**C-11** or **11'**). IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3054, 2901, 2810, 1613, 1549, 1475, 1383, 1271, 1228, 1179, 1092, 1037, 935, 847, 783, 733, 699, 557. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $C_{12}H_{13}NO_4$ [M] 235.08446, found 235.09191 (Diff.: -0.76 ppm). **Mp** = 196°C.

8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-8-one (13)



Chemical Formula: $C_{10}H_6O_4$

Exact Mass: 190.02661

Molecular Weight: 190.15400

Yield: 91%

Aspect: pale yellow solid

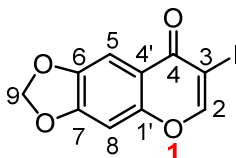
CAS Registry Number 18553-93-0

To a solution of compound **14b** (68 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (2.2 mL) was added concentrated HCl (0.25 mL) and the reaction mixture was stirred vigorously for 20 min. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of K_2CO_3 , water, brine, dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure. Compound **13** was obtained in 91% yield as a pale yellow solid.

Rf = 0.13 (Heptane/EtOAc 7:3). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.77 (d, 3J = 6.0 Hz, 1 H, **H-2**), 7.52 (s, 1 H, **H-5**), 6.85 (s, 1 H, **H-8**), 6.28 (d, 3J = 5.9 Hz, 1 H, **H-3**), 6.10 (s, 1 H, **H-9**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 176.7 (**C-4**), 154.6 (**C-2**), 153.9 (**C-1'**), 152.8 (**C-7**), 146.3 (**C-6**), 120.0 (**C-4'**), 112.5 (**C-3**), 102.5 (**C-5**),

102.4 (**C-9**), 98.1 (**C-8**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3070, 2919, 2852, 1638, 1610, 1471, 1308, 1235, 1134, 1041, 937, 865, 850, 736, 540. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₀H₆O₄ [M] 190.02661, found 190.02632 (Diff.: 1.51 ppm). **Mp** = 226°C.

7-iodo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-8-one (**15**)



Chemical Formula: C₁₀H₅IO₄

Exact Mass: 315.92325

Molecular Weight: 316.05047

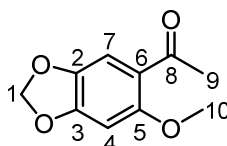
Yield: quantitative

Aspect: white crystals

To a solution of **14b** (4.8 g, 20 mmol, 1 equiv) in CHCl₃ (30 mL) was added I₂ (15 g, 60 mmol, 3 equiv) and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched with an aqueous solution of NaHSO₃ (5%, 2 x 30 mL) and the aqueous layer was extracted with CHCl₃ (3 x 30 mL). The organic phase was neutralized by the addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude was further recrystallized from abs. EtOH to give compound **15** as white crystals.

Rf = 0.58 (Heptane/EtOAc 5:5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.20 (s, 1 H, **H-2**), 7.52 (s, 1 H, **H-5**), 6.84 (s, 1 H, **H-8**), 6.11 (s, 2 H, **H-9**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 172.4 (**C-4**), 157.0 (**C-2**), 153.8 (**C-1'**), 153.2 (**C-7**), 146.8 (**C-6**), 117.0 (**C-4'**), 103.2 (**C-5**), 102.8 (**C-9**), 97.9 (**C-8**), 86.7 (**C-3**). IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3047, 2910, 1616, 1461, 1288, 1248, 1148, 1031, 927, 866, 750, 622. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₀H₅IO₄ [M] 315.92325, found 315.92443 (Diff.: -3.74 ppm). **Mp** = 225°C.

1-(6-methoxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethan-1-one (**16**)



Chemical Formula: C₁₀H₁₀O₄

Exact Mass: 194.05791

Molecular Weight: 194.18600

Yield: 4%

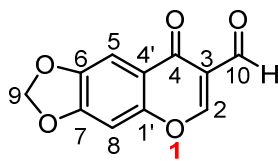
Aspect: colorless crystals

CAS Registry Number 23999-66-8

Compound **16** is a by-product from the synthesis of compound **15**. This molecule is already known.

Rf = 0.84 (Pentane/EtOAc 5:5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.33 (s, 1 H, **H-7**), 6.54 (s, 1 H, **H-4**), 5.98 (s, 2 H, **H-1**), 3.87 (s, 3 H, **H-10**), 2.57 (s, 3 H, **H-9**). **MS** (ESI, 120 eV) : 195.0 [M+H]⁺. Spectral data were in accordance with literature data.²⁶¹

²⁶¹ Konieczny, M. T.; Bułakowska, A.; Polak, J.; Pirska, D.; Konieczny, W.; Gryń, P.; Składanowski, A.; Sabisz, M.; Lemke, K.; Pieczykolan, A.; Gałązka, M.; Wiciejowska, K.; Wietrzyk, J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *84*, 86–91.

8-oxo-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromene-7-carbaldehyde (**17**)Chemical Formula: C₁₁H₆O₅

Exact Mass: 218.02152

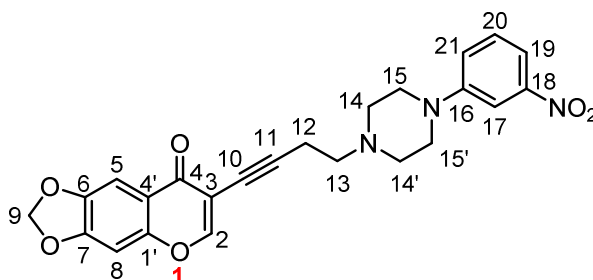
Molecular Weight: 218.16400

Yield: 19% (determined by ¹H-NMR)

CAS Registry Number 57803-10-8

Compound **17** is a by-product from the synthesis of compound **15**. This molecule is already known.

R_f = 0.14 (Pentane/EtOAc 5:5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.38 (s, 1 H, **H-10**), 8.45 (s, 1 H, **H-2**), 7.58 (s, 1 H, **H-5**), 6.92 (s, 1 H, **H-8**), 6.15 (s, 2 H, **H-9**). Spectral data were in accordance with literature data.²⁶²

7-(4-(4-(3-nitrophenyl)piperazin-1-yl)but-1-yn-1-yl)-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-8-one (**18**)Chemical Formula: C₂₄H₂₁N₃O₆

Exact Mass: 447.14304

Molecular Weight: 447.44700

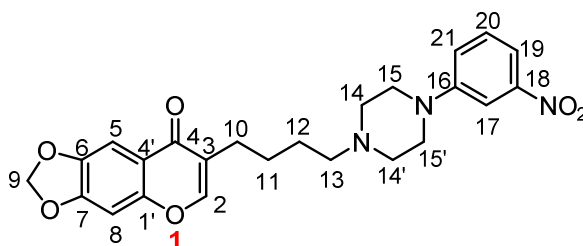
Yield: 40%

Aspect: orange solid

Compound **15** (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv), PdCl₂(PPh₃)₂ (5.6 mg, 0.05 equiv), compound **9** (49 mg, 0.19 mmol, 1.2 equiv) and CuI (3 mg, 0.1 equiv) were taken up in DMF (0.2 mL). Triethylamine (2.4 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was passed through a short Celite pad and further purified by flash column chromatography over silica gel to afford 28.8 mg (40%) of compound **18** as an orange solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.03 (s, 1 H, **H-2**), 7.71 (brt, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-17**), 7.65 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 2.2 Hz, 1 H, **H-19**), 7.55 (s, 1 H, **H-5**), 7.37 (t, ³J = 8.2 Hz, 1 H, **H-20**), 7.18 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 1 H, **H-21**), 6.84 (s, 1 H, **H-8**), 6.10 (s, 2 H, **H-9**), 3.31 (brt, ³J = 5.2 Hz, 4 H, **H-15 & 15'**), 2.79-2.67 (m, 8 H, **H-12, 13, 14 & 14'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 177.7 (**C-4**), 157.1 (**C-2**), 155.4 (**C-1'**), 153.1 (**C-7**), 151.9 (**C-16**), 149.4 (**C-18**), 146.7 (**C-6**), 129.8 (**C-20**), 121.2 (**C-21**), 113.8 (**C-19**), 118.8 (**C-4'**), 106.4 (**C-3**), 109.8 (**C-17**), 102.8 (**C-5**), 102.7 (**C-9**), 98.1 (**C-8**), 94.3 (**C-11**), 71.8 (**C-10**), 57.0 (**C-13**), 52.7 (**C-14 & 14'**), 48.5 (**C-15 & 15'**), 18.4 (**C-12**). MS (ESI, 120 eV): 448.0 [M+H]⁺.

²⁶² Högberg, T.; Vora, M.; Drake, S. T.; Mitscher, L. A.; Chu, D. T. W. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1984**, 38, 359-366.

7-(4-(4-(3-nitrophenyl)piperazin-1-yl)butyl)-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-8-one (19a)
Chemical Formula: $C_{24}H_{25}N_3O_6$

Exact Mass: 451.17434

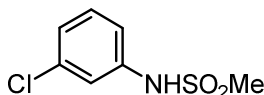
Molecular Weight: 451.47900

Yield: not significant

Aspect: solid

A solution of compound **18** (15.3 mg, 0.034 mmol, 1 equiv) in MeOH (9.8 mL) was degassed under reduced pressure. Pd (10% on activated carbon, 0.05 equiv) was added and the reaction mixture was pressurized with H_2 (4.3 bar). It was stirred at room temperature in the dark for 24 h and then filtered through Celite to remove the catalyst. The residue was concentrated under reduced pressure and further purified by flash column chromatography over silica gel to afford 2 mg of desired product **19a** (not pure).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.71-7.69 (m, 2 H, **H-2 & 17**), 7.64 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, **H-19**), 7.53 (s, 1 H, **H-5**), 7.36 (t, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, **H-20**), 7.17 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, **H-21**), 6.82 (s, 1 H, **H-8**), 6.09 (s, 2 H, **H-9**), 3.29 (brt, $^3J = 5.2$ Hz, 4 H, **H-15 & 15'**), 2.61 (brt, $^3J = 5.2$ Hz, 4 H, **H-14 & 14'**), 2.50-2.42 (m, 4 H, **H-10 & 13**), 1.74-1.50 (m, 4 H, **H-11 & 12**). MS (ESI, 120 eV) : 452.2 $[M+H]^+$.

N-(3-chlorophenyl)methanesulfonamide (20a)
Chemical Formula: $C_7H_8ClNO_2S$

Exact Mass: 204.99643

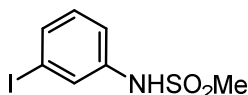
Molecular Weight: 205.65600

Yield: 75%

Aspect: white crystals

CAS Registry Number 7022-21-1

Compound **20a** is commercially available. But here, compound **20a** was synthesized following the literature method.²⁶³

N-(3-iodophenyl)methanesulfonamide (20b)
Chemical Formula: $C_7H_8INO_2S$

Exact Mass: 296.93204

Molecular Weight: 297.11047

Yield: 67%

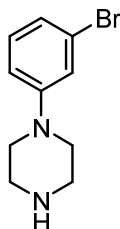
Aspect: white crystals

CAS Registry Number 180530-10-3

²⁶³ Charrier, N.; Liu, Z.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2018–2021.

Compound **20b** is commercially available. But here, compound **20b** was synthesized following the literature method.²⁶⁴

1-(3-bromophenyl)piperazine (22)



Chemical Formula: C₁₀H₁₃BrN₂

Exact Mass: 240.02621

Molecular Weight: 241.13200

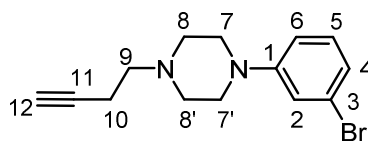
Yield: <60%

Aspect: pale yellow oil

CAS Registry Number 31197-30-5

Compound **22** is commercially available. But here, compound **22** was synthesized following published method.²⁶⁵

1-(3-bromophenyl)-4-(but-3-yn-1-yl)piperazine (23)



Chemical Formula: C₁₄H₁₇BrN₂

Exact Mass: 292.05751

Molecular Weight: 293.20800

Yield: 80%

Aspect: yellow oil

To a solution of 1-(3-bromophenyl)piperazine (80 mg, 0.33 mmol, 1 equiv) and 4-bromo-1-butyne (78 μ l, 0.83 mmol, 2.5 equiv) in DMF (1.5 mL) was added potassium carbonate (137 mg, 1 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was heated at 80°C for 3 h and then cooled. Water and Et₂O were added to the reaction mixture and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 x 2 mL). The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure. Further purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85:15) gave compound **23** (80%) as a yellow oil.

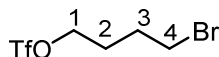
R_f = 0.42 (Pentane/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.10 (t, ³J = 8 Hz, 1 H, **H-5**), 7.03 (brt, ⁴J = 2 Hz, 1 H, **H-2**), 6.95 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-4**), 6.82 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-6**), 3.20 (brt, ³J = 5.2 Hz, 4 H, **H-7 & 7'**), 2.67-2.62 (m, 6 H, **H-8, 8' & 9**), 2.42 (td, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H, **H-10**), 2.00 (t, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H, **H-12**).

²⁶⁴ Monceaux, C. J.; Hirata-Fukae, C.; Lam, P. C.-H.; Totrov, M. M.; Matsuoka, Y.; Carrier, P. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 3992–3996.

²⁶⁵ Liu, K. G.; Robichaud, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7921–7922.

III. Chapter III – Chromones alkylation

4-bromobutyl trifluoromethanesulfonate (25)



Chemical Formula: $C_5H_8BrF_3O_3S$

Exact Mass: 283,93296

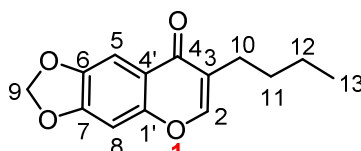
Molecular Weight: 285,07521

CAS Registry Number 103935-49-5

Compound **25** is already known and it was synthesized following the literature method.²⁶⁶

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 4.59 (m, 1 H, **H-1**), 3.46 (m, 2 H, **H-4**), 2.03 (m, 4 H, **H-2 & 3**). Spectral data were in accordance with literature data.²⁶⁷

7-butyl-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-8-one (26)



Chemical Formula: $C_{14}H_{14}O_4$

Exact Mass: 246.08921

Molecular Weight: 246.26200

Yield: 44%

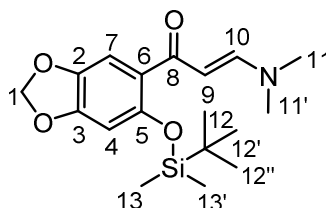
Aspect: white powder

To a solution of **14b** (50 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) were added iodobutane (0.15 mL, 1.3 mmol, 6 equiv) and silver trifluoromethanesulfonate (163.8 mg, 0.64 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was passed through a short Celite pad, poured into ice water and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. Further purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 9:1) yielded 44% of compound **26** as a white powder.

R_f = 0.52 (Pentane/EtOAc 8:2). ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.66 (brt, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-2**), 7.53 (s, 1 H, **H-5**), 6.80 (s, 1 H, **H-8**), 6.07 (s, 2 H, **H-9**), 2.44 (td, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 0.4 Hz, 2 H, **H-10**), 1.59-1.51 (m, 2 H, **H-11**), 1.33-1.42 (m, 2 H, **H-12**), 0.93 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, **H-13**). ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 177.0 (**C-4**), 153.9 (**C-1'**), 152.5 (**C-7**), 151.4 (**C-2**), 146.1 (**C-6**), 124.2 (**C-3**), 119.1 (**C-4'**), 102.5 (**C-5**), 102.4 (**C-9**), 97.9 (**C-8**), 30.7 (**C-11**), 25.6 (**C-10**), 22.6 (**C-12**), 14.0 (**C-13**). IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3063, 2950, 2915, 2849, 2787, 1699, 1639, 1607, 1463, 1249, 1178, 1037, 942. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $C_{14}H_{14}O_4$ [M] 246.08921, found 246.08969 (Diff.: -1.96 ppm). Mp = 94 °C.

²⁶⁶ Ignatyev, N. M.; Hierse, W.; Seidel, M.; Bathe, A.; Schroeter, J.; Koppe, K.; Meier, T.; Barthen, P.; Frank, W. US 20110082312 A1, April 7, 2011.

²⁶⁷ Roos, G. H. P.; Dastlik, K. A. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2197–2208.

(E)-1-(6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-one (27)Chemical Formula: $C_{18}H_{27}NO_4Si$

Exact Mass: 349.17093

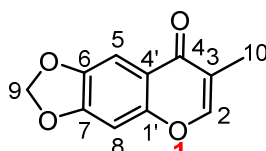
Molecular Weight: 349.50200

Yield: 29%

Aspect: yellow oil

Triethylamine was added to a cooled ($0^{\circ}C$) solution of **14b** and DMAP in CH_2Cl_2 . A solution of TBSCl in CH_2Cl_2 was added to the reaction mixture dropwise and the mixture was stirred at room temperature for 20 h. The reaction mixture was poured into ice water and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were washed with brine and dried over sodium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure to produce a yellow oil which was purified by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc/Et₃N 70:28:2).

R_f = 0.21 (Pentane/EtOAc 7:3). **¹H NMR** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) = 7.49 (d, 3J = 11.4 Hz, 1 H, **H-10**), 6.92 (s, 1 H, **H-7**), 6.36 (s, 1 H, **H-4**), 5.92 (s, 2 H, **H-1**), 5.54 (d, 3J = 12.3 Hz, 1 H, **H-9**), 2.11 (brs, 3 H, **H-11 or 11'**), 2.00 (s, 3 H, **H-11 or 11'**), 0.95 (s, 9 H, **H-13 & 13'**), 0.14 (s, 6 H, **H-12, 12' & 12''**).

7-methyl-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-8-one (28)Chemical Formula: $C_{11}H_8O_4$

Exact Mass: 204.04226

Molecular Weight: 204.18100

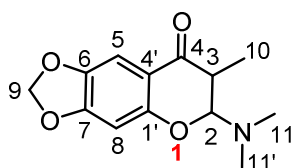
Yield: 71%

Aspect: white powder

To a solution of **14b** (50 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) were added methyl iodide (0.19 mL, 3 mmol, 14 equiv) and silver trifluoromethanesulfonate (164 mg, 0.64 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. HCl (2 M in Et₂O, 0.3 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 30 min and was passed through a short Celite pad. After concentration, further purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 85:15) gave compound **28** (71%) as a white powder.

R_f = 0.3 (Heptane/EtOAc 7:3). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.69 (brq, 4J = 1.2 Hz, 1 H, **H-2**), 7.50 (s, 1 H, **H-5**), 6.78 (s, 1 H, **H-8**), 6.06 (s, 2 H, **H-9**), 1.98 (d, 4J = 0.8 Hz, 3 H, **H-10**). **¹³C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 177.3 (**C-4**), 154.1 (**C-1'**), 152.5 (**C-7**), 151.1 (**C-2**), 146.0 (**C-6**), 120.1 (**C-3**), 118.7 (**C-4'**), 102.4 (**C-5**), 102.3 (**C-9**), 97.8 (**C-8**), 11.9 (**C-10**). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3056, 2955, 2915, 2848, 1699, 1643, 1597, 1499, 1322, 1255, 1187, 1135, 1033, 938, 780. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{11}H_8O_4$ [M] 204.04226, found 204.04144 (Diff.: 4.01 ppm). **Mp** = $166^{\circ}C$.

6-(dimethylamino)-7-methyl-6,7-dihydro-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-8-one (28)

Chemical Formula: C₁₃H₁₅NO₄

Exact Mass: 249.10011

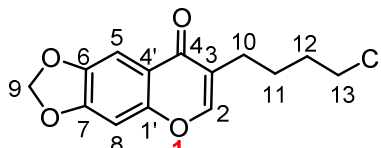
Molecular Weight: 249.26600

Yield: 15% (determined by ¹H-NMR)

To a solution of **14b** (50 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) were added methyl iodide (0.04 mL, 0.64 mmol, 3.8 equiv) and silver trifluoromethanesulfonate (164 mg, 0.64 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was passed through a short Celite pad. After concentration, further purification by flash chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc/Et₃N 85:13:2) gave an inseparable mixture of compounds **28** and **29**.

Rf = 0.79 (Pentane/EtOAc 7:3). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) = 7.17 (s, 1 H, **H-5**), 6.42 (s, 1 H, **H-8**), 5.97 (AB system, J_{AB} = 1.2 Hz, Δν = 3.4 Hz, 2 H, **H-9**), 4.58 (d, ³J = 12.3 Hz, 1 H, **H-2**), 2.82-2.71 (m, 1 H, **H-3**), 2.53 (s, 6 H, **H-11** & **11'**), 1.15 (d, ³J = 6.9 Hz, 3 H, **H-10**). **MS** (GC EI, 70 eV) 248.88 ([M⁺], 12%), 204.87 (100%).

7-(3-chloropropyl)-8H-[1,3]dioxolo[4,5-g]chromen-8-one (30)

Chemical Formula: C₁₄H₁₃ClO₄

Exact Mass: 280.05024

Molecular Weight: 280.70400

Yield: 42%

Aspect: white solid

To a solution of **14b** (50 mg, 0.22 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (2 mL) were added 1-chloro-4-iodobutane (0.39 mL, 3.19 mmol, 15 equiv) and silver trifluoromethanesulfonate (819 mg, 3.19 mmol, 15 equiv). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was passed through a short Celite pad, poured into ice water and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined extracts were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated under reduced pressure. Further purification by flash chromatography over silica gel (Heptane/EtOAc 8:2) yielded 42% of compound **30** as a white solid.

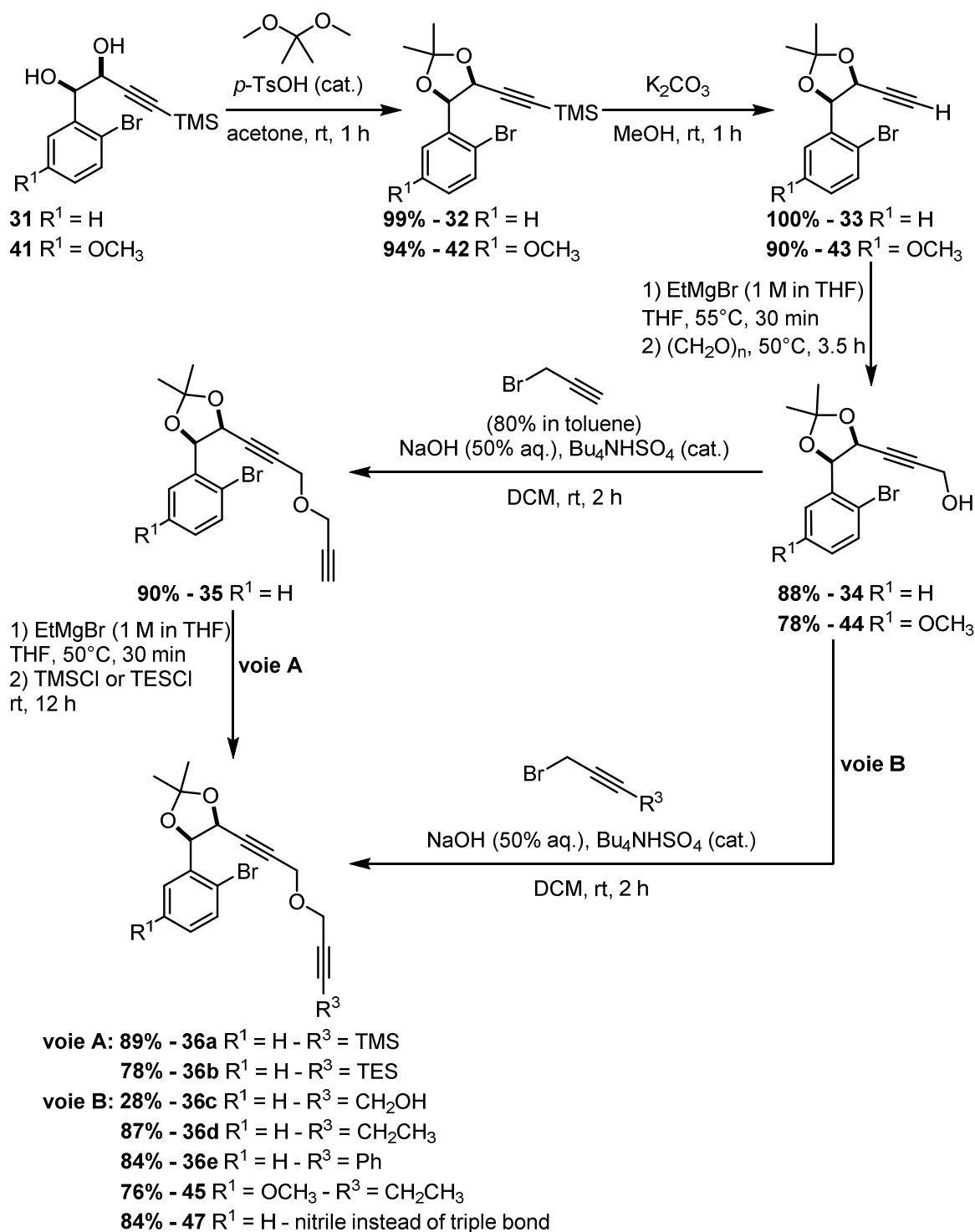
Rf = 0.64 (Heptane/EtOAc 6:4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.69 (s, 1 H, **H-2**), 7.51 (s, 1 H, **H-5**), 6.80 (s, 1 H, **H-8**), 6.08 (s, 2 H, **H-9**), 3.56 (t, ³J = 6.8 Hz, 1 H, **H-13**), 2.46 (t, ³J = 7.6 Hz, 2 H, **H-10**), 1.80-1.87 (m, 2 H, **H-12**), 1.76-1.69 (m, 2 H, **H-11**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 176.8 (**C-4**), 153.9 (**C-1'**), 152.6 (**C-7**), 151.5 (**C-2**), 146.1 (**C-6**), 123.5 (**C-3**), 119.0 (**C-4'**), 102.5 (**C-5**), 102.4 (**C-9**), 97.9 (**C-8**), 44.9 (**C-13**), 32.4 (**C-12**), 25.9 (**C-11**), 25.2 (**C-10**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3065, 2913, 3867, 1639, 1607, 1472, 1259, 1040, 939. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₄H₁₃ClO₄ [M] 280.05024, found 280.05008 (Diff.: 0.55 ppm). **Mp** = 106°C.

Experimental procedures - Part II

I. Chapter II – Naphthalenes & Cycloheptanoids syntheses

I.1. 5-*exo*-dig/C(sp²)-H activation : naphthalene derivatives synthesis

I.1.1. Acetonide substrates preparation



Compounds **31** and **41** were synthesized several years ago following published methods²⁶⁸.

General Procedure A: protection of diols in acetonide

A solution of diol (1 equiv), 2,2-dimethoxypropane (5 equiv) and *p*-TsOH hydraté (0.1 equiv) in acetone (0.19 M) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched by addition of brine and extracted with Et₂O. Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the corresponding acetonide.

General Procedure B: deprotection of alkyne

A solution of silylated alkyne (1 equiv) and K₂CO₃ (1 equiv) in MeOH (0.2 M) was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc. Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the corresponding terminal alkyne.

General Procedure C: preparation of propargyl alcohol

A solution of terminal alkyne (1 equiv) and EtMgBr (1 M in THF, 2.5 equiv) in anhydrous THF (0.09 M) was heated at 50°C and stirred for 30 min. Paraformaldehyde (2.5 equiv) was added and the suspension was stirred at 50°C for 3.5 h. The mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O. Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the corresponding propargyl alcohol.

General Procedure D: biphasic Williamson ether synthesis

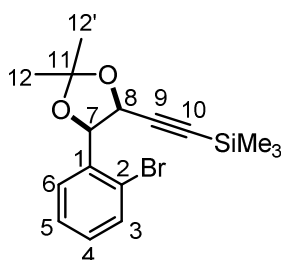
To a solution of propargyl alcohol (1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.18 M), were added propargyl bromide (80% in toluene, 3.5 equiv), *n*-Bu₄NHSO₄ (0.1 equiv) and NaOH (0.5 M, 50% aq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and extracted with CH₂Cl₂. Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the corresponding propargyl ether.

General Procedure E: silylation of alkyne

A solution of propargyl ether (1 equiv) and EtMgBr (1 M in THF, 2.5 equiv) in anhydrous THF (0.1 M) was heated at 50°C and stirred for 1 h. Trimethylsilyl chloride (freshly distilled, 2.5 equiv) was added and the suspension was stirred at 50°C. The mixture was quenched by addition of a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with Et₂O. Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel to afford the corresponding silylated compound.

²⁶⁸ Brückner, S.; Abraham, E.; Klotz, P.; Suffert, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3391–3393.

(((4S*,5R*)-5-(2-bromophenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethynyl)trimethylsilane (32)

Chemical Formula: C₁₆H₂₁BrO₂Si

Exact Mass: 352.04942

Molecular Weight: 353.32624

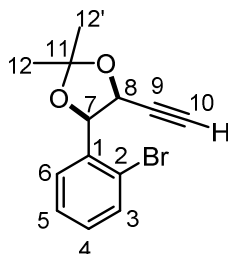
Yield: 99%

Aspect: white solid

Acetonide **32** was prepared following the **general procedure A** starting from diol **31** (1.995 g, 6.37 mmol).

R_f = 0.74 (Heptane/EtOAc 8:2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.66 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-6**), 7.51 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-3**), 7.34 (brt, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-5**), 7.17 (td, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-4**), 5.49 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.27 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 1.71 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.49 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), -0.08 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136.8 (**C-1**), 132.1 (**C-3**), 129.3 (**C-4**), 128.8 (**C-6**), 127.1 (**C-5**), 122.1 (**C-2**), 110.6 (**C-11**), 101.4 (**C-9**), 93.6 (**C-10**), 79.8 (**C-7**), 69.7 (**C-8**), 27.5 (**C-12 or 12'**), 26.2 (**C-12 or 12'**), -0.5 (**TMS**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2989, 2957, 1246, 1208, 1164, 1061, 1044, 1025, 841, 758. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₆H₂₁BrO₂Si [M] 352.04942, found 352.04991 (Diff.: -1.39 ppm). **Mp** = 65°C.

(4R*,5S*)-4-(2-bromophenyl)-5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (33)

Chemical Formula: C₁₃H₁₃BrO₂

Exact Mass: 280.00989

Molecular Weight: 281.14512

Yield: 100%

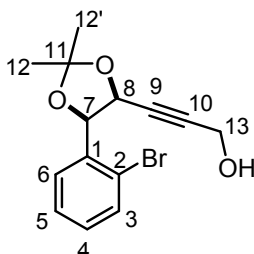
Aspect: colorless oil

Terminal alkyne **33** was prepared following the **general procedure B** starting from silylated alkyne **32** (1 g, 2.83 mmol).

R_f = 0.46 (Heptane/EtOAc 95:5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.70 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-6**), 7.53 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-3**), 7.36 (td, ³J = 8 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-5**), 7.19 (td, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-4**), 5.48 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.33 (dd, ³J = 6 Hz, ⁴J = 2 Hz, 1 H, **H-8**), 2.20 (d, ⁴J = 2 Hz, 1 H, **H-10**), 1.71 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.50 (s, 3 H, **H-12 or 12'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136.2 (**C-1**), 132.2 (**C-3**), 129.5 (**C-4**), 128.7 (**C-6**), 127.3 (**C-5**), 121.9 (**C-2**), 110.6 (**C-11**), 79.8 (**C-9**), 79.6 (**C-7**), 76.4 (**C-10**), 69.1 (**C-8**), 27.6 (**C-12 or 12'**), 26.3 (**C-12 or 12'**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3246, 2993, 2936, 2877, 2117, 1567,

1231, 1161, 1073, 1056, 1046, 1025, 863, 747. **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for $C_{13}H_{13}BrO_2$ [M^+] 280.00989, found 280.00933 (Diff.: -2 ppm).

3-((4S*,5R*)-5-(2-bromophenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-ol (34)



Chemical Formula: $C_{14}H_{15}BrO_3$

Exact Mass: 310.02046

Molecular Weight: 311.17110

Yield: 88%

Aspect: colorless oil

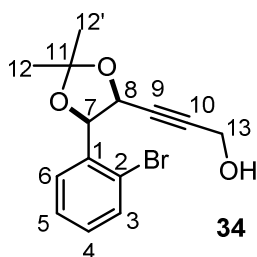
Propargyl alcohol **34** was prepared following the **general procedure C** starting from terminal alkyne **33** (1.5 g, 5.49 mmol).

R_f = 0.17 (Heptane/EtOAc 7:3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.68 (dd, 3J = 8 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, **H-6**), 7.54 (dd, 3J = 8 Hz, 4J = 0.8 Hz, 1 H, **H-3**), 7.36 (td, 3J = 7.6 Hz, 4J = 0.8 Hz, **H-5**), 7.19 (td, 3J = 8 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, **H-4**), 5.51 (d, 3J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.35 (dt, 3J = 6.4 Hz, 5J = 1.6 Hz, 1 H, **H-8**), 4.02-3.91 (m, 2 H, **H-13**), 1.70 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.50 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 0.96 (t, 3J = 6 Hz, 1 H, **OH**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 136.7 (**C-1**), 132.3 (**C-3**), 129.5 (**C-4**), 128.7 (**C-6**), 127.1 (**C-5**), 122.1 (**C-2**), 110.6 (**C-11**), 86.6 (**C-10**), 82.2 (**C-9**), 79.7 (**C-7**), 69.3 (**C-8**), 50.9 (**C-13**), 27.7 (**C-12 or 12'**), 26.1 (**C-12 or 12'**). IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3423, 3061, 2886, 2935, 2861, 1569, 1381, 1232, 1067, 1025, 865, 755. **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for $C_{14}H_{15}BrO_3$ [M^+] 310.02046, found 310.01924 (Diff.: -3.93 ppm).

3-((4S*,5R*)-5-(2-bromophenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-ol (34)

3-((4S*,5R*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-ol (39)

(4R*,5S*)-4-(2-bromophenyl)-5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (40)



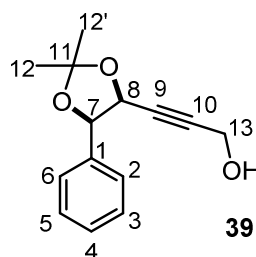
Chemical Formula: $C_{14}H_{15}BrO_3$

Exact Mass: 310.02046

Molecular Weight: 311.17110

Yield: 51%

Aspect: colorless oil

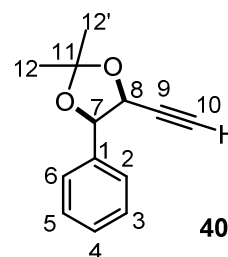


Chemical Formula: $C_{14}H_{16}O_3$

Exact Mass: 232.10994

Molecular Weight: 232.27900

Yield: 19%



Chemical Formula: $C_{13}H_{14}O_2$

Exact Mass: 202.09938

Molecular Weight: 202.25300

Yield: 3%

To a solution of terminal alkyne **33** (790 mg, 2.81 mmol, 1 equiv) in THF (24 mL) was added dropwise *n*-butyllithium (M in THF, 1.2 mL, 1.06 equiv) at -78°C . The resulting solution was stirred for 30 min at -78°C and paraformaldehyde (127 mg, 4.5 mmol, 1.5 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at -78°C

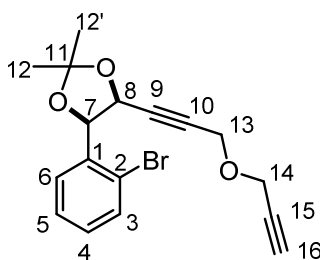
for 1 h and allowed to warm up to room temperature for 5 h before the addition of a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (10 mL). After extraction with Et_2O (3 x 10 mL), combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/ EtOAc 7:3) to afford a mixture of four compounds. Starting material **33**, compound **34**, compound **39** and compound **40** were obtained in 12%, 51%, 19% and 3% respectively.

Compound **34**: above mentioned

Compound **39**: R_f = 0.02 (Heptane/ Et_2O 9:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.43-7.30 (m, 5 H, **H-2**, **3**, **4**, **5** & **6**), 5.26 (d, 3J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.05 (dt, 3J = 6 Hz, 5J = 2 Hz, 1 H, **H-8**), 4.00 (dd, 3J = 6 Hz, 5J = 1.6 Hz, 2 H, **H-13**), 1.70 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.48 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.03 (t, 3J = 6 Hz, 1 H, **OH**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136.8 (**C-1**), 128.4 (**C-4**), 128.1 (**C-3** & **5**), 127.1 (**C-2** & **6**), 110.5 (**C-11**), 87.4 (**C-10**), 82.5 (**C-9**), 80.5 (**C-7**), 70.9 (**C-8**), 51.0 (**C-13**), 27.6 (**C-12** or **12'**), 25.9 (**C-12** or **12'**).

Compound **40**: R_f = 0.39 (Heptane/ Et_2O 9:1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.45-7.31 (m, 5 H, **H-2**, **3**, **4**, **5** & **6**), 5.24 (d, 3J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.01 (dd, 3J = 6 Hz, 4J = 2.4 Hz, 1 H, **H-8**), 2.29 (d, 4J = 2.4 Hz, 1 H, **H-10**), 1.72 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.49 (s, 3 H, **H-12** or **12'**).

(4R*,5S*)-4-(2-bromophenyl)-2,2-dimethyl-5-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxolane (35)



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$

Exact Mass: 348.03611

Molecular Weight: 349.21908

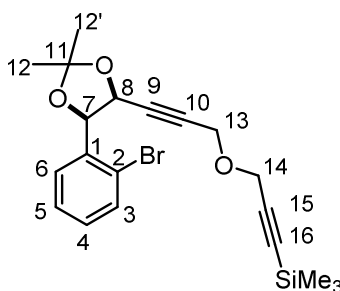
Yield : 90%

Aspect: colorless oil

Propargyl ether **35** was prepared following the **general procedure D** starting from propargyl alcohol **34** (449 mg, 1.44 mmol).

R_f = 0.55 (Heptane/ Et_2O 7:3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.69 (dd, 3J = 8 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, **H-6**), 7.54 (dd, 3J = 8 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, **H-3**), 7.37 (td, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.2 Hz, **H-5**), 7.18 (td, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, **H-4**), 5.49 (d, 3J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.38 (dt, 3J = 6 Hz, 5J = 2 Hz, 1 H, **H-8**), 4.03 (d, 5J = 2 Hz, 2 H, **H-13**), 3.74 (d, 4J = 2.4 Hz, 2 H, **H-14**), 2.37 (t, 4J = 2.4 Hz, 1 H, **H-16**), 1.70 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.50 (s, 3 H, **H-12** or **12'**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136.6 (**C-1**), 132.3 (**C-3**), 129.6 (**C-4**), 128.5 (**C-6**), 127.3 (**C-5**), 121.9 (**C-2**), 110.5 (**C-11**), 83.3 (**C-9** or **10**), 83.2 (**C-9** or **10**), 79.7 (**C-7**), 79.0 (**C-15**), 74.8 (**C-16**), 69.3 (**C-8**), 56.4 (**C-13**), 55.9 (**C-14**), 27.7 (**C-12** or **12'**), 26.1 (**C-12** or **12'**). IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 3293, 3074, 2987, 2936, 2892, 2855, 2196, 2119, 1569, 1471, 1441, 1381, 1338, 1233, 1166, 1123, 1070, 1048, 1027, 866, 756, 669. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$ [M] 348.03611, found 348.03506 (Diff.: 2.8 ppm).

(3-((3-((4S*,5R*)-5-(2-bromophenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (36a)



Chemical Formula: C₂₀H₂₅BrO₃Si

Exact Mass: 420.07563

Molecular Weight: 421.40020

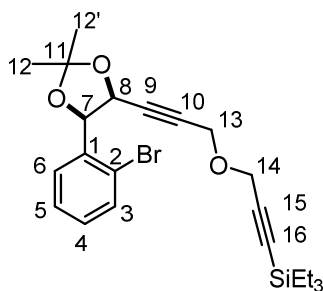
Yield: 89%

Aspect: pale yellow oil

A solution of propargyl ether **35** (313 mg, 0.90 mmol, 1 equiv) and EtMgBr (1 M in THF, 2.2 mL, 2.2 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous THF (10 mL) was heated at 50°C and stirred for 30 min. Trimethylsilyl chloride (freshly distilled, 0.13 mL, 1.02 mmol, 1.1 equiv) was added and the suspension was stirred overnight at room temperature. The mixture was quenched by addition of a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and extracted with Et₂O (3 x 10 mL). Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/Et₂O 96:4) to afford compound **36a** (89%), as a pale yellow oil.

R_f = 0.39 (Heptane/Et₂O 95:5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.68 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-6**), 7.53 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-3**), 7.36 (brt, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-5**), 7.18 (td, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-4**), 5.49 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.37 (dt, ³J = 6 Hz, ⁵J = 2 Hz, 1 H, **H-8**), 4.01 (d, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-13**), 3.74 (s, 2 H, **H-14**), 1.70 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.50 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 0.18 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 136.6 (**C-1**), 132.3 (**C-3**), 129.6 (**C-4**), 128.6 (**C-6**), 127.3 (**C-5**), 121.9 (**C-2**), 110.5 (**C-11**), 100.8 (**C-15**), 91.9 (**C-16**), 83.5 (**C-10**), 83.1 (**C-9**), 79.7 (**C-7**), 69.3 (**C-8**), 56.8 (**C-14**), 56.4 (**C-13**), 27.7 (**C-12** or **12'**), 26.2 (**C-12** or **12'**), -0.04 (**TMS**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3066, 2985, 2958, 2892, 2848, 2174, 1570, 1440, 1338, 1233, 1070, 920, 844, 756, 700. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₂₀H₂₅BrO₃Si [M] 420.07563, found 420.07475 (Diff.: 2.1 ppm).

(3-((3-((4S*,5R*)-5-(2-bromophenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)triethylsilane (36b)



Chemical Formula: C₂₃H₃₁BrO₃Si

Exact Mass: 462.12258

Molecular Weight: 463.48700

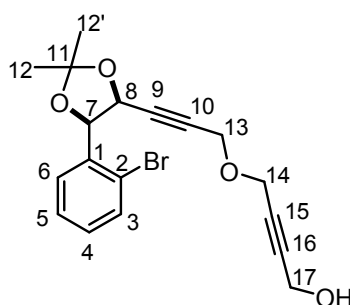
Yield: 78 %

Aspect: pale yellow oil

A solution of propargyl ether **35** (101 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) and EtMgBr (1 M in THF, 0.7 mL, 0.7 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous THF (3.2 mL) was heated at 50°C and stirred for 1 h. Triethylsilyl chloride (freshly distilled, 53 μ L, 0.32 mmol, 1.1 equiv) was added and the suspension was stirred at 50°C for 2.5 h. The mixture was quenched by addition of a saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and extracted with Et₂O (3 x 10 mL). Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/Et₂O 95:5) to afford compound **36b** (78%) as a pale yellow oil.

R_f = 0.34 (Heptane/Et₂O 95:5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.68 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-6**), 7.53 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-3**), 7.36 (brt, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-5**), 7.17 (td, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-4**), 5.49 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.38 (dt, ³J = 6 Hz, ⁵J = 1.6 Hz, 1 H, **H-8**), 4.03 (d, ⁵J = 1.6 Hz, 2 H, **H-13**), 3.75 (s, 2 H, **H-14**), 1.70 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.50 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 0.99 (t, ³J = 8 Hz, 9 H, **CH₃-TES**), 0.60 (q, ³J = 8 Hz, 6 H, **CH₂-TES**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 136.6 (**C-1**), 132.3 (**C-3**), 129.5 (**C-4**), 128.6 (**C-6**), 127.3 (**C-5**), 121.9 (**C-2**), 110.5 (**C-11**), 101.8 (**C-15**), 89.3 (**C-16**), 83.6 (**C-10**), 83.0 (**C-9**), 79.7 (**C-7**), 69.4 (**C-8**), 56.7 (**C-13**), 56.2 (**C-14**), 27.7 (**C-12** or **12'**), 26.2 (**C-12** or **12'**), 7.6 (**CH₃-TES**), 4.4 (**CH₂-TES**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2985, 2954, 2874, 2848, 1458, 1440, 1372, 1337, 1232, 1165, 1123, 1069, 999, 865, 725. HRMS (GC FI, 10 000 V) calculated for C₂₃H₃₁BrO₃Si [M⁺] 462.12258, found 462.12162 (Diff.: - 2.09 ppm).

4-((3-((4S*,5R*)-5-(2-bromophenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)but-2-yn-1-ol (**36c**)



Chemical Formula: C₁₈H₁₉BrO₄

Exact Mass: 378.04667

Molecular Weight: 379.24506

Yield: 28%

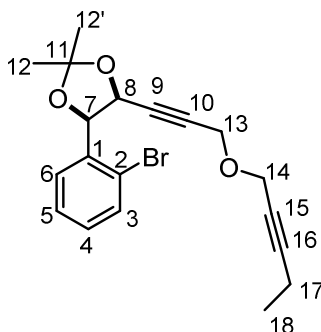
Aspect: yellow oil

A solution of propargyl ether **35** (150 mg, 0.43 mmol, 1 equiv) and EtMgBr (1 M in THF, 1 mL, 1 mmol, 2.5 equiv) in anhydrous THF (5 mL) was heated at 55°C and stirred for 1 h. Paraformaldehyde (32 mg, 1.1 mmol, 2.5 mmol, 2.5 equiv) was added and the suspension was stirred at 55°C for 2 h. TLC showed that the reaction was not completed. Paraformaldehyde (10 mg, 0.33 mmol) was added again and the reaction mixture was stirred at rt overnight. The mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl (10 mL) and extracted with Et₂O (3 x 10 mL). Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/EtOAc 7:3) to afford the corresponding propargyl alcohol **36c** as a yellow oil.

R_f = 0.26 (Heptane/EtOAc 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.68 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-6**), 7.53 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-3**), 7.37 (td, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-5**), 7.19 (td, ³J = 8 Hz, ⁴J = 2 Hz, 1 H, **H-4**), 5.49 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.38 (dt, ³J = 6 Hz, ⁵J = 2 Hz, 1 H, **H-8**), 4.29 (t, ⁵J = 1.6 Hz, 2 H, **H-14**), 4.01 (d, ⁵J = 1.6 Hz, 2 H, **H-13**), 3.85-3.74 (m, 2 H, **H-17**), 1.70 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.56 (brs, 1 H, **OH**),

1.50 (s, 3 H, **H-12** or **12'**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136.6 (**C-1**), 132.3 (**C-3**), 129.5 (**C-4**), 128.6 (**C-6**), 127.3 (**C-5**), 121.9 (**C-2**), 110.5 (**C-11**), 85.0 (**C-15** or **16**), 83.4 (**C-10**), 83.2 (**C-9**), 81.3 (**C-15** or **16**), 79.7 (**C-7**), 69.4 (**C-8**), 56.6 (**C-13**), 56.3 (**C-17**), 51.3 (**C-14**), 27.7 (**C-12** or **12'**), 26.1 (**C-12** or **12'**). IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 3422, 3066, 2987, 2933, 2854, 1439, 1373, 1231, 1121, 1067, 1018, 865, 755. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrO}_4$ [M] 378.04667, found 378.04712 (Diff.: -1.18 ppm).

(4R*,5S*)-4-(2-bromophenyl)-2,2-dimethyl-5-(3-(pent-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxolane (36d)



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$

Exact Mass: 376.06741

Molecular Weight: 377.27224

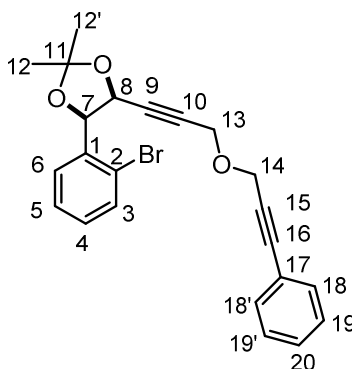
Yield: 87%

Aspect: pale yellow oil

To a solution of propargyl alcohol **34** (257 mg, 0.82 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (4.6 mL), were added 1-bromopent-2-yne (0.3 mL, 2.9 mmol, 3.6 equiv), $n\text{-Bu}_4\text{NH}_4\text{SO}_4$ (28 mg, 0.08 mmol, 0.1 equiv) and NaOH (1.5 mL, 50% aq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/ Et_2O 96:4) to afford compound **36d** (87%) as a pale yellow oil.

Rf = 0.63 (Heptane/ EtOAc 8:2). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.68 (dd, 3J = 8 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, **H-6**), 7.53 (dd, 3J = 8 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, **H-3**), 7.36 (td, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, **H-5**), 7.18 (td, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, **H-4**), 5.49 (d, 3J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.37 (dt, 3J = 6 Hz, 5J = 1.6 Hz, 1 H, **H-8**), 4.00 (d, 5J = 2 Hz, 2 H, **H-13**), 3.74 (t, 3J = 2.4 Hz, 2 H, **H-14**), 2.21 (qt, 3J = 7.6 Hz, 5J = 2 Hz, 2 H, **H-17**), 1.70 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.50 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.14 (t, 3J = 7.2 Hz, 3 H, **H-18**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136.6 (**C-1**), 132.3 (**C-3**), 129.5 (**C-4**), 128.6 (**C-6**), 127.3 (**C-5**), 121.9 (**C-2**), 110.5 (**C-11**), 88.8 (**C-16**), 83.8 (**C-10**), 82.8 (**C-9**), 79.7 (**C-7**), 74.6 (**C-15**), 69.4 (**C-8**), 56.6 (**C-14**), 56.2 (**C-13**), 27.7 (**C-12** or **12'**), 26.2 (**C-12** or **12'**), 13.9 (**C-18**), 12.6 (**C-17**). IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 2983, 2937, 2853, 2364, 2181, 1971, 1440, 1381, 1233, 1123, 1071, 1027, 866, 754. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$ [M] 376.06741, found 376.06679 (Diff.: 1.64 ppm).

(4R*,5S*)-4-(2-bromophenyl)-2,2-dimethyl-5-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxolane (36e)



Chemical Formula: $C_{23}H_{21}BrO_3$

Exact Mass: 424.06741

Molecular Weight: 425.31504

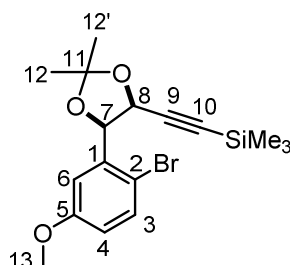
Yield: 84%

Aspect: yellow oil

To a solution of propargyl alcohol **34** (157 mg, 0.50 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (2.8 mL), were added (3-chloroprop-1-yn-1-yl)benzene (0.24 mL, 1.7 mmol, 3.5 equiv), $n-Bu_4NHSO_4$ (18 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv) and NaOH (0.9 mL, 50% aq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/ Et_2O 96:4) to afford compound **36e** (84%) as a yellow oil.

R_f = 0.56 (Heptane/ $EtOAc$ 8:2). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.71 (dd, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, **H-6**), 7.54 (dd, 3J = 8 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1 H, **H-3**), 7.45-7.40 (m, 2 H, **H-18 & 18'**), 7.37 (td, 3J = 7.2 Hz, 4J = 0.8 Hz, 1 H, **H-5**), 7.34-7.30 (m, 3 H, **H-19 & 19' & 20**), 7.17 (td, 3J = 8 Hz, 4J = 2 Hz, 1 H, **H-4**), 5.51 (d, 3J = 6.4 Hz, 1 H, **H-7**), 5.40 (dt, 3J = 6.4 Hz, 5J = 1.6 Hz, 1 H, **H-8**), 4.09 (d, 5J = 1.6 Hz, 2 H, **H-13**), 3.97 (s, 2 H, **H-14**), 1.71 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.51 (s, 3 H, **H-12 or 12'**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 136.7 (**C-1**), 132.3 (**C-3**), 131.9 (**C-18 & 18'**), 129.6 (**C-4**), 128.7 (**C-6**), 128.6 (**C-20**), 128.5 (**C-19 & 19'**), 127.4 (**C-5**), 122.7 (**C-17**), 121.9 (**C-2**), 110.5 (**C-11**), 86.7 (**C-16**), 84.4 (**C-15**), 83.5 (**C-10**), 83.2 (**C-9**), 79.7 (**C-7**), 69.4 (**C-8**), 56.7 (**C-14**), 56.4 (**C-13**), 27.7 (**C-12 or 12'**), 26.2 (**C-12 or 12'**). IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2988, 2930, 2851, 1490, 1441, 1380, 1338, 1232, 1165, 1123, 1070, 1027, 866, 755, 691. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $C_{23}H_{21}BrO_3$ [M] 424.06741, found 424.06761 (Diff.: - 0.48 ppm).

((4S*,5R*)-5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethynyl)trimethylsilane (42)



Chemical Formula: $C_{17}H_{23}BrO_3Si$

Exact Mass: 382.05998

Molecular Weight: 383.35222

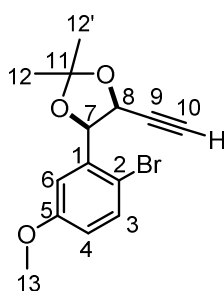
Yield: 94%

Aspect: pale yellow oil

Acetonide **42** was prepared following the **general procedure A** starting from diol **41** (1.967 g, 5.73 mmol).

R_f = 0.42 (Heptane/EtOAc 95:5). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.39 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, **H-3**), 7.23 (d, ⁴J = 3.2 Hz, 1 H, **H-6**), 6.73 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 3.2 Hz, 1 H, **H-4**), 5.44 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.26 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 3.81 (s, 3 H, **H-13**), 1.70 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.49 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), -0.07 (s, 9 H, **TMS**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.9 (**C-5**), 137.8 (**C-1**), 132.7 (**C-3**), 115.1 (**C-4**), 114.5 (**C-6**), 112.3 (**C-2**), 110.7 (**C-11**), 101.4 (**C-9**), 93.5 (**C-10**), 79.8 (**C-7**), 69.7 (**C-8**), 55.5 (**C-13**), 27.6 (**C-12** or **12'**), 26.3 (**C-12** or **12'**), -0.49 (**TMS**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2988, 2958, 2900, 2179, 1472, 1231, 1066, 844. **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for C₁₇H₂₃BrO₃Si [M⁺] 382.05998, found 382.05961 (Diff.: -0.99 ppm).

(4R*,5S*)-4-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (43)



Chemical Formula: C₁₄H₁₅BrO₃

Exact Mass: 310.02046

Molecular Weight: 311.17110

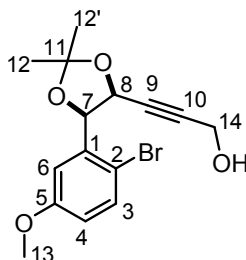
Yield: 90%

Aspect: white solid

Terminal alkyne **43** was prepared following the **general procedure B** starting from silylated alkyne **42** (1.068 g, 2.79 mmol).

R_f = 0.31 (Heptane/EtOAc 95:5). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.40 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, **H-3**), 7.25 (d, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H, **H-6**), 6.74 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 3.2 Hz, 1 H, **H-4**), 5.42 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.31 (dd, ³J = 6 Hz, ⁴J = 2 Hz, 1 H, **H-8**), 3.82 (s, 3 H, **H-13**), 2.23 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-10**), 1.70 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.49 (s, 3 H, **H-12** or **12'**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159 (**C-5**), 137.2 (**C-1**), 132.8 (**C-3**), 115.3 (**C-4**), 114.4 (**C-6**), 112.1 (**C-2**), 110.6 (**C-11**), 79.8 (**C-9**), 79.6 (**C-7**), 76.3 (**C-10**), 69.0 (**C-8**), 55.6 (**C-13**), 27.6 (**C-12** or **12'**), 26.3 (**C-12** or **12'**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3292, 2987, 2937, 2837, 1575, 1472, 1228, 1161, 1068, 863. **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for C₁₄H₁₅BrO₃ [M⁺] 310.02046, found 310.01832 (Diff.: -6.89 ppm). **Mp** = 58°C.

3-((4S*,5R*)-5-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-ol (44)



Chemical Formula: C₁₅H₁₇BrO₄

Exact Mass: 340.03102

Molecular Weight: 341.19708

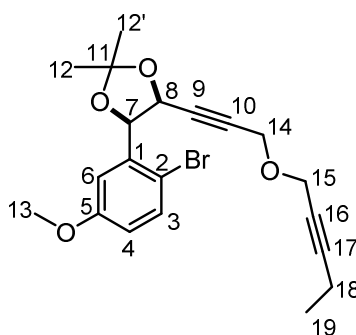
Yield: 78%

Aspect: pale yellow oil

Propargyl alcohol **44** was prepared following the **general procedure C** starting from terminal alkyne **43** (760 mg, 2.44 mmol).

Rf = 0.09 (Heptane/EtOAc 7:3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, **H-3**), 7.25 (d, ⁴J = 3.2 Hz, 1 H, **H-6**), 6.75 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 3.2 Hz, 1 H, **H-4**), 5.46 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.32 (dt, ³J = 6 Hz, ⁵J = 1.6 Hz, 1 H, **H-8**), 4.00 (dd, ³J = 6 Hz, ⁵J = 1.6 Hz, 2 H, **H-14**), 3.82 (s, 3 H, **H-13**), 1.70 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.49 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.08 (t, ³J = 6 Hz, 1 H, **OH**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.9 (**C-5**), 137.7 (**C-1**), 132.8 (**C-3**), 115.2 (**C-4**), 114.5 (**C-6**), 112.4 (**C-2**), 110.6 (**C-11**), 86.6 (**C-10**), 79.7 (**C-9**), 79.6 (**C-7**), 69.3 (**C-8**), 55.7 (**C-13**), 51.0 (**C-14**), 27.7 (**C-12 or 12'**), 26.1 (**C-12 or 12'**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3422, 2986, 2937, 2837, 2361, 2337, 1575, 1473, 1297, 1230, 1165, 1068, 864. **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for C₁₅H₁₇BrO₄ [**M**⁺] 340.03102, found 340.03032 (Diff.: -2.05 ppm).

(4R*,5S*)-4-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-2,2-dimethyl-5-(3-(pent-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxolane (45**)**



Chemical Formula: C₂₀H₂₃BrO₄

Exact Mass: 406.07797

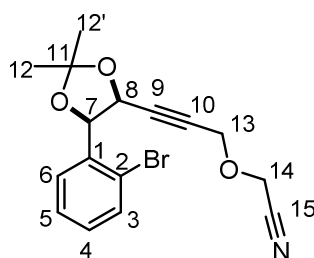
Molecular Weight: 407.29822

Yield: 76%

Aspect: pale yellow oil

To a solution of propargyl alcohol **44** (100 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (1.6 mL), were added 1-bromopent-2-yne (0.1 mL, 0.98 mmol, 3.3 equiv), *n*-Bu₄NHSO₄ (10 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) and NaOH (0.5 mL, 50% aq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/Et₂O 96:4) to afford compound **45** (76%) as a pale yellow oil.

Rf = 0.65 (Heptane/EtOAc 8:2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.40 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, **H-3**), 7.24 (d, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H, **H-6**), 6.74 (dd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 3.2 Hz, 1 H, **H-4**), 5.43 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.36 (dt, ³J = 6 Hz, ⁵J = 1.6 Hz, 1 H, **H-8**), 4.03 (d, ⁵J = 1.6 Hz, 2 H, **H-14**), 3.82 (s, 3 H, **H-13**), 3.79-3.76 (m, 2 H, **H-15**), 2.20 (qt, ³J = 7.2 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 2 H, **H-18**), 1.70 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.50 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.13 (t, ³J = 7.6 Hz, 3 H, **H-19**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.1 (**C-5**), 137.6 (**C-1**), 132.9 (**C-3**), 115.4 (**C-4**), 114.1 (**C-6**), 112.2 (**C-2**), 110.5 (**C-11**), 88.8 (**C-17**), 83.7 (**C-10**), 82.8 (**C-9**), 79.6 (**C-7**), 74.6 (**C-16**), 69.4 (**C-8**), 56.6 (**C-15**), 56.3 (**C-14**), 55.6 (**C-13**), 27.7 (**C-12 or 12'**), 26.2 (**C-12 or 12'**), 13.9 (**C-19**), 12.6 (**C-18**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2987, 2937, 2851, 1575, 1473, 1373, 1297, 1230, 1165, 1124, 1070, 1026, 864. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₀H₂₃BrO₄ [**M**] 406.07797, found 406.07766 (Diff.: 0.77 ppm).

2-((3-((4S*,5R*)-5-(2-bromophenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)acetonitrile (47)
Chemical Formula: C₁₆H₁₆BrNO₃

Exact Mass: 349.03136

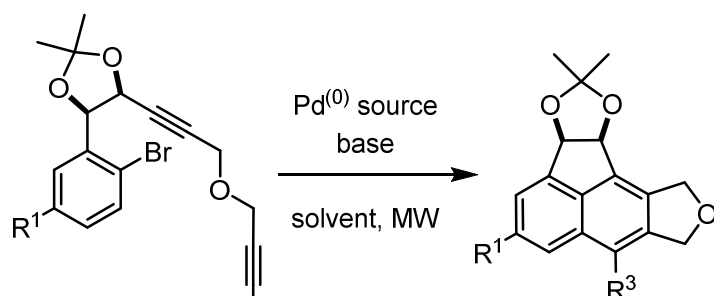
Molecular Weight: 350.20714

Yield: 84%

Aspect: colorless oil

To a solution of propargyl alcohol **34** (123 mg, 0.39 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (2.2 mL), were added bromoacetonitrile (41 μL, 0.59 mmol, 1.5 equiv), *n*-Bu₄NHSO₄ (13 mg, 0.039 mmol, 0.1 equiv) and NaOH (0.7 mL, 50% aq.) at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 6 h and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/Et₂O 85:15) to afford compound **47** (84%) as a colorless oil.

R_f = 0.43 (Heptane/Et₂O 7:3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.69 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-6**), 7.56 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 2 Hz, 1 H, **H-3**), 7.40 (td, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, **H-5**), 7.22 (td, ³J = 8 Hz, ⁴J = 2 Hz, 1 H, **H-4**), 5.51 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.42 (dt, ³J = 6.4 Hz, ⁵J = 2 Hz, 1 H, **H-8**), 4.08 (d, ⁵J = 1.6 Hz, 2 H, **H-13**), 3.73 (AB system, J_{AB} = 16 Hz, Δν = 8 Hz, 2 H, **H-14**), 1.69 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.51 (s, 3 H, **H-12 or 12'**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 136.9 (**C-1**), 132.4 (**C-3**), 129.7 (**C-4**), 128.4 (**C-6**), 127.4 (**C-5**), 121.9 (**C-2**), 115.4 (**C-15**), 110.7 (**C-11**), 85.2 (**C-9**), 81.2 (**C-10**), 79.6 (**C-7**), 69.2 (**C-8**), 57.8 (**C-13**), 53.3 (**C-14**), 27.6 (**C-12 or 12'**), 26.0 (**C-12 or 12'**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2987, 2167, 2016, 1984, 1439, 1338, 1226, 1066, 1015, 860, 755, 565, 457. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₆H₁₆BrNO₃ [M] 349.03136, found 349.03226 (Diff.: - 2.59 ppm).

I.1.2. Naphthalene derivatives synthesis from acetonide substrates


36a-e
45
47

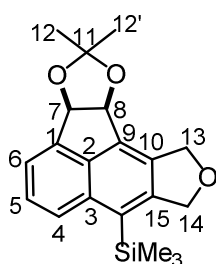
86% - 37a/38: 83/17 - **36a** R¹ = H - R³ = TMS - **38** R¹ = H - R³ = H
66% - 37b/38: 82/18 - **36b** R¹ = H - R³ = TES - **38** R¹ = H - R³ = H
14% - 37c R¹ = H - R³ = CH₂OH
15% - 37d R¹ = H - R³ = CH₂CH₃
< 6% - 37e R¹ = H - R³ = Ph
15% - 46 R¹ = OCH₃ - R³ = CH₂CH₃

General Procedure F: palladocatalyzed cascade reactions 5-*exo*-dig/C(sp²)-H activation

A solution of cascade reactions substrate (1 equiv) and diisopropylamine (1.3 equiv) in benzene (0.1 M) was degassed with argon. Pd(PPh₃)₄ (0.05 equiv) was added. The reaction mixture was degassed again and heated at 100°C under microwave irradiation. The mixture was concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography over silica gel to afford the corresponding polycyclic compound.

((3aR*,10cS*)-2,2-dimethyl-3a,8,10,10c-tetrahydrofuro[3',4':3,4]acenaphtho[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl)trimethylsilane (37a)

(3aR*,10cS*)-2,2-dimethyl-3a,8,10,10c-tetrahydrofuro[3',4':3,4]acenaphtho[1,2-d][1,3]dioxole (38)



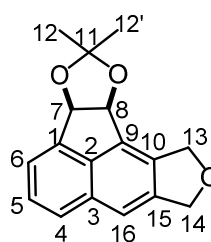
Chemical Formula: C₂₀H₂₄O₃Si

Exact Mass: 340.14947

Molecular Weight: 340.48826

Yield: 19%

Aspect: white solid, **37a**



Chemical Formula: C₁₇H₁₆O₃

Exact Mass: 268.10994

Molecular Weight: 268.30714

Yield: 72%

Aspect: white solid, **38**

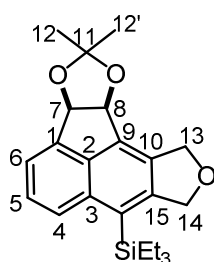
Compounds **37a** and **38** were obtained in a separable mixture (91%, ratio **37a/38** 21:79) and were prepared following the **general procedure F** starting from substrate **36a** (51 mg, 0.11 mmol).

Compound **37a**: R_f = 0.17 (Heptane/Et₂O 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.98 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-4**), 7.48 (m, 2 H, **H-5 & 6**), 5.87 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.79 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.35-5.24 (m, 4 H, **H-13 & 14**), 1.47 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.09 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 0.42 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 148.0 (**C-15**), 141.3 (**C-1**), 136.6 (**C-2**), 135.4 (**C-3**), 134.1 (**C-9**), 133.3 (**C-10**), 128.2 (**C-16**), 127.7 (**C-5 or 6**), 126.6 (**C-4**), 121.3 (**C-5 or 6**), 112.9 (**C-11**), 82.5 (**C-7**), 81.1 (**C-8**), 74.4 (**C-13 or 14**), 70.7 (**C-13 or 14**), 27.4 (**C-12 or 12'**), 25.9 (**C-12 or 12'**), 1.9 (**TMS**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3065, 2976, 2937, 2851, 1459, 1371, 1251, 1204, 1079, 1020, 923, 839, 770. HRMS (GC EI, 70 eV) calculated for C₂₀H₂₄O₃Si [M⁺] 340.14947 found 340.14955 (Diff.: 0.24 ppm). **Mp** = 163°C.

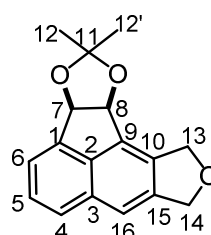
Compound **38**: R_f = 0.11 (Heptane/Et₂O 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.76 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-4**), 7.62 (brs, 1 H, **H-16**), 7.58-7.52 (m, 2 H, **H-5 & 6**), 5.97 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.89 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.33 (AB system, J_{AB} = 13.2 Hz, Δν = 25.6 Hz, 2 H, **H-13**), 5.25 (s, 2 H, **H-14**), 1.54 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.15 (s, 3 H, **H-12 or 12'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 141.6 (**C-15**), 140.6 (**C-1**), 137.3 (**C-2**), 134.1 (**C-10**), 132.8 (**C-9**), 131.2 (**C-3**), 128.3 (**C-5 or 6**), 125.6 (**C-4**), 121.5 (**C-5 or 6**), 117.0 (**C-16**), 112.9 (**C-11**), 82.8 (**C-7**), 81.4 (**C-8**), 72.9 (**C-14**), 71.3 (**C-13**), 27.4 (**C-12 or 12'**), 25.9 (**C-12 or 12'**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3057, 2897, 2857, 1469, 1377, 1253, 1202, 1063, 1010, 863, 767. HRMS (GC EI, 70 eV) calculated for C₁₇H₁₆BrO₃ [M⁺] 268.10994 found 268.10897 (Diff.: - 3.65 ppm). **Mp** = 152°C.

((3aR*,10cS*)-2,2-dimethyl-3a,8,10,10c-tetrahydrofuro[3',4':3,4]acenaphtho[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl)triethylsilane (37b)

(3aR*,10cS*)-2,2-dimethyl-3a,8,10,10c-tetrahydrofuro[3',4':3,4]acenaphtho[1,2-d][1,3]dioxole (38)



Chemical Formula: C₂₃H₃₀O₃Si
 Exact Mass: 382.19642
 Molecular Weight: 382.57500
 Yield: 12%
 Aspect: colorless oil



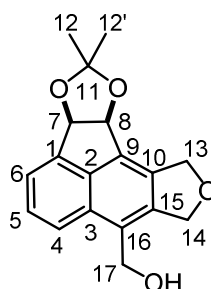
Chemical Formula: C₁₇H₁₆O₃
 Exact Mass: 268.10994
 Molecular Weight: 268.30714
 Yield: 54%
 Aspect: white solid

Compounds **37b** and **38** were obtained in a separable mixture (66%, ratio **37a/38** 18:82) and were prepared following the **general procedure F** starting from substrate **36b** (51 mg, 0.11 mmol).

Compound **37b**: *R_f* = 0.14 (Heptane/Et₂O 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 8.08 (d, ³J = 8.1 Hz, 1 H, **H-4**), 7.57-7.51 (m, 2 H, **H-6 & 5**), 5.94 (d, ³J = 5.9 Hz, 1 H, **H-7**), 5.87 (d, ³J = 5.7 Hz, 1 H, **H-8**), 5.35-5.25 (m, 4 H, **H-13 & 14**), 1.54 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.17 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.06-1.00 (m, 6 H, **CH₂-TES**), 0.97-0.92 (m, 9 H, **CH₃-TES**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 149.4 (**C-15**), 141.3 (**C-1**), 136.6 (**C-2**), 136.0 (**C-3**), 134.0 (**C-9**), 133.3 (**C-10**), 127.7 (**C-5**), 126.5 (**C-4**), 126.2 (**C-16**), 121.3 (**C-6**), 112.9 (**C-11**), 82.5 (**C-7**), 81.1 (**C-8**), 74.6 (**C-14**), 70.7 (**C-13**), 27.4 (**C-12 or 12'**), 25.9 (**C-12 or 12'**), 7.8 (**TES-CH₃**), 5.3 (**TES-CH₂**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3070, 2954, 2935, 2909, 2874, 1459, 1380, 1371, 1250, 1205, 1078, 1020, 1001, 924, 766, 729, 697. HRMS (GC FI, 10 000 V) calculated for C₂₃H₃₀O₃Si [M⁺] 382.19642 found 382.19662 (Diff.: 0.52 ppm).

Compound **38**: above-mentioned.

((3aR*,10cS*)-2,2-dimethyl-3a,8,10,10c-tetrahydrofuro[3',4':3,4]acenaphtho[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl)methanol (37c)

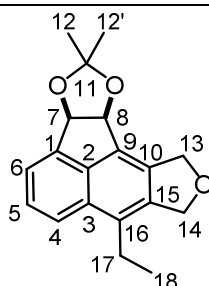


Chemical Formula: C₁₈H₁₈O₄
 Exact Mass: 298.12051
 Molecular Weight: 298.33312
 Yield: 14%
 Aspect: white solid

Alcohol **37c** was prepared following the **general procedure F** starting from substrate **36c** (44 mg, 0.11 mmol).

Rf = 0.39 (Heptane/EtOAc 5:5). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.04-8.00 (m, 1 H, **H-4**), 7.61-7.58 (m, 2 H, **H-5 & 6**), 5.96 (d, 3J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.85 (d, 3J = 5.6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.39-5.26 (m, 4 H, **H-13 & 14**), 5.06 (s, 1 H, **H-17**), 1.53 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.13 (s, 3 H, **H-12 or 12'**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 141.1 (**C-1**), 140.5 (**C-15**), 137.8 (**C-2**), 134.2 (**C-10**), 133.0 (**C-9**), 129.6 (**C-3**), 128.6 (**C-6**), 127.7 (**C-16**), 122.4 (**C-4**), 121.7 (**C-5**), 113.0 (**C-11**), 82.8 (**C-7**), 81.0 (**C-8**), 72.4 (**C-14**), 71.5 (**C-13**), 59.9 (**C-17**), 27.4 (**C-12 or 12'**), 26.0 (**C-12 or 12'**). IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 3421, 2985, 2934, 2852, 1726, 1468, 1373, 1254, 1204, 1038, 914, 732. HRMS (GC FI, 10 000 V) calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ [M^+] 298.12051 found 298.12069 (Diff.: 0.18 ppm).

(3aR*,10cS*)-7-ethyl-2,2-dimethyl-3a,8,10,10c-tetrahydrofuro[3',4':3,4]acenaphtho[1,2-d][1,3]dioxole (37d)



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$

Exact Mass: 296.14124

Molecular Weight: 296.36030

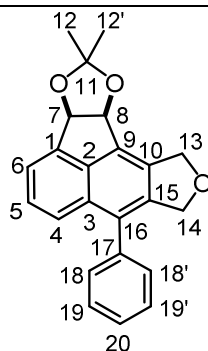
Yield: 15%

Aspect: white solid

Compound **37d** was prepared following the **general procedure F** starting from substrate **36d** (50 mg, 0.13 mmol).

Rf = 0.21 (Heptane/Et₂O 8:2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.92-7.87 (m, 1 H, **H-4**), 7.59-7.54 (m, 2 H, **H-5 & 6**), 5.96 (d, 3J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.86 (d, 3J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.35 (AB system, J_{AB} = 13.2 Hz, $\Delta\nu$ = 26.9 Hz, 2 H, **H-13**), 5.25 (s, 2 H, **H-14**), 3.02-2.88 (m, 2 H, **H-17**), 1.54 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.28 (t, 3J = 7.6 Hz, 3 H, **H-18**), 1.16 (s, 3 H, **H-12 or 12'**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 141.1 (**C-1**), 138.6 (**C-15**), 137.9 (**C-2**), 133.8 (**C-10**), 132.2 (**C-16**), 130.5 (**C-9**), 129.7 (**C-3**), 127.8 (**C-6**), 122.2 (**C-4**), 121.3 (**C-5**), 112.7 (**C-11**), 82.8 (**C-7**), 81.1 (**C-8**), 72.4 (**C-14**), 72.0 (**C-13**), 27.4 (**C-12 or 12'**), 25.9 (**C-12 or 12'**), 22.8 (**C-17**), 14.6 (**C-18**). IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 3061, 2967, 2933, 2873, 2848, 1463, 1372, 1252, 1204, 1059, 766. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$ [M] 296.14124 found 296.14135 (Diff.: -0.35 ppm).

(3aR*,10cS*)-2,2-dimethyl-7-phenyl-3a,8,10,10c-tetrahydrofuro[3',4':3,4]acenaphtho[1,2-d][1,3]dioxole (37e)



Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_3$

Exact Mass: 344.14124

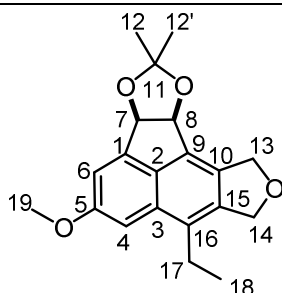
Molecular Weight: 344.40310

Yield: < 6%

Compound **37e** was prepared following the **general procedure F** starting from substrate **36e** (52.3 mg, 0.12 mmol).

R_f = 0.22 (Heptane/Et₂O 8:2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.74-7.67 (m, 1 ou 2 H, **H-arom**), 7.64 (d, ³J = 8 Hz, 1 H, **H-arom**), 7.59 (d, ³J = 8 Hz, 1 H, **H-arom**), 7.55-7.31 (m, 4 ou 5 H, **H-arom**), 6.01 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.93 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.40 (AB system, J_{AB} = 13.2 Hz, $\Delta\nu$ = 26.0 Hz, 2 H, **H-13**), 5.09 (m, 2 H, **H-14**), 1.57 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.22 (s, 3 H, **H-12** or **12'**).

(3aR*,10cS*)-7-ethyl-5-methoxy-2,2-dimethyl-3a,8,10,10c-tetrahydrofuro[3',4':3,4]acenaphtho[1,2-d][1,3]dioxole (46)



Chemical Formula: C₂₀H₂₂O₄

Exact Mass: 326.15181

Molecular Weight: 326.39200

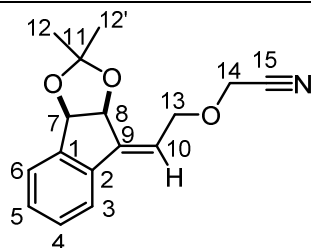
Yield: <15%

Aspect: orange solid

Compound **46** was prepared following the **general procedure F** starting from substrate **45** (45 mg, 0.11 mmol).

R_f = 0.20 (Heptane/Et₂O 8:2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.25 (d, ⁴J = 2 Hz, 1 H, **H-arom**), 7.17 (d, ³J = 2 Hz, 1 H, **H-arom**), 5.87 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-7**), 5.84 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.32 (AB system, J_{AB} = 13.2 Hz, $\Delta\nu$ = 26.5 Hz, 2 H, **H-13**), 5.23 (s, 2 H, **H-14**), 3.95 (s, 3 H, **H-19**), 2.97-2.83 (m, 2 H, **H-17**), 1.53 (s, 3 H, **H-12** or **12'**), 1.28 (t, ³J = 7.6 Hz, 3 H, **H-18**), 1.15 (s, 3 H, **H-12** or **12'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.5 (**C-5**), 142.7 (**C-9**), 139.4 (**C-15**), 133.5 (**C-2**), 131.4 (**C-10**), 130.9 (**C-16**), 130.4 (**C-3** & **1**), 113.5 (**C-6**), 112.9 (**C-11**), 102.1 (**C-4**), 82.5 (**C-7**), 81.4 (**C-8**), 72.4 (**C-14**), 72.0 (**C-13**), 55.9 (**C-19**), 27.5 (**C-12** or **12'**), 26.0 (**C-12** or **12'**), 22.9 (**C-17**), 14.2 (**C-18**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2965, 2934, 2872, 1760, 1625, 1603, 1458, 1412, 1236, 1202, 1157, 1059, 1040. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₂₀H₂₂O₄ [M] 326.15181 found 326.15304 (Diff.: - 3.78 ppm).

2-((Z)-2-((3aR*,8aS*)-2,2-dimethyl-3aH-indeno[1,2-d][1,3]dioxol-8(8aH)-ylidene)ethoxy)acetonitrile (48)



Chemical Formula: C₁₆H₁₇NO₃

Exact Mass: 271.12084

Molecular Weight: 271.31108

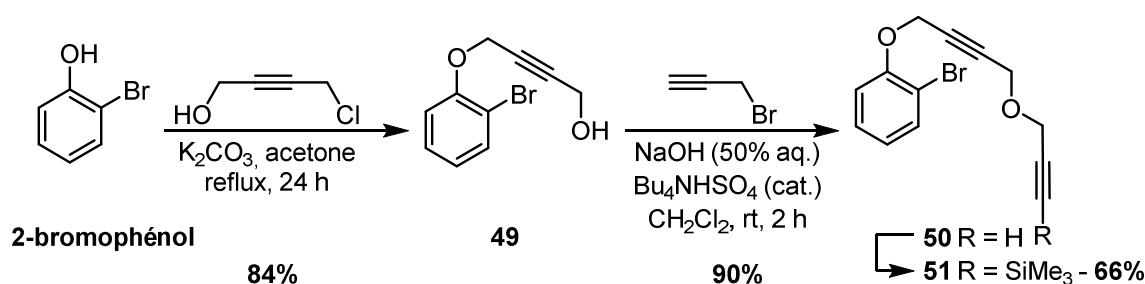
Yield: 14%

Aspect: yellow oil

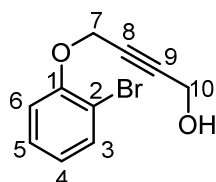
A solution of compound **47** (50 mg, 0.14 mmol, 1 equiv) in 1,4-dioxane (1.7 mL) was degassed with argon. Then Pd(OAc)₂ (5 mg, 22 μmol, 0.16 equiv), P(OPh)₃ (11 μL, 42 μmol, 0.29 equiv) and Cs₂CO₃ were added. The reaction mixture was degassed again and heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. The mixture was passed through a short Celite pad, concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/EtOAc 9:1) to afford compound **48** (14%), as a yellow oil.

R_f = 0.15 (Heptane/EtOAc 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.53-7.47 (m, 2 H, **H-3 & 6**), 7.39-7.33 (m, 2 H, **H-5 & 4**), 6.24-6.20 (m, 1 H, **H-10**), 5.55 (d, ³J = 6.4 Hz, 1 H, **H-7**), 5.40 (d, ³J = 1.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-8**), 4.54 (doublet of AB system, J_{AB} = 12.4 Hz, ³J = 7.6 Hz, Δν = 31.2 Hz, 2 H, **H-13**), 4.33 (AB system, J_{AB} = 16 Hz, Δν = 13.3 Hz, 2 H, **H-14**), 1.48 (s, 3 H, **H-12 or 12'**), 1.26 (s, 3 H, **H-12 or 12'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 145.0 (**C-9**), 142.9 (**C-1**), 138.5 (**C-2**), 130.1 (**C-4 or 5**), 129.8 (**C-4 or 5**), 126.5 (**C-6**), 121.4 (**C-3**), 119.1 (**C-10**), 116.4 (**C-15**), 112.6 (**C-11**), 80.2 (**C-7**), 78.8 (**C-8**), 68.5 (**C-13**), 55.1 (**C-14**), 27.5 (**C-12 or 12'**), 26.1 (**C-12 or 12'**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3070, 2987, 2927, 2852, 1730, 1465, 1372, 1204, 1080, 1047, 870, 753, 734, 509. HRMS (GC EI, 70 eV) calculated for C₁₆H₁₇NO₃ [M⁺] 271.12084, found 271.12303 (Diff.: 8.06 ppm).

I.1.3. Phenylether substrate preparation



4-(2-bromophenoxy)but-2-yn-1-ol (**49**)



Chemical Formula: C₁₀H₉BrO₂

Exact Mass: 239.97859

Molecular Weight: 241.08126

Yield: 84%

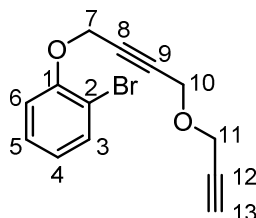
Aspect: orange oil

CAS Registry Number 39735-58-5

To a suspension of K₂CO₃ (2 g, 14.5 mmol, 5 equiv) in acetone (18 mL) was added 2-bromophenol (524 mg, 3.0 mmol, 1.04 equiv) and 4-chlorobut-2-yn-1-ol (0.25 mL, 2.9 mmol, 1 equiv) under argon at room temperature. The reaction mixture was refluxed and stirred for 24 h and then quenched with water (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (2 x 10 mL) and brine (10 mL). The organic layers were then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (Pentane/EtOAc 80:20) to afford compound **49** as an orange oil.

Rf = 0.22 (Pentane/EtOAc 8:2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.56 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, **H-3**), 7.30-7.25 (m, 2 H, **H-5 & 4**), 7.04 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, **H-6**), 4.82 (t, $^5J = 2$ Hz, 2 H, **H-7**), 4.31 (dt, $^3J = 6.4$ Hz, $^5J = 1.6$ Hz, 2 H, **H-10**), 1.55 (t, $^3J = 6$ Hz, 1 H, **OH**). Spectral data were in accordance with literature data.²⁶⁹

1-bromo-2-((4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)oxy)benzene (**50**)



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$

Exact Mass: 277.99424

Molecular Weight: 279.12924

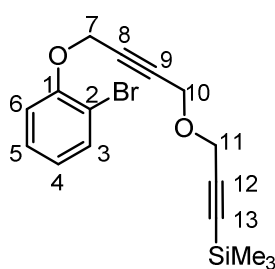
Yield: 90%

Aspect: yellow oil

Compound **50** was prepared following the **general procedure D** starting from propargyl alcohol **49** (180 mg, 0.75 mmol).

Rf = 0.21 (Heptane/EtOAc 96:4). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.55 (dd, $^3J = 8$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1 H, **H-3**), 7.30-7.25 (m, 1 H, **H-5**), 7.05 (dd, $^3J = 8$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, **H-6**), 6.89 (td, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1 H, **H-4**), 4.83 (t, $^5J = 1.6$ Hz, 2 H, **H-7**), 4.30 (t, $^5J = 1.6$ Hz, 2 H, **H-10**), 4.21 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2 H, **H-11**), 2.44 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1 H, **H-13**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.2 (**C-1**), 133.7 (**C-3**), 128.4 (**C-5**), 123.0 (**C-4**), 114.5 (**C-6**), 112.7 (**C-2**), 83.3 (**C-9**), 81.5 (**C-8**), 78.9 (**C-12**), 75.3 (**C-13**), 57.3 (**C-7**), 56.9 (**C-10**), 56.7 (**C-11**). IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 2959, 2852, 2367, 1478, 1250, 844. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ [M] 277.99424 found 277.99404 (Diff.: 0.74 ppm).

(3-((4-(2-bromophenoxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (**51**)



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrO}_2\text{Si}$

Exact Mass: 350.03377

Molecular Weight: 351.31036

Yield: 66%

Aspect: yellow oil

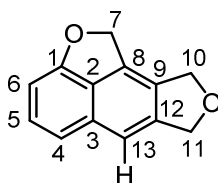
Compound **51** was prepared following the **general procedure E** starting from propargyl ether **50** (167.5 mg, 0.6 mmol).

²⁶⁹ Girard, A.-L.; Lhermet, R.; Fressigné, C.; Durandetti, M.; Maddaluno, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2895–2905.

Rf = 0.47 (Heptane/EtOAc 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.55 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-3**), 7.30-7.25 (m, 1 H, **H-5**), 7.05 (dd, ³J = 8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-6**), 6.89 (td, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-4**), 4.83 (t, ⁵J = 1.6 Hz, 2 H, **H-7**), 4.28 (t, ⁵J = 1.6 Hz, 2 H, **H-10**), 4.20 (s, 2 H, **H-11**), 0.18 (s, 9 H, **TMS**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 154.2 (**C-1**), 133.7 (**C-3**), 128.5 (**C-5**), 123.0 (**C-4**), 114.5 (**C-6**), 112.7 (**C-2**), 100.5 (**C-12**), 92.4 (**C-13**), 83.5 (**C-9**), 81.3 (**C-8**), 57.6 (**C-7**), 57.3 (**C-10**), 56.8 (**C-11**), -0.06 (**TMS**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2959, 2852, 2367, 1478, 1250, 844. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₆H₁₉BrO₂Si [M] 350.03377 found 350.03295 (Diff.: 2.33 ppm).

I.1.4. Cascade reactions from phenylether substrate

7,9-dihydro-1H-naphtho[1,8-bc:6,7-c']difuran (**53**)



Chemical Formula: C₁₃H₁₀O₂

Exact Mass: 198.06808

Molecular Weight: 198.21730

Yield: 65%

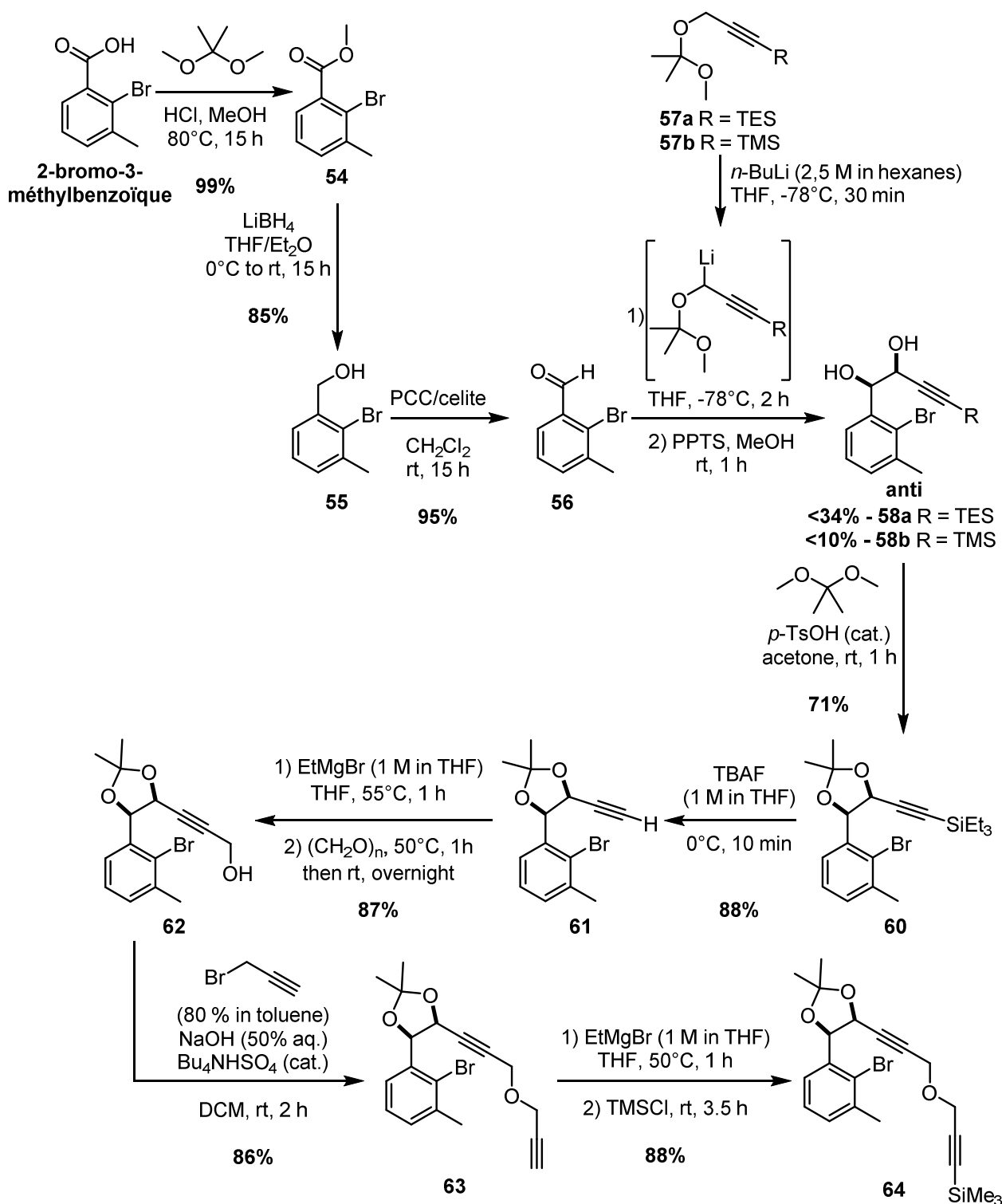
Aspect: white powder

A solution of compound **51** (43 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) and Cs₂CO₃ (197 mg, 0.60 mmol, 5 equiv) in 1,4-dioxane (1 mL) was degassed with argon. A solution of Pd(OAc)₂ (5 mg, 22 μ mol, 0.18 equiv) and P(OPh)₃ (9 μ L, 36 μ mol, 0.30 equiv) in dioxane (1 mL) was then added. The reaction mixture was degassed again and heated for 30 min at 100°C under microwave irradiation. The mixture was passed through a short Celite pad, concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography over silica gel (Pentane/EtOAc 96:4) to afford compound **53** (65%), as a white solid.

Naphthalene **53**: **Rf** = 0.41 (Heptane/EtOAc 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.46 (brs, 1 H, **H-13**), 7.36 (t, ³J = 8 Hz, 1 H, **H-5**), 7.25-7.19 (m, 1 H, **H-4**), 6.70 (d, ³J = 7.2 Hz, 1 H, **H-6**), 5.69 (s, 2 H, **H-7**), 5.22 (s, 2 H, **H-11**), 5.1 (s, 2 H, **H-10**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.8 (**C_{quat}**), 141.9 (**C_{quat}**), 131.8 (**C_{quat}**), 130.7 (**C_{quat}**), 129.8 (**C_{quat}**), 129.6 (**C-5**), 128.9 (**C_{quat}**), 127.8 (**C_{quat}**), 115.6 (**C-4**), 115.4 (**C_{quat}**), 114.7 (**C-13**), 100.7 (**C-6**), 76.0 (**C-7**), 73.0 (**C-11**), 71.3 (**C-10**). **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for C₁₃H₁₀O₂ [M⁺] 198.06808 found 198.06980 (Diff.: 1.73 mmu).

I.2. Cyclocarbopalladation/C-H activation : cycloheptanoïds synthesis

I.2.1. acetonide substrate preparation



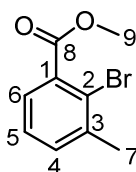
General Procedure G: diol preparation

A solution of *n*-butyllithium (1.75 M in hexanes, 1.2 equiv) was added dropwise to a dried round-bottom flask containing **57a** or **57b** (1.2 equiv) in anhydrous THF (1.40 M) at -78°C . The reaction was stirred 30 min

at -78°C. A solution of 2-bromo-3-methylbenzaldehyde **56** (1 equiv) in anhydrous THF (0.61 M) was then added at -78°C. The mixture was stirred for 2 h at -78°C and then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃ solution and water. After extraction with Et₂O, combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Resulting oil was dissolved in methanol (0.35 M) containing PPTS (0.1 equiv). The solution was stirred for 1 h at room temperature and quenched with the addition of brine. The mixture was extracted with Et₂O and combined extract was washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Pentane/Et₂O) to give a separable mixture of diols anti and syn (**58a [anti]** and **59a [syn]** or **58b [anti]** and **59b [syn]**).

methyl 2-bromo-3-methylbenzoate (54)



Chemical Formula: C₉H₉BrO₂

Exact Mass: 227.97859

Molecular Weight: 229.07056

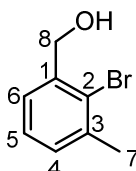
Yield: 96%

Aspect: colorless oil

A solution of 2-bromo-3-methylbenzoic acid (3.7 g, 17.2 mmol, 1 equiv), 2,2-dimethoxypropane (9 g, 86.3 mmol, 5 equiv) and hydrochloric acid (12 M, 2.9 mL, 34.4 mmol, 2 equiv) in methanol (44 mL) was refluxed overnight. After cooling, the solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in Et₂O and washed with water. Organic extract was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/Et₂O 97:3) to give ester **54** (3.3 g, 96%) as a colorless oil.

R_f = 0.37 (Pentane/Et₂O 95:5). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.47-7.45 (m, 1 H, **H-6**), 7.34 (ddd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 2 Hz, ⁵J = 0.8 Hz, 1 H, **H-4**), 7.24 (brt, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-5**), 3.93 (s, 3 H, **H-9**), 2.46 (s, 3 H, **H-7**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 167.9 (**C-8**), 139.9 (**C-3**), 134.2 (**C-1**), 133.2 (**C-4**), 128.0 (**C-6**), 127.0 (**C-5**), 123.2 (**C-2**), 52.6 (**C-9**), 24.0 (**C-7**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2951, 1729, 1433, 1293, 1193, 1142, 1029, 973, 874, 789, 752, 701, 573. **MS** (GC EI, 70 eV) 227.79 ([M⁺], 38%), 196.79 (100%), 168.81 (23%), 88.92 (43%).

(2-bromo-3-methylphenyl)methanol (55)



Chemical Formula: C₈H₉BrO

Exact Mass: 199.98368

Molecular Weight: 201.06046

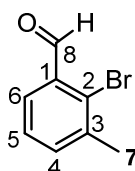
Yield: 85%

Aspect: white powder

To a suspension of LiBH_4 (10 mg, 0.48 mmol, 1.1 equiv) in THF (0.4 mL) was added **54** (100 mg, 0.44 mmol, equiv) in Et_2O (1.3 mL) at 0°C . The reaction mixture was then stirred at rt overnight, quenched with 0.5 M HCl to pH 6-7 and extracted with Et_2O . Combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Pentane/ Et_2O 8:2) to give ester **55** (75 mg, 85%) as a white powder.

Rf = 0.16 (Pentane/ Et_2O 9:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.31-7.29 (m, 1 H, **H-6**), 7.23 (brt, 3J = 7.6 Hz, 1 H, **H-5**), 7.19 (dd, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1 H, **H-4**), 4.76 (d, 3J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 2.43 (s, 3 H, **H-7**), 2.09 (t, 3J = 6.4 Hz, 1 H, **OH**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 140.2 (**C-1**), 138.6 (**C-3**), 130.2 (**C-4**), 127.3 (**C-5**), 126.5 (**C-6**), 125.3 (**C-2**), 65.9 (**C-8**), 23.5 (**C-7**). **IR** (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 3311, 2973, 2918, 2857, 1576, 1452, 1408, 1372, 1349, 1240, 1103, 1056, 1025, 989, 769, 618. **HRMS** (GC FI, 10 000 V) calculated for $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$ [M^+] 199.98368, found 199.98480 (Diff.: -5.63 ppm). **Mp** = 75°C .

2-bromo-3-methylbenzaldehyde (**56**)



Chemical Formula: $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}$

Exact Mass: 197.96803

Molecular Weight: 199.04458

Yield: 95%

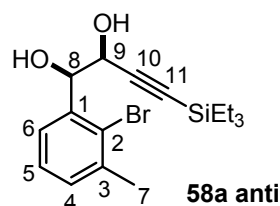
Aspect: white solid

A solution of **55** (100 mg, 0.49 mmol, 1 equiv), PCC (161 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv) and Celite (0.48 mg) in anhydrous CH_2Cl_2 (4.5 mL) was stirred at rt overnight. The mixture was quenched by addition of brine and extracted with Et_2O . Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was passed through a silica/Celite plug and concentrated to give **56** (94 mg, 95%) as a white solid.

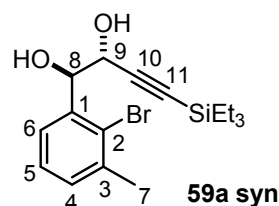
Rf = 0.57 (Pentane/ Et_2O 95:5). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.45 (d, 4J = 0.8 Hz, 1 H, **H-8**), 7.75-7.73 (m, 1 H, **H-6**), 7.48 (ddd, 3J = 7.6 Hz, 4J = 1.6 Hz, 5J = 0.8 Hz, 1 H, **H-4**), 7.32 (brt, 3J = 7.6 Hz, 1 H, **H-5**), 2.48 (s, 3 H, **H-7**). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 192.8 (**C-8**), 139.7 (**C-3**), 136.4 (**C-4**), 134.1 (**C-1**), 129.7 (**C-2**), 127.52 (**C-5 or 6**), 127.45 (**C-5 or 6**), 23.0 (**C-7**). **IR** (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 3339, 2982, 2920, 2866, 1889, 1695, 1674, 1573, 1448, 1373, 1237, 1031, 912, 779, 690, 536. **HRMS** (GC FI, 10 000 V) calculated for $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}$ [M^+] 197.96803, found 197.96767 (Diff.: -1.80 ppm). **Mp** = 50°C .

Compounds **57a** and **57b** were synthesized several years ago following published methods²⁷⁰.

²⁷⁰ Suffert, J.; Toussaint, D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5507–5510.

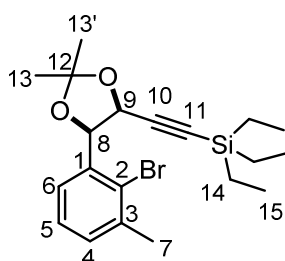
(1R*,2S*)-1-(2-bromo-3-methylphenyl)-4-(triethylsilyl)but-3-yn-1,2-diol (58a)**(1R*,2R*)-1-(2-bromo-3-methylphenyl)-4-(triethylsilyl)but-3-yn-1,2-diol (59a)**

Chemical Formula: C₁₇H₂₅BrO₂Si
 Exact Mass: 368.08072
 Molecular Weight: 369.36870



Chemical Formula: C₁₇H₂₅BrO₂Si
 Exact Mass: 368.08072
 Molecular Weight: 369.36870

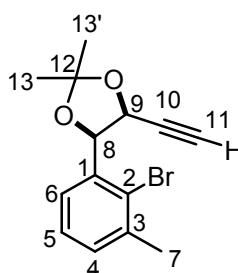
Compound **58a (anti)** and **59a (syn)** were prepared following the **general procedure G** starting from substrate **56** (2.2 g, 11.05 mmol). These compounds were not characterized because of inseparable impurities. The next step gave the desired compound **anti** which was then characterized.

(((4S*,5R*)-5-(2-bromo-3-methylphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethynyl)triethylsilane (60)

Chemical Formula: C₂₀H₂₉BrO₂Si
 Exact Mass: 408.11202
 Molecular Weight: 409.43256
 Yield: 71%
 Aspect: pale yellow oil

Acetonide **60** was prepared following the **general procedure A** starting from diol **58a (anti)** (51 mg, 0.14 mmol).

R_f = 0.84 (Heptane/EtOAc 8:2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.50 (dd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 1.7 Hz, 1 H, **H-6**), 7.22 (brt, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-5**), 7.17 (dd, ³J = 7.6 Hz, ³J = 2 Hz, 1 H, **H-4**), 5.52 (d, ³J = 6.2 Hz, 1 H, **H-8**), 5.38 (d, ³J = 6.1 Hz, 1 H, **H-9**), 2.40 (s, 3 H, **H-7**), 1.71 (s, 3 H, **H-13 or 13'**), 1.50 (s, 3 H, **H-13 or 13'**), 0.76 (brt, ³J = 8 Hz, 9 H, **H-15**), 0.37-0.31 (m, 6 H, **H-14**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 137.8 (**C-3**), 137.3 (**C-1**), 130.2 (**C-4**), 126.9 (**C-5**), 126.2 (**C-6**), 124.4 (**C-2**), 110.4 (**C-12**), 102.6 (**C-10**), 90.6 (**C-11**), 80.3 (**C-8**), 69.8 (**C-9**), 27.6 (**C-13 or 13'**), 26.4 (**C-13 or 13'**), 23.5 (**C-7**), 7.3 (**C-15**), 4.1 (**C-14**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2986, 2954, 2911, 2875, 1456, 1380, 1233, 1162, 1077, 1023, 864, 768, 726. **HRMS** (GC FI, 10 000 V) calculated for C₂₀H₂₉BrO₂Si [M⁺] 408.11202, found 408.10995 (Diff.: - 5.08 ppm).

(4R*,5S*)-4-(2-bromo-3-methylphenyl)-5-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (61)Chemical Formula: C₁₄H₁₅BrO₂

Exact Mass: 294.02554

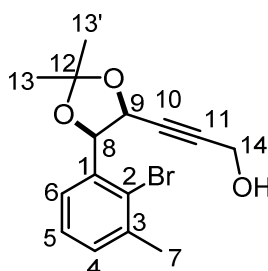
Molecular Weight: 295.17170

Yield: 88%

Aspect: colorless oil

TBAF (1 M in THF, 5.6 mL, 5.6 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise to a cooled solution of terminal alkyne **60** (1.05 g, 2.57 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (25 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred 10 min at 0°C. The mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (30 mL). After extraction with EtOAc (3 x 30 mL), the combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (Pentane/Et₂O 99:1) to give compound **61** (88%) as a colorless oil.

R_f = 0.35 (Heptane/EtOAc 97:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.54 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 2 Hz, 1 H, **H-6**), 7.26 (brt, ³J = 7.2 Hz, 1 H, **H-5**), 7.21 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-4**), 5.52 (d, ³J = 5.9 Hz, 1 H, **H-8**), 5.36 (dd, ³J = 6 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-9**), 2.43 (s, 3 H, **H-7**), 2.20 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-11**), 1.71 (s, 3 H, **H-13 or 13'**), 1.50 (s, 3 H, **H-13 or 13'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 137.9 (**C-3**), 136.5 (**C-1**), 130.5 (**C-4**), 126.9 (**C-5**), 126.2 (**C-6**), 124.4 (**C-2**), 110.5 (**C-12**), 80.0 (**C-8**), 76.2 (**C-11**), 69.0 (**C-9**), 27.7 (**C-13 or 13'**), 26.3 (**C-13 or 13'**), 23.6 (**C-7**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3294, 2986, 2935, 1577, 1454, 1372, 1231, 1160, 1078, 1025, 863, 753, 657. HRMS (GC FI, 10 000 V) calculated for C₁₄H₁₅BrO₂ [M⁺] 294.02554, found 294.02699 (Diff.: 4.92 ppm).

3-((4S*,5R*)-5-(2-bromo-3-methylphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-ol (62)Chemical Formula: C₁₅H₁₇BrO₃

Exact Mass: 324.03611

Molecular Weight: 325.19768

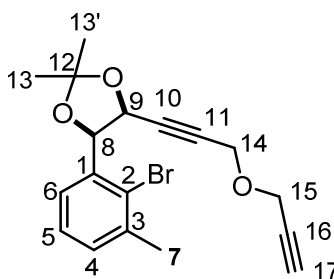
Yield: 87%

Aspect: colorless oil

Propargyl alcohol **62** was prepared following the **general procedure C** starting from terminal alkyne **61** (660 mg, 2.24 mmol).

R_f = 0.38 (Pentane/Et₂O 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.51 (dd, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-6**), 7.25 (brt, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-5**), 7.20 (dd, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-4**), 5.56 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.36 (td, ³J = 6 Hz, ⁵J = 2 Hz, 1 H, **H-9**), 4.00-3.91 (m, 2 H, **H-14**), 2.43 (s, 3 H, **H-7**), 1.70 (s, 3 H, **H-13 or 13'**), 1.50 (s, 3 H, **H-13 or 13'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 138.0 (**C-3**), 137.0 (**C-1**), 130.5 (**C-4**), 126.7 (**C-5**), 126.1 (**C-6**), 124.6 (**C-2**), 110.4 (**C-12**), 86.5 (**C-11**), 82.4 (**C-10**), 80.2 (**C-8**), 69.2 (**C-9**), 50.9 (**C-14**), 29.8 (**C-13 or 13'**), 27.7 (**C-13 or 13'**), 23.6 (**C-7**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3422, 2985, 2930, 2856, 1453, 1373, 1230, 1128, 1107, 1024, 865, 778. HRMS (GC FI, 10 000 V) calculated for C₁₅H₁₇BrO₃ [M⁺] 324.03611, found 324.03674 (Diff.: 1.96 ppm).

(4R*,5S*)-4-(2-bromo-3-methylphenyl)-2,2-dimethyl-5-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl)-1,3-dioxolane (63)



Chemical Formula: C₁₈H₁₉BrO₃

Exact Mass: 362.05176

Molecular Weight: 363.24566

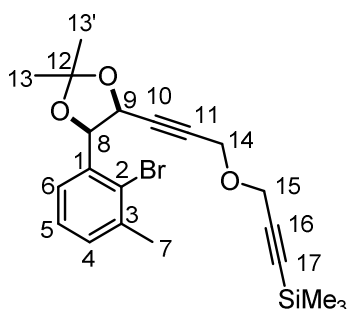
Yield: 86%

Aspect: colorless oil

Propargyl ether **63** was prepared following the **general procedure D** starting from propargyl alcohol **62** (630 mg, 1.94 mmol).

R_f = 0.24 (Pentane/Et₂O 95:5). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.51 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-6**), 7.26 (brt, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-5**), 7.20 (dd, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-4**), 5.54 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.41 (dt, ³J = 6 Hz, ⁵J = 1.6 Hz, 1 H, **H-9**), 4.07-3.98 (m, 2 H, **H-14**), 3.70 (doublet of AB system, J_{AB} = 16 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, ΔV = 9 Hz, 2 H, **H-15**), 2.43 (s, 3 H, **H-7**), 2.36 (t, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-17**), 1.69 (s, 3 H, **H-13 or 13'**), 1.50 (s, 3 H, **H-13 or 13'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 138.1 (**C-3**), 137.0 (**C-1**), 130.5 (**C-4**), 127.0 (**C-5**), 126.0 (**C-6**), 124.4 (**C-2**), 110.4 (**C-12**), 83.4 (**C-10**), 83.0 (**C-11**), 80.1 (**C-8**), 79.1 (**C-16**), 74.7 (**C-17**), 69.3 (**C-9**), 56.4 (**C-14**), 55.8 (**C-15**), 27.7 (**C-13 or 13'**), 26.2 (**C-13 or 13'**), 23.6 (**C-7**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3929, 2986, 2936, 2896, 2848, 1453, 1372, 1335, 1229, 1075, 1025, 861, 778, 653. HRMS (GC FI, 10 000 V) calculated for C₁₈H₁₉BrO₃ [M⁺] 362.05176, found 362.04955 (Diff.: -6.11 ppm).

(3-((3-((4S*,5R*)-5-(2-bromo-3-methylphenyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)prop-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (64)



Chemical Formula: $C_{21}H_{27}BrO_3Si$

Exact Mass: 434.09128

Molecular Weight: 435.42678

Yield: 88%

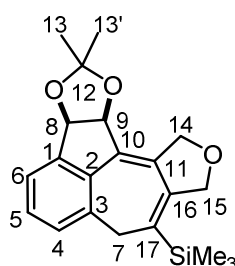
Aspect: colorless oil

Silylated compound **64** was prepared following the **general procedure E** starting from propargyl ether **63** (590 mg, 1.62 mmol).

R_f = 0.13 (Pentane/Et₂O 97:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.51 (brd, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-6**), 7.26 (t, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-5**), 7.20 (brd, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-4**), 5.54 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.40 (dt, ³J = 6 Hz, ⁵J = 2 Hz, 1 H, **H-9**), 4.05-3.96 (m, 2 H, **H-14**), 3.69 (AB system, J_{AB} = 15.6 Hz, $\Delta\nu$ = 8.1 Hz, 2 H, **H-15**), 2.43 (s, 3 H, **H-7**), 1.69 (s, 3 H, **H-13** or **13'**), 1.50 (s, 3 H, **H-13** or **13'**), 0.18 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 138.1 (**C-3**), 137.0 (**C-1**), 130.5 (**C-4**), 127.0 (**C-5**), 126.0 (**C-6**), 124.4 (**C-2**), 110.4 (**C-12**), 100.8 (**C-16**), 91.8 (**C-17**), 83.3 (**C-10** or **11**), 83.2 (**C-10** or **11**), 80.1 (**C-8**), 69.4 (**C-9**), 56.7 (**C-14**), 56.5 (**C-15**), 27.7 (**C-13** or **13'**), 26.2 (**C-13** or **13'**), 23.6 (**C-7**), -0.03 (**TMS**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2958, 1453, 1372, 1336, 1249, 1231, 1166, 1125, 1077, 1026, 999, 840, 776, 759, 652. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₂₁H₂₇BrO₃Si [M] 434.09128 found 434.09222 (Diff.: -2.16 ppm).

I.2.2. Cycloheptanoids synthesis via 5-*exo*-dig/C(sp³)-H bond activation

((8bR*,11aS*)-10,10-dimethyl-3,5,8b,11a-tetrahydro-1H-benzo[3,4]furo[3',4':7,8]azuleno[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)trimethylsilane (65)



Chemical Formula: $C_{21}H_{26}O_3Si$

Exact Mass: 354.16512

Molecular Weight: 354.51484

Yield: 12%

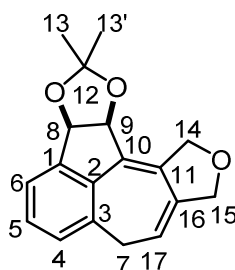
Aspect: pale yellow oil

A solution of substrate **64** (50 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) in diisopropylamine (1 mL) was degassed with argon. Pd(PPh₃)₄ (6.7 mg, 6 μ mol, 0.05 equiv) was added. The reaction mixture was degassed again and heated at

100°C for 22 h (no microwave irradiation). The mixture was filtered through Celite and concentrated *in vacuo*. Further purification by flash column chromatography over silica gel (Pentane/Et₂O 9:1) afforded a separable mixture of compounds **65** (12%) and **66** (19%).

Rf = 0.18 (Pentane/Et₂O 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.43 (t, ³J = 7.2 Hz, 1 H, **H-5**), 7.37 (d, ³J = 7.2 Hz, 1 H, **H-6**), 7.11 (d, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-4**), 5.67 (d, ³J = 6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.34 (d, ³J = 5.6 Hz, 1 H, **H-9**), 4.89 (AB system, J_{AB} = 13.6 Hz, $\Delta\nu$ = 70.3 Hz, 2 H, **H-14**), 4.57-4.49 (m, 2 H, **H-15**), 3.26 (AB system, J_{AB} = 13.6 Hz, $\Delta\nu$ = 56 Hz, 2 H, **H-7**), 1.49 (s, 3 H, **H-13 or 13'**), 1.26 (s, 3 H, **H-13 or 13'**), 0.22 (s, 9 H, **TMS**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 146.3 (**C-16**), 139.6 (**C-1**), 138.7 (**C-2**), 136.8 (**C-11**), 135.2 (**C-10**), 131.7 (**C-5**), 130.0 (**C-3**), 128.7 (**C-17**), 127.6 (**C-4**), 123.2 (**C-6**), 112.8 (**C-12**), 82.4 (**C-8**), 81.4 (**C-9**), 72.6 (**C-15**), 70.6 (**C-14**), 36.0 (**C-7**), 27.6 (**C-13 or 13'**), 26.4 (**C-13 or 13'**), -0.4 (**TMS**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2987, 2949, 2933, 2853, 2835, 1455, 1379, 1371, 1249, 1206, 1159, 1144, 1063, 1036, 837, 764, 689. **HRMS** (GC FI, 10 000 V) calculated for C₂₁H₂₆O₃Si [M⁺] 354.16512, found 354.16623 (Diff.: 3.12 ppm).

(8bR*,11aS*)-10,10-dimethyl-3,5,8b,11a-tetrahydro-1H-benzo[3,4]furo[3',4':7,8]azuleno[1,2-d][1,3]dioxole (66)



Chemical Formula: C₁₈H₁₈O₃

Exact Mass: 282.12559

Molecular Weight: 282.33372

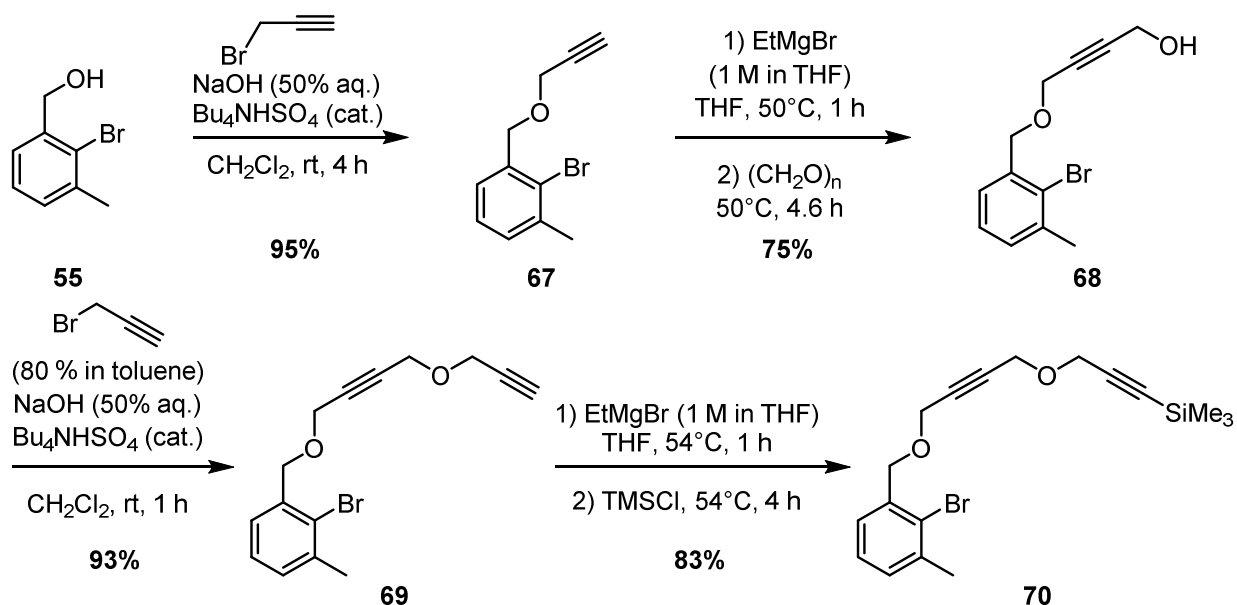
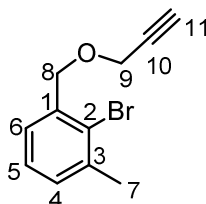
Yield: 25%

Aspect: colorless oil

Desilylated compound **66** was prepared following **general procedure F** starting from substrate **64** (50 mg, 0.11 mmol).

Rf = 0.12 (Pentane/Et₂O 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41-7.35 (m, 2 H, **H-5 & 6**), 7.05 (brd, ³J = 7.2 Hz, 1 H, **H-4**), 5.61 (d, ³J = 5.6 Hz, 1 H, **H-8**), 5.53-5.50 (m, 1 H, **H-17**), 5.28 (d, ³J = 5.6 Hz, 1 H, **H-9**), 4.88 (AB system, J_{AB} = 13.6 Hz, $\Delta\nu$ = 60.5 Hz, 2 H, **H-14**), 4.52-4.44 (m, 2 H, **H-15**), 3.50-3.36 (m, 2 H, **H-7**), 1.48 (s, 3 H, **H-13 or 13'**), 1.27 (s, 3 H, **H-13 or 13'**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 140.5 (**C-1**), 139.0 (**C-16**), 138.5 (**C-2**), 135.9 (**C-11**), 134.3 (**C-10**), 131.6 (**C-5**), 130.2 (**C-3**), 128.9 (**C-4**), 123.9 (**C-6**), 115 (**C-17**), 112.7 (**C-12**), 82.1 (**C-8**), 80.9 (**C-9**), 72.6 (**C-15**), 71.5 (**C-14**), 32.9 (**C-7**), 27.6 (**C-13 or 13'**), 26.4 (**C-13 or 13'**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2984, 2930, 2852, 1456, 1371, 1248, 1206, 1158, 1061, 920, 868, 836, 769. **HRMS** (GC FI, 10 000 V) calculated for C₁₈H₁₈O₃ [M⁺] 282.12559, found 282.12623 (Diff.: 2.25 ppm).

I.2.3. Benzyl substrate preparation

2-bromo-1-methyl-3-((prop-2-yn-1-yloxy)methyl)benzene (**67**)Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}$

Exact Mass: 237.99933

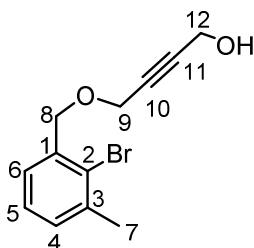
Molecular Weight: 239.10844

Yield: 95%

Aspect: pale yellow oil

Benzyl propargyl ether **67** was prepared following **general procedure D** starting from benzyl alcohol **55** (2.286 g, 11.37 mmol).

R_f = 0.58 (Heptane/EtOAc 9:1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.31 (brd, 3J = 7.5 Hz, 1 H, **H-6**), 7.22 (brt, 3J = 7 Hz, 1 H, **H-5**), 7.18 (dd, 3J = 7.5 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1 H, **H-4**), 4.70 (s, 2 H, **H-8**), 4.27 (d, 4J = 2.5 Hz, 2 H, **H-9**), 2.49 (brt, 4J = 2.5 Hz, 1 H, **H-11**), 2.43 (s, 3 H, **H-7**). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 138.6 (**C-3**), 137.3 (**C-1**), 130.2 (**C-4**), 127.1 (**C-5**), 126.8 (**C-6**), 125.6 (**C-2**), 79.7 (**C-10**), 74.9 (**C-11**), 71.8 (**C-8**), 58.0 (**C-9**), 23.6 (**C-7**). IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 3295, 3054, 2977, 2949, 2924, 2852, 1578, 1453, 1348, 1252, 1108, 1081, 1027, 773, 669, 633. HRMS (GC EI, 70 eV) calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}$ [M^+] 237.99933, found 237.99883 (Diff.: - 2.09 ppm).

4-((2-bromo-3-methylbenzyl)oxy)but-2-yn-1-ol (**68**)Chemical Formula: $C_{12}H_{13}BrO_2$

Exact Mass: 268.00989

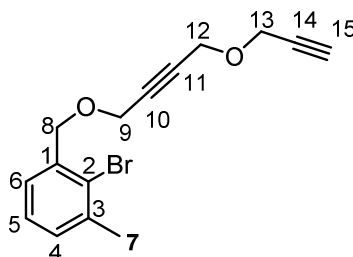
Molecular Weight: 269.13442

Yield: 75%

Aspect: pale yellow oil

Propargyl alcohol **68** was prepared following the **general procedure C** starting from benzyl propargyl ether **67** (2.583 g, 10.8 mmol).

R_f = 0.22 (Heptane/EtOAc 8:2). **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.30 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, **H-6**), 7.21 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, **H-5**), 7.18 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 2$ Hz, 1 H, **H-4**), 4.68 (s, 2 H, **H-8**), 4.34 (dt, $^3J = 6$ Hz, $^5J = 2$ Hz, 2 H, **H-12**), 4.31 (t, $^5J = 1.5$ Hz, 2 H, **H-9**), 2.42 (s, 3 H, **H-7**), 1.60 (t, $^3J = 6$ Hz, 1 H, **OH**). **¹³C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.6 (**C-3**), 137.3 (**C-1**), 130.2 (**C-4**), 127.1 (**C-5**), 126.8 (**C-6**), 125.6 (**C-2**), 85.0 (**C-11**), 81.9 (**C-10**), 72.0 (**C-8**), 58.2 (**C-9**), 51.3 (**C-12**), 23.6 (**C-7**). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3364, 3047, 2920, 2856, 1578, 1452, 1380, 1347, 1252, 1124, 1100, 1077, 1024, 774. **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for $C_{12}H_{13}BrO_2$ [M^+] 268.00989, found 268.00918 (Diff.: - 2.66 ppm).

2-bromo-1-methyl-3-(((4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)oxy)methyl)benzene (**69**)Chemical Formula: $C_{15}H_{15}BrO_2$

Exact Mass: 306.02554

Molecular Weight: 307.18240

Yield: 93%

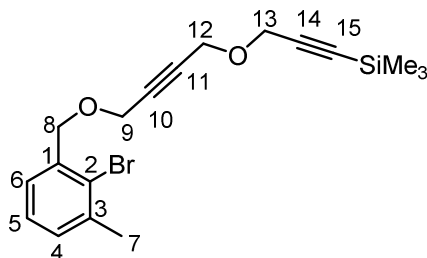
Aspect: pale yellow oil

Propargyl ether **69** was prepared following the **general procedure D** starting from propargyl alcohol **68** (2.16 g, 8.03 mmol).

R_f = 0.44 (Heptane/EtOAc 90:10). **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.30 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, **H-6**), 7.21 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1 H, **H-5**), 7.18 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1 H, **H-4**), 4.68 (s, 2 H, **H-8**), 4.34 (t, $^5J = 1.5$ Hz, 2 H, **H-12**), 4.32 (t, $^5J = 1.5$ Hz, 2 H, **H-9**), 4.27 (d, $^4J = 2$ Hz, 2 H, **H-13**), 2.45 (t, $^4J = 2.5$ Hz, 1 H, **H-15**), 2.42 (s, 3 H, **H-7**). **¹³C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.6 (**C-3**), 137.3 (**C-1**), 130.2 (**C-4**), 127.1 (**C-5**), 126.8 (**C-6**), 125.6 (**C-2**), 83.0 (**C-10 or 11**), 81.9 (**C-10 or 11**), 79.0 (**C-14**), 75.2 (**C-15**), 72.0 (**C-8**), 58.2 (**C-9**), 57.0 (**C-12**), 56.7 (**C-13**), 23.6 (**C-7**). **IR** ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3292, 3050, 2952, 2898, 2853, 1579, 1454, 1441,

1343, 1249, 1073, 1026, 932, 887, 774, 669, 635. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $C_{15}H_{15}BrO_2$ [M] 306.02554, found 306.02541 (Diff.: 0.43 ppm).

(3-((4-((2-bromo-3-methylbenzyl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (70)



Chemical Formula: $C_{18}H_{23}BrO_2Si$
 Exact Mass: 378.06507
 Molecular Weight: 379.36352
 Yield: 83%
 Aspect: colorless oil

Silylated compound **70** was prepared following the **general procedure E** starting from terminal alkyne **69** (2.16 g, 8.03 mmol).

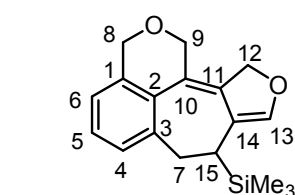
Rf = 0.38 (Heptane/EtOAc 95:5). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.30 (dd, 3J = 7.2 Hz, 4J = 2 Hz, 1 H, **H-6**), 7.23-7.17 (m, 2 H, **H-5 & 4**), 4.68 (s, 2 H, **H-8**), 4.31 (s, 4 H, **H-9 & 12**), 4.26 (s, 2 H, **H-13**), 2.42 (s, 3 H, **H-7**), 0.18 (s, 9 H, **TMS**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 138.3 (**C-3**), 137.0 (**C-1**), 129.9 (**C-4**), 126.8 (**C-5**), 126.5 (**C-6**), 125.3 (**C-2**), 100.4 (**C-14**), 92.0 (**C-15**), 82.6 (**C-10 or 11**), 81.8 (**C-10 or 11**), 71.6 (**C-8**), 57.9 (**C-9**), 57.2 (**C-13**), 56.6 (**C-12**), 23.3 (**C-7**), -0.37 (**TMS**). IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3048, 2957, 2850, 2173, 1579, 1343, 1249, 1074, 1026, 999, 840, 760. **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for $C_{18}H_{23}BrO_2Si$ [M^+] 378.06507, found 378.06527 (Diff.: 0.53 ppm).

I.2.4. Cycloheptanoids synthesis via 6-*exo*-dig/5-*exo*-dig/C(sp³)-H activation

Procedure allowing to obtain the three compounds 71, 72 and 73:

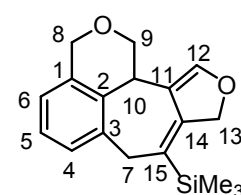
A solution of silylated substrate **70** (51 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in 1,4-dioxane (1.6 mL) was degassed thoroughly. Then $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 13 μ mol, 0.1 equiv) and Cs_2CO_3 (58 mg, 0.18 mmol, 1.3 equiv) were added. The reaction mixture was degassed again and the mixture was heated at 100°C for 2 x 30 min under microwaves irradiation. The mixture was then filtered through Celite and the solvent was evaporated under reduced pressure. Further purification by flash column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 9:1) gave three compounds, which seemed to be compounds **71**, **72** and **73**.

trimethyl(3,7,8,11-tetrahydro-1H-furo[3',4':6,7]cyclohepta[1,2,3-de]isochromen-8-yl)silane (71)



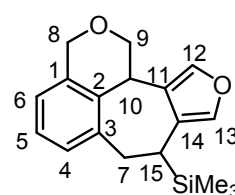
Chemical Formula: $C_{18}H_{22}O_2Si$
 Exact Mass: 298,13891
 Molecular Weight: 298,45700
 Aspect : pale yellow oil

or



Chemical Formula: $C_{18}H_{22}O_2Si$
 Exact Mass: 298,13891
 Molecular Weight: 298,45700
 Aspect : pale yellow oil

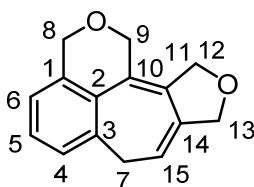
or



Chemical Formula: $C_{18}H_{22}O_2Si$
 Exact Mass: 298,13891
 Molecular Weight: 298,45700
 Aspect : pale yellow oil

MS (GCMS) (Cl^+ , NH_3): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299$, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 316$.

3,7,9,11-tetrahydro-1H-furo[3',4':6,7]cyclohepta[1,2,3-de]isochromene (72)



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$

Exact Mass: 226.09938

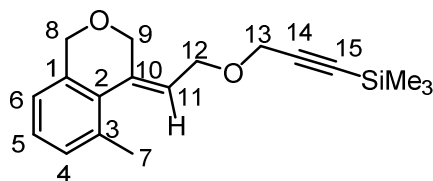
Molecular Weight: 226.27046

Yield: 10%

Aspect: colorless oil

Rf = 0.24 (Heptane/EtOAc 90:10). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.32 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1 H, **H-5**), 7.10 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, **H-4**), 7.02 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, **H-6**), 5.67 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 1 H, **H-15**), 4.69 (s, 2 H, **H-8**), 4.68 (s, 2 H, **H-12**), 4.59 (s, 2 H, **H-9**), 4.46 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 2 H, **H-13**), 3.12 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 2 H, **H-7**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 138.6 (**C-14**), 134.8 (**C-1**), 133.6 (**C-3**), 133.1 (**C-11**), 130.6 (**C-2**), 128.9 (**C-5**), 128.1 (**C-10**), 127.5 (**C-4**), 122.4 (**C-6**), 117.6 (**C-15**), 71.5 (**C-13**), 70.4 (**C-12**), 69.0 (**C-8**), 68.6 (**C-9**), 34.5 (**C-7**). **MS** (GCMS) (Cl^+ , NH_3): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 227$, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 244$.

(Z)-trimethyl(3-(2-(5-methylisochroman-4-ylidene)ethoxy)prop-1-yn-1-yl)silane (73)



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$

Exact Mass: 300.15456

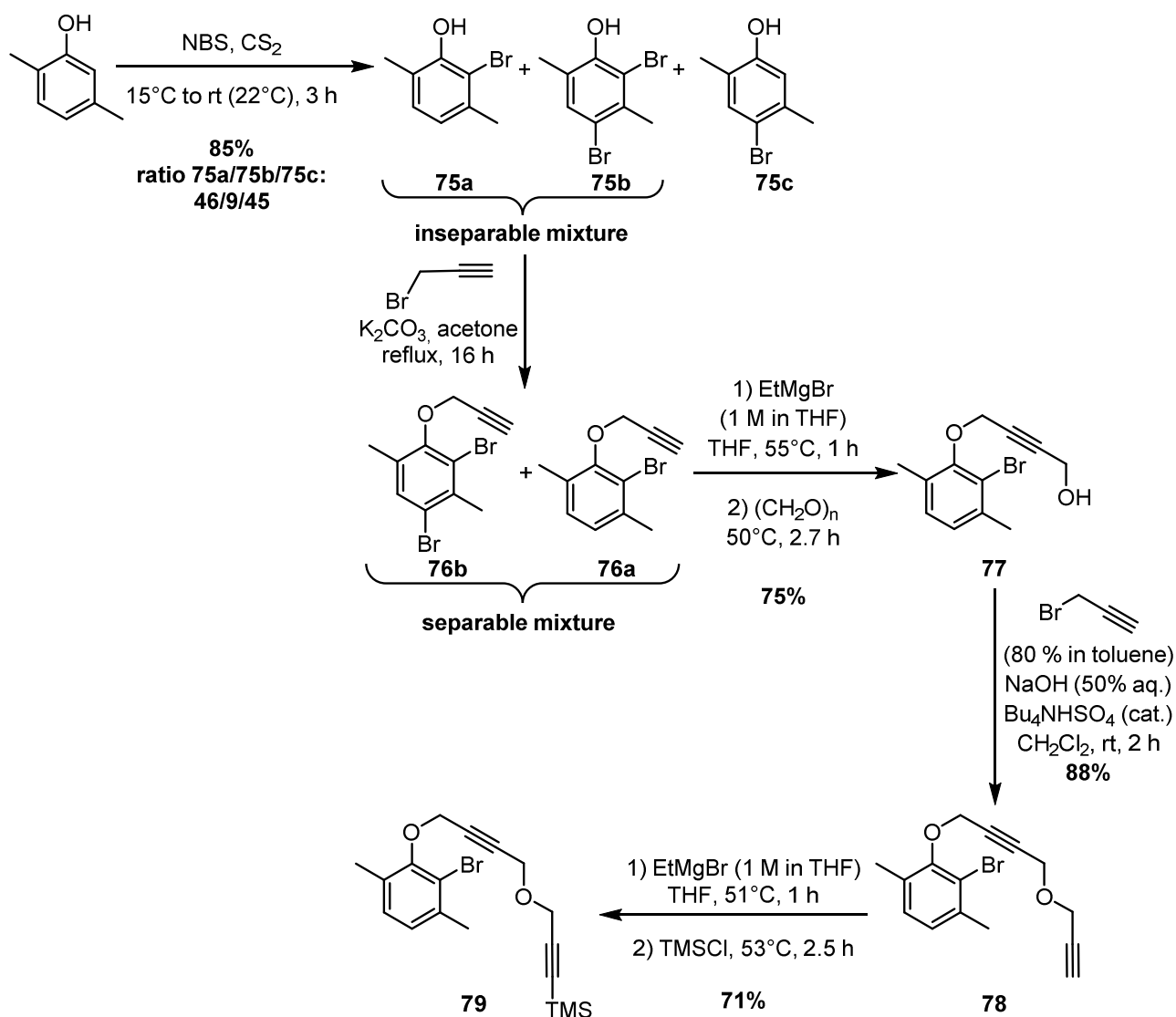
Molecular Weight: 300.47300

Yield: <17% (not pure)

Aspect: yellow oil

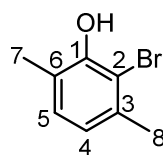
Rf = 0.35 (Heptane/EtOAc 9 :1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.19 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, **H-5**), 7.11 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, **H-4**), 7.04 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, **H-6**), 5.50 (t, $^3J = 2.4$ Hz, 1 H, **H-11**), 4.64 (dd, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H, **H-12a or 12b**), 4.56-4.51 (m, 4 H, **H-8a or 8b, 12a or 12b & 13**), 4.44-4.36 (m, 2 H, **H-8a or 8b & 9a or 9b**), 4.22 (d, $^3J = 12.8$ Hz, 1 H, **H-9a or 9b**), 2.26 (s, 3 H, **H-7**), 0.02 (TMS). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150.6 (**C_{quat}**), 139.3 (**C_{quat}**), 134.8 (**C_{quat}**), 124.2 (**C_{quat}**), 129.5 (**C-4**), 127.4 (**C-5**), 122.7 (**C-6**), 122.5 (**C-11**), 81.9 (**C-14**), 80.7 (**C-15**), 73.1 (**C-13**), 71.1 (**C-12**), 68.1 (**C-8**), 67.7 (**C-9**), 20.2 (**C-7**), -0.55 (TMS). **MS** (GCMS) (Cl^+ , NH_3): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 301$, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 318$.

I.2.5. Phenylether substrate preparation

**Procedure allowing to obtain the three compounds 75a, 75b and 75c:**

Compounds **75a**, **75b**, **75c** are already known and were synthesized following the literature method.²⁷¹
 Compounds **75a** and **75b** were not able to be separated.

²⁷¹ Wang, Y.; Stretton, A. D.; McConnell, M. C.; Wood, P. A.; Parsons, S.; Henry, J. B.; Mount, A. R.; Galow, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13193–13200.

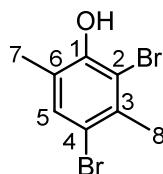
2-bromo-3,6-dimethylphenol (75a)Chemical Formula: C_8H_7BrO

Exact Mass: 199.98368

Molecular Weight: 201.06300

Yield: 39% (determined by 1H -NMR)**CAS Registry Number** 956750-20-2

Rf = 0.65 (Heptane/EtOAc 9:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.98 (AB system, J_{AB} = 7.6 Hz, ΔV = 96 Hz, 2 H, **H-4 & 5**), 5.65 (d, 5J = 0.4 Hz, 1 H, **OH**), 2.36 (s, 3 H, **H-8**), 2.27 (s, 3 H, **H-7**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.4 (**C-1**), 135.8 (**C-3**), 129.4 (**C-5**), 122.8 (**C-6**), 121.9 (**C-4**), 113.2 (**C-2**), 23.0 (**C-8**), 16.5 (**C-7**). **MS** (GC EI, 70 eV) 199.83 ($[M^+]$, 39%), 120.89 (100%), 90.87 (45%), 76.89 (32%). *Spectral data were in accordance with literature data.*²⁷²

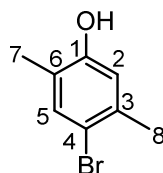
2,4-dibromo-3,6-dimethylphenol (75b)Chemical Formula: $C_8H_6Br_2O$

Exact Mass: 277.89419

Molecular Weight: 279.95652

Yield: 8% (determined by 1H -NMR)**CAS Registry Number** 15460-15-8

Rf = 0.58 (Heptane/EtOAc 9 :1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.29 (s, 1 H, **H-5**), 5.64 (d, 5J = 0.4 Hz, 1 H, **OH**), 2.52 (s, 3 H, **H-8**), 2.25 (s, 3 H, **H-7**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 150.0 (**C-1**), 134.6 (**C-3**), 133.2 (**C-5**), 124.5 (**C-6**), 114.5 (**C-4**), 113.5 (**C-2**), 23.9 (**C-8**), 16.4 (**C-7**). **MS** (GC EI, 70 eV) 277.69 ($[M^+]$, 87%), 198.79 (100%), 90.94 (85%).

4-bromo-2,5-dimethylphenol (75c)Chemical Formula: C_8H_7BrO

Exact Mass: 199.98368

Molecular Weight: 201.06300

Yield: 38%

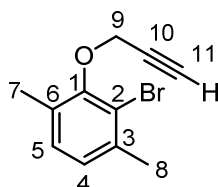
Aspect : white solid

CAS Registry Number 85223-93-4

²⁷² Velder, J.; Robert, T.; Weidner, I.; Neudörfel, J.-M.; Lex, J.; Schmalz, H.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1309–1315.

R_f = 0.25 (Heptane/EtOAc 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.26 (s, 1 H, **H-5**), 6.66 (s, 1 H, **H-5**), 4.57 (s, 1 H, **OH**), 2.30 (s, 3 H, **H-7**), 2.19 (s, 3 H, **H-8**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.0 (**C-1**), 136.4 (**C-3**), 134.2 (**C-5**), 123.3 (**C-6**), 117.4 (**C-2**), 115.1 (**C-4**), 22.6 (**C-8**), 15.2 (**C-7**). **MS** (GC EI, 70 eV) 199.83 ([M⁺], 74%), 120.91 (100%), 90.89 (43%). *Spectral data were in accordance with literature data.*²⁷³

2-bromo-1,4-dimethyl-3-(prop-2-yn-1-yloxy)benzene (**76a**)



Chemical Formula: C₁₁H₁₁BrO

Exact Mass: 237.99933

Molecular Weight: 239.10844

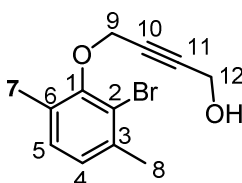
Yield: 79%

Aspect: white solid

Potassium carbonate (241 mg, 1.74 mmol, 5 equiv) and propargyl bromide (80% in toluene, 45 μ L, 1.2 equiv) were added to the mixture (**75a/75b** 78:22) of **75a** (68 mg, 0.34 mmol, 1 equiv) and **75b** in acetone (1.75 mL). The resulting mixture was stirred and refluxed overnight. The reaction was quenched by filtration and the solvent was concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 99:1) to give a separable mixture of compounds **76a** and **76b**. Compound **76a** was obtained in 79% yield from **75a** as a white solid.

R_f = 0.20 (Heptane 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.98 (AB system, J_{AB} = 8 Hz, Δ ν = 33 Hz, 2 H, **H-4 & 5**), 4.65 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H, **H-9**), 2.52 (t, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-11**), 2.38 (s, 3 H, **H-8**), 2.36 (s, 3 H, **H-7**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.6 (**C-1**), 137.4 (**C-3**), 130.9 (**C-6**), 129.6 (**C-5**), 126.7 (**C-4**), 120.1 (**C-2**), 79.1 (**C-10**), 75.4 (**C-11**), 60.1 (**C-9**), 23.2 (**C-8**), 17.0 (**C-7**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3296, 3061, 3021, 2950, 2924, 2863, 2123, 1478, 1455, 1359, 1271, 1169, 1134, 1042, 1009, 991, 807, 672, 635. **HRMS** (GC FI, 10 000V) calculated for C₁₁H₁₁BrO [M⁺] 237.99933, found 237.99897 (Diff.: -1.51 ppm). **Mp** = 53°C.

4-(2-bromo-3,6-dimethylphenoxy)but-2-yn-1-ol (**77**)



Chemical Formula: C₁₂H₁₃BrO₂

Exact Mass: 268.00989

Molecular Weight: 269.13442

Yield: 75%

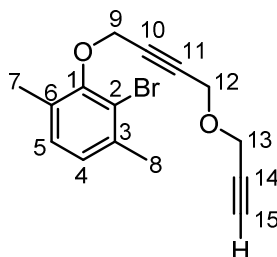
Aspect: white solid

Propargyl alcohol **77** was prepared following the **general procedure C** starting from terminal alkyne **76a** (423 mg, 1.77 mmol).

²⁷³ Johansson, D. M.; Wang, X.; Johansson, T.; Inganäs, O.; Yu, G.; Srdanov, G.; Andersson, M. R. *Macromolecules* **2002**, *35*, 4997–5003.

Rf = 0.25 (Heptane/EtOAc 8:2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.97 (AB system, J_{AB} = 7.6 Hz, $\Delta\nu$ = 34.0 Hz, 2 H, **H-4 & 5**), 4.66 (t, 5J = 1.6 Hz, 2 H, **H-9**), 4.33 (m, 2 H, **H-12**), 2.37 (s, 3 H, **H-8**), 2.35 (s, 3 H, **H-7**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.5 (**C-1**), 137.4 (**C-3**), 130.8 (**C-6**), 129.6 (**C-5**), 126.6 (**C-4**), 120.2 (**C-2**), 85.5 (**C-10**), 81.3 (**C-11**), 60.3 (**C-9**), 51.3 (**C-12**), 23.1 (**C-8**), 16.3 (**C-7**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3335, 2922, 2862, 1478, 1453, 1358, 1261, 1169, 1133, 1038, 1006, 976, 805, 638, 520. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₂H₁₃BrO₂ [M] 268.00989, found 268.01035 (Diff.: - 1.71 ppm). **Mp** = 51°C.

2-bromo-1,4-dimethyl-3-((4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)oxy)benzene (78)



Chemical Formula: C₁₅H₁₅BrO₂

Exact Mass: 306.02554

Molecular Weight: 307.18700

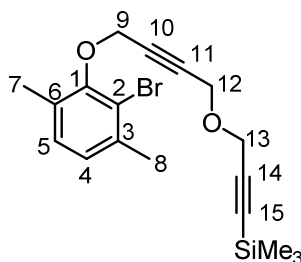
Yield: 88%

Aspect: pale yellow oil

Terminal alkyne **78** was prepared following the **general procedure D** starting from propargyl alcohol **77** (352 mg, 1.21 mmol).

Rf = 0.65 (Heptane/EtOAc 8:2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.97 (AB system, J_{AB} = 7.6 Hz, $\Delta\nu$ = 34.0 Hz, 2 H, **H-4 & 5**), 4.70 (t, 5J = 2 Hz, 2 H, **H-9**), 4.31 (t, 5J = 1.6 Hz, 2 H, **H-12**), 4.21 (d, 4J = 2.4 Hz, 2 H, **H-13**), 2.45 (t, 4J = 2.4 Hz, 1 H, **H-15**), 2.37 (s, 3 H, **H-8**), 2.35 (s, 3 H, **H-7**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 153.5 (**C-1**), 137.4 (**C-3**), 130.9 (**C-6**), 129.6 (**C-5**), 126.6 (**C-4**), 120.2 (**C-2**), 82.5 (**C-10 and C-11**), 79.0 (**C-14**), 75.1 (**C-15**), 60.3 (**C-9**), 56.9 (**C-12**), 56.6 (**C-13**), 23.2 (**C-8**), 17.0 (**C-7**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3292, 2923, 2856, 1478, 1455, 1357, 1262, 1134, 1080, 1040, 981, 932, 808, 638. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₅H₁₅BrO₂ [M] 306.02554, found 306.02521 (Diff.: 1.1 ppm).

3-((4-(2-bromo-3,6-dimethylphenoxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (79)



Chemical Formula: C₁₈H₂₃BrO₂Si

Exact Mass: 378.06507

Molecular Weight: 379.36352

Yield: 71%

Aspect: pale yellow oil

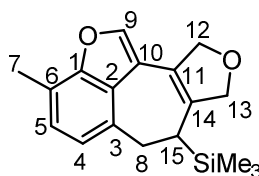
A solution of propargyl ether **78** (750 mg, 2.44 mmol, 1 equiv) and EtMgBr (1 M in THF, 6.5 mL, 6.5 mmol, 2.7 equiv) in anhydrous THF (27 mL) was heated at 51°C and stirred for 1 h. Trimethylsilyl chloride (freshly

distilled, 0.4 mL, 3.13 mmol, 1.3 equiv) was added and the suspension was stirred at 53°C for 2.5 h. The mixture was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL) and extracted with Et₂O (3 x 30 mL). Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/EtOAc 98:2) to afford **79** as a pale yellow oil.

R_f = 0.22 (Heptane/EtOAc 98:2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 6.97 (AB system, J_{AB} = 8 Hz, Δν = 33.9 Hz, 2 H, **H-4 & 5**), 4.70 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-9**), 4.29 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-12**), 4.19 (s, 2 H, **H-13**), 2.37 (s, 3 H, **H-8**), 2.35 (s, 3 H, **H-7**), 0.19 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 153.5 (**C-1**), 137.4 (**C-3**), 130.9 (**C-6**), 129.6 (**C-5**), 126.6 (**C-4**), 120.2 (**C-2**), 100.7 (**C-14**), 92.3 (**C-15**), 82.7 (**C-10**), 82.3 (**C-11**), 60.3 (**C-9**), 57.5 (**C-13**), 56.9 (**C-12**), 23.2 (**C-8**), 17.0 (**C-7**), -0.04 (**TMS**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2958, 2924, 2896, 2851, 1478, 1455, 1346, 1250, 1134, 1082, 1040, 1001, 844, 761. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₁₈H₂₃BrO₂Si [M] 378.06507, found 378.06490 (Diff.: 0.46 ppm).

I.2.6. Cycloheptanoids synthesis via 5-*exo*-dig/C(sp³)-H bond activation

(**86**)



Chemical Formula: C₁₈H₂₂O₂Si

Exact Mass: 298.13891

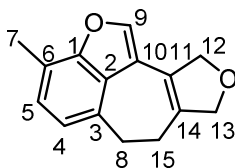
Molecular Weight: 298.45158

Yield: 40%

Aspect: pale yellow lace

A solution of Pd(OAc)₂ (4.4 mg, 20 μmol, 0.12 eq) and P(OPh)₃ (10 μL, 0.038 mmol, 0.24 equiv) in anhydrous toluene (0.2 mL) was degassed. Then substrate **79** (60 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) in anhydrous toluene (1.7 mL) and Cs₂CO₃ (258 mg, 0.79 mmol, 5 equiv) were added. The reaction mixture was degassed again and heated at 100°C for 1.5 h under microwave irradiation. The mixture was passed through a short Celite pad, concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/EtOAc 98:2) to afford compound **86** (40%), as a pale yellow lace.

R_f = 0.44 (Heptane/EtOAc 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.38 (s, 1 H, **H-9**), 6.95 (AB system, J_{AB} = 7.6 Hz, Δν = 45.6 Hz, 2 H, **H-4 & 5**), 5.08-5.03 (m, 1 H, **H-12 or 12'**), 4.96-4.92 (m, 1 H, **H-12 or 12'**), 4.76-4.67 (m, 2 H, **H-13**), 3.35 (brd, ²J = 15.2 Hz, 1 H, **H-8 or 8'**), 3.05 (dd, ²J = 15.2 Hz, ⁴J = 4 Hz, 1 H, **H-8 or 8'**), 2.49 (s, 3 H, **H-7**), 2.16 (brt, ³J = 3.6 Hz, 1 H, **H-15**), -0.24 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 154.1 (**C-1**), 138.9 (**C-14**), 138.3 (**C-9**), 133.2 (**C-3**), 125.7 (**C-5**), 125.2 (**C-2**), 122.9 (**C-4**), 120.9 (**C-10 or 11**), 119.6 (**C-6**), 116.5 (**C-10 or 11**), 80.2 (**C-13**), 76.5 (**C-12**), 33.3 (**C-8**), 29.9 (**C-15**), 14.9 (**C-7**), -1.58 (**TMS**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2951, 2925, 2842, 1751, 1248, 1105, 1069, 838, 776. HRMS (GC EI, 70 eV) calculated for C₁₈H₂₂O₂Si [M⁺] 298.13891, found 298.14060 (Diff.: 5.68 ppm). M_p = 103°C.

(87)Chemical Formula: C₁₅H₁₄O₂

Exact Mass: 226.09938

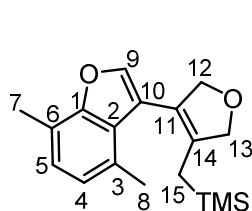
Molecular Weight: 226.27046

Yield: <11%

Aspect: yellow oil

A solution of substrate **79** (62 mg, 0.16 mmol, 1 equiv) and K₂CO₃ (30 mg, 0.22 mmol, 1.3 equiv) in DMF (0.7 mL) was degassed. Then Pd(OAc)₂ (3.7 mg, 16 μmol, 0.1 equiv) and P(*t*-Bu)₃HBF₄ (9.5 mg, 33 μmol, 0.2 equiv) were added. The reaction mixture was degassed again and heated at 100°C for 30 min under microwave irradiation. TLC showed the desilylated compound as major spot (no SM anymore). The mixture was passed through a short Celite pad, concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/EtOAc 97:3) to afford compound **87** (<11%), as a yellow oil.

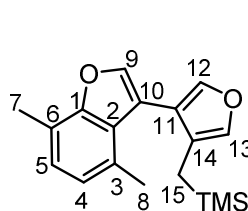
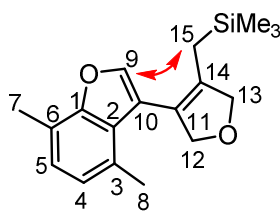
Rf = 0.38 (Heptane/EtOAc 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.40 (s, 1 H, **H-9**), 6.97 (AB system, J_{AB} = 7.6 Hz, Δν = 43.3 Hz, 2 H, **H-4 & 5**), 4.99-4.96 (m, 2 H, **H-12**), 4.77-4.72 (m, 2 H, **H-13**), 3.15-3.05 (m, 2 H, **H-8**), 2.61-2.58 (m, 2 H, **H-15**), 2.49 (s, 3 H, **H-7**). HRMS (GC EI, 70 eV) calculated for C₁₅H₁₄O₂ [M⁺] 226.09938, found 226.09871 (Diff.: -2.96 ppm.).

((4-(4,7-dimethylbenzofuran-3-yl)-2,5-dihydrofuran-3-yl)methyl)trimethylsilane (88)**((4-(4,7-dimethylbenzofuran-3-yl)furan-3-yl)methyl)trimethylsilane (89)**Chemical Formula: C₁₈H₂₄O₂Si

Exact Mass: 300.15456

Molecular Weight: 300.47300

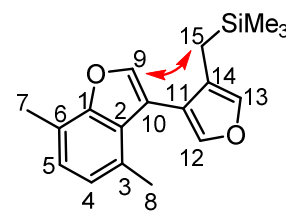
Yield: 8%

Aspect: colorless oil, **88**Chemical Formula: C₁₈H₂₂O₂Si

Exact Mass: 298.13891

Molecular Weight: 298.45700

Yield: 12%

Aspect: pale yellow oil, **89**

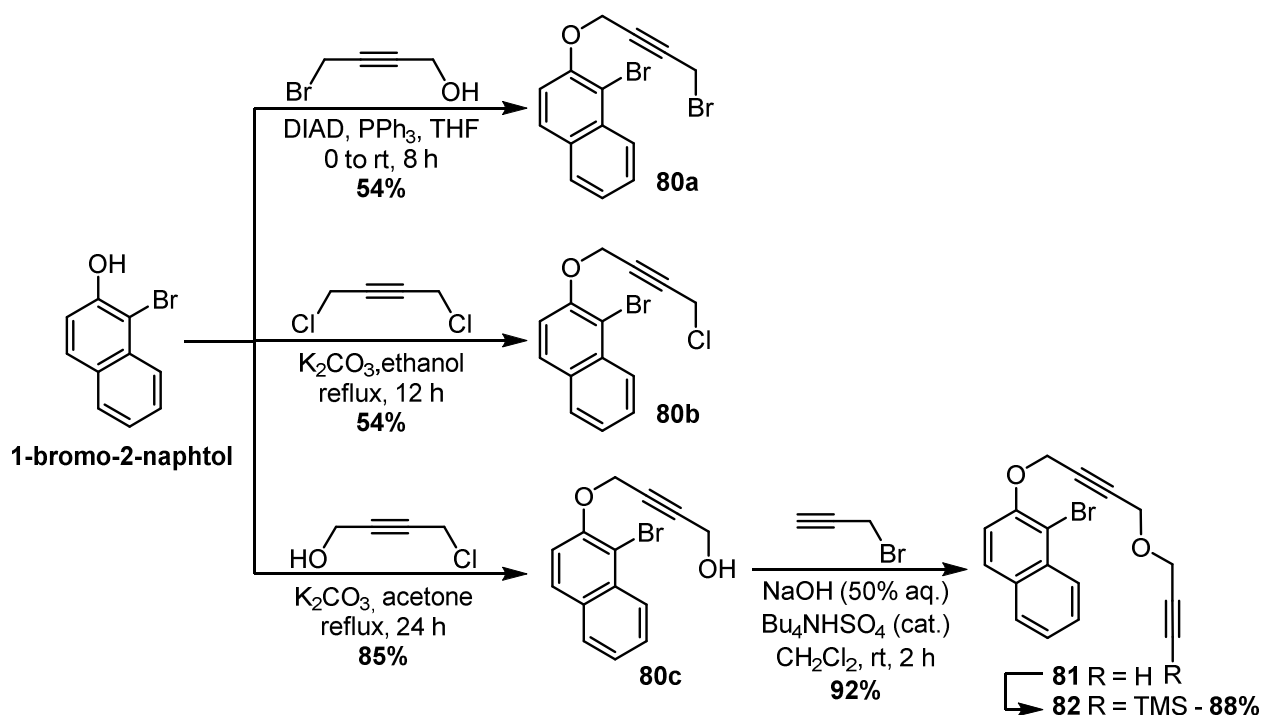
A solution of substrate **79** (50.7 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in 1,4-dioxane (1.6 mL) was degassed. Then Pd(OAc)₂ (3 mg, 13 μmol, 0.1 equiv), P(OPh)₃ (7 μL, 27 μmol, 0.2 equiv) and Cs₂CO₃ (59 mg, 0.18 mmol, 1.4 equiv) were added. The reaction mixture was degassed again and heated at 100°C for 30 min under microwave irradiation. The mixture was passed through a short Celite pad, concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/EtOAc 97:3) to afford a separable mixture of compounds **88** (8%) and **89** (12%).

Compound **88**: **Rf** = 0.56 (Heptane/EtOAc 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.40 (s, 1 H, **H-9**), 7.00 (AB system, J_{AB} = 7.6 Hz, Δν = 39.7 Hz, 2 H, **H-4 & 5**), 4.84-4.79 (m, 2 H, **H-12**), 4.73-4.69 (m, 2 H, **H-13**), 2.49 (s, 3 H, **H-7**), 2.47 (s, 3 H, **H-8**), 1.56 (brs, 2 H, **H-15**), -0.021 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ

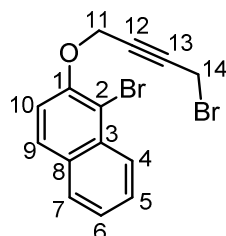
(ppm) = 154.7 (**C-1**), 142.3 (**C-9**), 136.8 (**C-14**), 129.1 (**C-3**), 125.9 (**C-2**), 125.3 (**C-5**), 124.2 (**C-4**), 120.9 (**C-11**), 119.3 (**C-6**), 114.2 (**C-10**), 80.6 (**C-12**), 79.7 (**C-13**), 18.0 (**C-8**), 16.6 (**C-15**), 14.9 (**C-7**), -0.76 (**TMS**). **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for $C_{18}H_{24}O_2Si$ [M^+] 300.15456, found 300.15460 (Diff.: 0.16 ppm).

Compound **89**: **Rf** = 0.77 (Heptane/EtOAc 9:1). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.46 (s, 1 H, **H-9**), 7.36 (d, 4J = 2 Hz, 1 H, **H-12**), 7.24-7.22 (m, 1 H, **H-13**), 6.95 (AB system, J_{AB} = 7.6 Hz, ΔV = 49 Hz, 2 H, **H-4 & 5**), 2.51 (s, 3 H, **H-7**), 2.27 (s, 3 H, **H-8**), 1.70-1.66 (m, 2 H, **H-15**), -0.09 (s, 9 H, **TMS**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 154.6 (**C-1**), 142.9 (**C-9**), 140.9 (**C-12**), 138.5 (**C-13**), 129.6 (**C-3**), 126.2 (**C-2**), 125.3 (**C-5**), 124.3 (**C-4**), 123.4 (**C-14**), 119.3 (**C-6**), 118.1 (**C-11**), 112.7 (**C-10**), 18.1 (**C-8**), 14.9 (**C-7**), 12.2 (**C-15**), -1.5 (**TMS**). **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for $C_{18}H_{22}O_2Si$ [M^+] 298.13891, found 298.13891 (Diff.: 5.46 ppm).

I.2.7. Naphthylether substrate preparation



1-bromo-2-((4-bromobut-2-yn-1-yl)oxy)naphthalene (80a)



Chemical Formula: $C_{14}H_{10}Br_2O$

Exact Mass: 351.90984

Molecular Weight: 354.03660

Yield: 54%

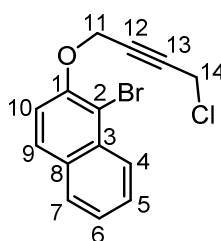
Aspect: colorless oil

To a solution of PPh_3 (247 mg, 0.94 mmol, 1.05 equiv) in anhydrous THF (4 mL) at 0°C and under Ar was added DIAD (187 μ L, 0.94 mmol, 1.05 equiv) and the nucleophile 4-bromobut-2-yn-1-ol (140 mg, 0.94

mmol, 1.05 equiv). Then 1-bromo-2-naphthol (200 mg, 0.90 mmol, 1 equiv) was added in the reaction mixture. The solution was warmed to room temperature and stirred for 8 h. The crude product was directly purified by flash column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 95:5).

R_f = 0.42 (Heptane/Et₂O 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (brdd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-4**), 7.84-7.80 (m, 2 H, **H-9 & 7**), 7.61-7.56 (m, 1 H, **H-5**), 7.46-7.43 (m, 1 H, **H-6**), 7.37 (d, ³J = 9.2 Hz, 1 H, **H-10**), 4.93 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-11**), 3.93 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-14**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.2 (**C-1**), 133.3 (**C-3**), 130.6 (**C-8**), 129.0 (**C-9**), 128.2 (**C-7**), 127.9 (**C-5**), 126.6 (**C-4**), 125.1 (**C-6**), 116.1 (**C-10**), 110.7 (**C-2**), 83.2 (**C-12 or 13**), 81.5 (**C-12 or 13**), 58.3 (**C-11**), 13.9 (**C-14**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3050, 3004, 2950, 2922, 2856, 1623, 1593, 1501, 1463, 1429, 1349, 1332, 1265, 1208, 1148, 1048, 1020, 798, 764, 745, 613, 519. **HRMS** (GC FI, 10 000 V) calculated for C₁₄H₁₀Br₂O [M⁺] 351.90984, found 351.91024 (Diff.: 1.15 ppm).

1-bromo-2-((4-chlorobut-2-yn-1-yl)oxy)naphthalene (80b)



Chemical Formula: C₁₄H₁₀BrClO

Exact Mass: 307.96036

Molecular Weight: 309.58560

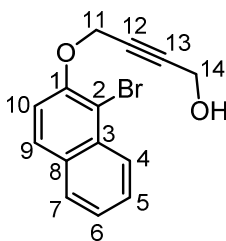
Yield: 54%

Aspect: white powder

To a solution of 1-bromo-2-naphthol (200 mg, 0.90 mmol, 1 equiv) and 1,4-dichloro-2-butyne (221 μ L, 2.25 mmol, 2.5 equiv) in EtOH (3 mL) was added anhydrous K₂CO₃ (124 mg, 0.89 mmol, 1 equiv) and the solution was refluxed overnight. The reaction was stopped by filtration of K₂CO₃ and the solvent was concentrated in vacuo. The crude product was directly purified by flash column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 95:5).

R_f = 0.42 (Heptane/Et₂O 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, **H-4**), 7.82 (t, ³J = 8.8 Hz, 2 H, **H-9 & 7**), 7.61-7.56 (m, 1 H, **H-5**), 7.46-7.42 (m, 1 H, **H-6**), 7.37 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, **H-10**), 4.95 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-11**), 4.16 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-14**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.3 (**C-1**), 133.3 (**C-3**), 130.7 (**C-8**), 129.0 (**C-9**), 128.2 (**C-7**), 127.9 (**C-5**), 126.6 (**C-4**), 125.1 (**C-6**), 116.1 (**C-10**), 110.6 (**C-2**), 82.9 (**C-12 or 13**), 81.3 (**C-12 or 13**), 58.3 (**C-11**), 30.2 (**C-14**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3054, 2990, 2945, 2923, 2865, 1624, 1594, 1502, 1463, 1429, 1350, 1332, 1261, 1222, 1149, 1050, 1020, 799, 764, 746, 699, 520. **HRMS** (GC FI, 10 000 V) calculated for C₁₄H₁₀BrClO [M⁺] 307.96036, found 307.96052 (Diff.: 0.53 ppm).

4-((1-bromonaphthalen-2-yl)oxy)but-2-yn-1-ol (80c)

Chemical Formula: $C_{14}H_{11}BrO_2$

Exact Mass: 289.99424

Molecular Weight: 291.13994

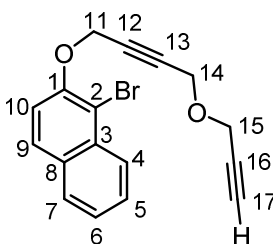
Yield: 85%

Aspect: white powder

To a suspension of K_2CO_3 (15 g, 108 mmol, 4.8 equiv) in acetone (144 mL) was added 1-bromo-2-naphthol (5 g, 22 mmol, 1 equiv) and 4-chlorobut-2-yn-1-ol (2.1 mL, 24 mmol, 1.09 equiv) under argon atmosphere at room temperature. The reaction mixture was refluxed and stirred under argon for 24 h. The reaction was quenched with water (150 mL) and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layer was washed with a saturated solution of $NaHCO_3$ and brine. Then it was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2) to afford compound **80c** as a sticky solid.

R_f = 0.21 (Pentane/EtOAc 8:2). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.24 (dd, 3J = 8.4 Hz, 4J = 0.8 Hz, 1 H, **H-4**), 7.83-7.79 (m, 2 H, **H-9 & 7**), 7.60-7.56 (m, 1 H, **H-5**), 7.45-7.41 (m, 1 H, **H-6**), 7.37 (d, 3J = 9.2 Hz, 1 H, **H-10**), 4.94 (t, 5J = 1.6 Hz, 2 H, **H-11**), 4.30 (dt, 3J = 6 Hz, 5J = 1.6 Hz, 2 H, **H-14**), 1.63 (t, 3J = 6 Hz, 1 H, **OH**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 152.3 (**C-1**), 133.3 (**C-3**), 130.7 (**C-8**), 128.9 (**C-9**), 128.2 (**C-7**), 127.9 (**C-5**), 126.5 (**C-4**), 125.0 (**C-6**), 115.9 (**C-10**), 110.5 (**C-2**), 86.4 (**C-12**), 80.6 (**C-13**), 58.2 (**C-11**), 51.2 (**C-14**). IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3332, 3063, 2924, 2865, 1624, 1594, 1503, 1464, 1351, 1333, 1267, 1224, 1132, 1049, 1019, 801, 764, 747. HRMS (GC FI, 10 000 V) calculated for $C_{14}H_{11}BrO_2$ [M^+] 289.99424, found 289.99327 (Diff.: -3.36 ppm). **Mp** = 76°C.

1-bromo-2-((4-(prop-2-yn-1-yloxy)but-2-yn-1-yl)oxy)naphthalene (81)

Chemical Formula: $C_{17}H_{13}BrO_2$

Exact Mass: 328.00989

Molecular Weight: 329.18792

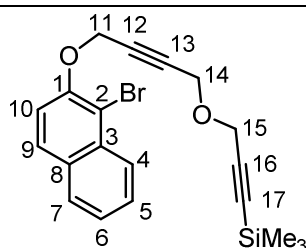
Yield: 92%

Aspect: yellow solid

Compound **81** was prepared following the **general procedure D** starting from propargyl alcohol **80c** (543 mg, 1.9 mmol).

Rf = 0.29 (Heptane/EtOAc 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (brdd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1 H, **H-4**), 7.83-7.79 (m, 2 H, **H-9 & 7**), 7.60-7.56 (m, 1 H, **H-5**), 7.45-7.41 (m, 1 H, **H-6**), 7.39 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, **H-10**), 4.95 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-11**), 4.30 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-14**), 4.19 (d, ⁴J = 2.4 Hz, 2 H, **H-15**), 2.42 (t, ⁴J = 2.4 Hz, 1 H, **H-17**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.3 (**C-1**), 133.3 (**C-3**), 130.6 (**C-8**), 128.9 (**C-9**), 128.2 (**C-7**), 127.9 (**C-5**), 126.6 (**C-4**), 125.0 (**C-6**), 116.1 (**C-10**), 110.7 (**C-2**), 83.4 (**C-12 or 13**), 81.8 (**C-12 or 13**), 78.8 (**C-16**), 75.2 (**C-17**), 58.3 (**C-11**), 56.9 (**C-14**), 56.7 (**C-15**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3290, 3064, 2949, 2918, 2898, 2853, 1624, 1594, 1502, 1464, 1348, 1332, 1266, 1223, 1149, 1127, 1079, 1048, 1020, 801, 765, 747, 642, 520, 413. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₁₇H₁₃BrO₂ [M] 328.00989, found 328.01071 (Diff.: -2.49 ppm). **Mp** = 57°C.

(3-((4-((1-bromonaphthalen-2-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (82)



Chemical Formula: C₂₀H₂₁BrO₂Si

Exact Mass: 400.04942

Molecular Weight: 401.36904

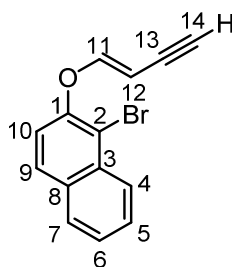
Yield: 88%

Aspect: colorless oil

Compound **82** was prepared following the **general procedure E** starting from compound **81** (200 mg, 0.61 mmol).

Rf = 0.46 (Heptane/EtOAc 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (brd, ³J = 8.8 Hz, 1 H, **H-4**), 7.81 (brt, ³J = 8.8 Hz, 2 H, **H-9 & 7**), 7.60-7.56 (m, 1 H, **H-5**), 7.45-7.41 (m, 1 H, **H-6**), 7.39 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, **H-10**), 4.95 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-11**), 4.28 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-14**), 4.19 (s, 2 H, **H-15**), 0.17 (s, 9 H, **TMS**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.3 (**C-1**), 133.3 (**C-3**), 130.6 (**C-8**), 128.9 (**C-9**), 128.2 (**C-7**), 127.9 (**C-5**), 126.6 (**C-4**), 124.9 (**C-6**), 116.1 (**C-10**), 110.6 (**C-2**), 100.5 (**C-16**), 92.4 (**C-17**), 83.4 (**C-12 or 13**), 81.8 (**C-12 or 13**), 58.3 (**C-11**), 57.6 (**C-15**), 56.9 (**C-14**), -0.06 (**TMS**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3066, 2958, 2896, 2851, 2225, 2173, 1624, 1595, 1502, 1464, 1349, 1250, 1224, 1126, 1080, 1048, 1020, 1000, 842, 80, 762, 644, 528. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₀H₂₁BrO₂Si [M] 400.04942, found 400.05059 (Diff.: -2.94 ppm).

(E)-1-bromo-2-(but-1-en-3-yn-1-yloxy)naphthalene (83)



Chemical Formula: C₁₄H₉BrO

Exact Mass: 271.98368

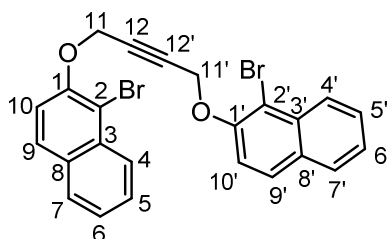
Molecular Weight: 273.12900

Aspect: pale yellow oil

Compound **83** was a by-product from the synthesis of compound **81** from substrate **80b**.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.27 (d, 3J = 8.4 Hz, 1 H, **H-4**), 7.85-7.82 (m, 2 H, **H-9 & 7**), 7.65-7.60 (m, 1 H, **H-5**), 7.53-7.49 (m, 1 H, **H-6**), 7.27 (d, 3J = 8.8 Hz, 1 H, **H-10**), 7.15 (d, 3J = 12.8 Hz, 1 H, **H-11**), 5.29 (dd, 3J = 12.4 Hz, 4J = 2.4 Hz, 1 H, **H-12**), 2.87 (d, 4J = 8.8 Hz, 1 H, **H-14**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 155.7 (**C-11**), 150.4 (**C-1**), 133.1 (**C-3**), 131.8 (**C-8**), 129.5 (**C-9**), 128.3 (**C-7**), 128.2 (**C-5**), 127.0 (**C-4**), 126.2 (**C-6**), 119.0 (**C-10**), 112.5 (**C-2**), 91.7 (**C-12**), 78.8 (**C-13**), 78.2 (**C-14**). **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrO}$ [M] 271.98368, found 271.98224 (Diff.: -1.44 ppm).

1,4-bis((1-bromonaphthalen-2-yl)oxy)but-2-yne (84)

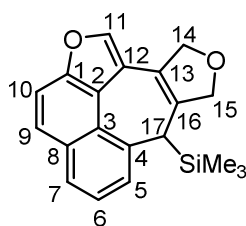


Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2$
 Exact Mass: 493.95170
 Molecular Weight: 496.19800
 Aspect: white solid

Compound **84** was a by-product from the synthesis of compound **81** from substrate **80a** or **80b**.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.22 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H, **H-4 & 4'**), 7.70 (d, 3J = 8 Hz, 2 H, **H-9 & 9'**), 7.60-7.53 (m, 4 H, **H-5, 5', 7 & 7'**), 7.44-7.39 (m, 2 H, **H-6 & 6'**), 7.21 (d, 3J = 9.2 Hz, 1 H, **H-10**), 4.94 (s, 4 H, **H-11 & 11'**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 152.1 (**C-1 & 1'**), 133.2 (**C-3 & 3'**), 130.5 (**C-8 & 8'**), 128.8 (**C-9 & 9'**), 128.2 (**C-7 & 7'**), 127.9 (**C-5 & 5'**), 126.5 (**C-4 & 4'**), 125.0 (**C-6 & 6'**), 115.9 (**C-10 & 10'**), 110.5 (**C-2 & 2'**), 83.1 (**C-12 & 12'**), 58.0 (**C-11 & 11'**).

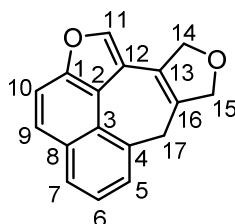
(90)



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$
 Exact Mass: 320.12326
 Molecular Weight: 320.45710
 Yield: 25%
 Aspect: orange/pink oil

A solution of substrate **82** (49.4 mg, 0.12 mmol, 1 equiv) in 1,4-dioxane (1.5 mL) was degassed. Then $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.4 mg, 20 μmol , 0.16 equiv), $\text{P}(\text{OPh})_3$ (10 μL , 38 μmol , 0.31 equiv) and Cs_2CO_3 (200 mg, 0.61 mmol, 5 equiv) were added. The reaction mixture was degassed again and heated in a sealed tube at 100°C for 30 min. The mixture was passed through a short Celite pad, concentrated *in vacuo* and purified by prep. TLC (UV254) on silica gel (Toluene/ CH_2Cl_2 9:1) to afford compound **90** as an orange/pink oil.

Rf = 0.44 (Heptane/EtOAc 9:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.73 (dd, $^3J = 6.8$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, **H-7**), 7.64 (AB system, $J_{AB} = 7.2$ Hz, $\Delta\nu = 50.7$ Hz, 2 H, **H-9 & 10**), 7.44 (s, 1 H, **H-11**), 7.37 (dd, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 6$ Hz, 1 H, **H-6**), 5.60 (brd, 1 H, **H-5**), 5.14-5.10 (m, 1 H, **H-14 or 14'**), 4.88-4.84 (m, 1 H, **H-14 or 14'**), 4.78-4.76 (m, 2 H, **H-15**), 3.40 (s, 1 H, **H-17**), -0.21 (s, 9 H, **TMS**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 152.9 (**C-1**), 138.3 (**C-11**), 134.6 (**C-16**), 133.1 (**C-4**), 131.6 (**C-8**), 127.5 (**C-3**), 126.8 (**C-7 or 9**), 126.7 (**C-7 or 9**), 125.1 (**C-6**), 120.8 (**C-13 or 2**), 120.7 (**C-13 or 2**), 117.7 (**C-12**), 112.4 (**C-10**), 79.8 (**C-15**), 76.6 (**C-14**), 39.9 (**C-17**), -1.77 (**TMS**). **MS** (GC EI, 70 eV) 320.04 ($[\text{M}^+]$, 27%), 72.94 (100%).

(91)Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2$

Exact Mass: 248.08373

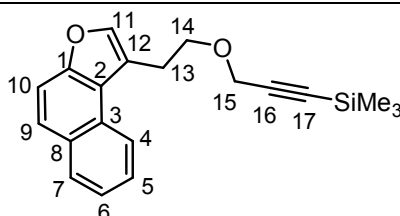
Molecular Weight: 248.27598

Yield: 10%

Aspect: orange crystals

A solution of substrate **82** (39 mg, 0.1 mmol, 1 equiv) in toluene (1.25 mL) was degassed. Then $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.5 mg, 16 μmol , 0.16 equiv), $\text{P}(\text{OPh})_3$ (8 μL , 29 μmol , 0.3 equiv) and Cs_2CO_3 (157 mg, 0.48 mmol, 5 equiv) were added. The reaction mixture was degassed again and heated in a sealed tube at 110°C for 30 min. The mixture was passed through a short Celite pad, concentrated *in vacuo* and purified by prep. The crude product was directly purified by flash column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 95:5) to afford compound **91** as orange crystals.

Rf = 0.31 (Heptane/EtOAc 9:1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.85 (d, $^3J = 8$ Hz, 1 H, **H-7**), 7.71 (AB system, $J_{AB} = 8.8$ Hz, $\Delta\nu = 50.4$ Hz, 2 H, **H-9 & 10**), 7.52 (s, 1 H, **H-11**), 7.44 (brt, $^3J = 7.6$ Hz, 1 H, **H-6**), 7.35 (br dd, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1 H, **H-5**), 5.05-5.02 (m, 2 H, **H-14**), 4.84-4.82 (m, 2 H, **H-15**), 4.10 (s, 2 H, **H-17**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 153.2 (**C-1**), 138.8 (**C-11**), 132.2 (**C-13 & 16**), 131.7 (**C-8**), 131.1 (**C-3**), 128.1 (**C-5**), 127.9 (**C-7**), 126.8 (**C-9**), 125.2 (**C-6**), 123.5 (**C-4**), 119.8 (**C-2**), 116.8 (**C-12**), 112.5 (**C-10**), 79.6 (**C-15**), 76.6 (**C-14**), 33.7 (**C-17**). **IR** (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 2953, 2925, 2849, 1248, 1106, 841. **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}^+]$ 248.08373, found 248.08617 (Diff.: 9.82 ppm).

(Z)-trimethyl(3-(2-(naphtho[2,1-b]furan-1(2H)-ylidene)ethoxy)prop-1-yn-1-yl)silane (92)Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$

Exact Mass: 322.13891

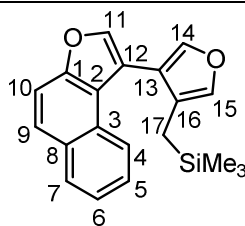
Molecular Weight: 322.47900

Aspect: Pale yellow oil

Compound **92** was a by-product from the synthesis of compound **90** or **91** from substrate **82**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.18 (d, ³J = 8.4 Hz, 1 H, **H-4**), 7.96 (d, ³J = 8 Hz, 1 H, **H-7**), 7.70 (AB system, J_{AB} = 9.2 Hz, $\Delta\nu$ = 35.2 Hz, 2 H, **H-9 & 10**), 7.59-7.53 (m, 2 H, **H-5 & 11**), 7.51-7.46 (m, 1 H, **H-6**), 5.64 (d, ⁴J = 1.6 Hz, 1 H, **H-13a**), 4.65 (brs, 2 H, **H-15**), 4.58 (brt, ³J = 7.2 Hz, 1 H, **H-13b**), 4.42 (t, ³J = 8 Hz, 1 H, **H-14a**), 4.00 (t, ³J = 7.6 Hz, 1 H, **H-14b**), 0.09 (s, 9 H, **TMS**). **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for C₂₀H₂₂O₂Si [M⁺] 322.13891, found 322.13988 (Diff.: 3.03 ppm).

trimethyl((4-(naphtho[2,1-b]furan-1-yl)furan-3-yl)methyl)silane (94)



Chemical Formula: C₂₀H₂₀O₂Si

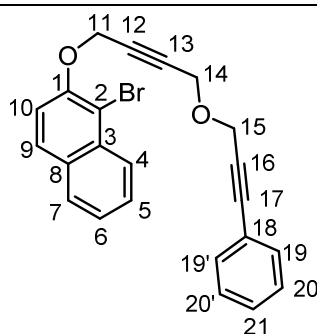
Exact Mass: 320.12326

Molecular Weight: 320.46300

Compound **94** was a by-product from the synthesis of compound **90** or **91** from substrate **82**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.05-8.01 (m, 1 H, **H-4**), 7.96-7.93 (m, 1 H, **H-7**), 7.70 (AB system, J_{AB} = 9.2 Hz, $\Delta\nu$ = 35.2 Hz, 2 H, **H-9 & 10**), 7.62 (s, 1 H, **H-11**), 7.50 (d, ⁵J = 1.6 Hz, 1 H, **H-14**), 7.47-7.42 (m, 2 H, **H-5 & 6**), 7.37-7.35 (m, 1 H, **H-15**), 1.69 (brs, 2 H, **H-17**), -0.15 (s, 9 H, **TMS**). **HRMS** (GC EI, 70 eV) calculated for C₂₀H₂₀O₂Si [M⁺] 320.12326, found 320.12300 (Diff.: -0.79 ppm).

1-bromo-2-((4-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)but-2-yn-1-yl)oxy)naphthalene (95)



Chemical Formula: C₂₃H₁₇BrO₂

Exact Mass: 404.04119

Molecular Weight: 405.29100

Yield: 71%

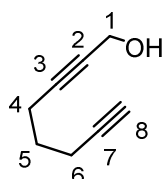
Aspect: orange oil

To a solution of propargyl alcohol **80c** (506 mg, 1.74 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL), were added (3-chloroprop-1-yn-1-yl)benzene (0.8 mL, 5.9 mmol, 3.4 equiv), *n*-Bu₄NHSO₄ (60 mg, 0.18 mmol, 0.1 equiv) and NaOH (3 mL, 50% aq.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and extracted with CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/Et₂O 9:1) to afford compound **95** (71%) as an orange oil.

Rf = 0.56 (Heptane/EtOAc 8:2). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.25 (brd, ³J = 8.4 Hz, 1 H, **H-4**), 7.83-7.77 (m, 2 H, **H-9 & 7**), 7.60-7.55 (m, 1 H, **H-5**), 7.45-7.39 (m, 4 H, **H-6, 10, 19 & 19**), 7.35-7.27 (m, 3 H, **H-20, 20' & 21**), 4.97 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-11**), 4.42 (s, 2 H, **H-15**), 4.36 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-14**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.3 (**C-1**), 133.3 (**C-3**), 131.9 (**C-19 & 19'**), 130.6 (**C-8**), 128.9 (**C-7 or 9**), 128.7 (**C-21**), 128.4 (**C-20 & 20'**), 128.1 (**C-7 or 9**), 127.9 (**C-5**), 126.6 (**C-4**), 125.0 (**C-6**), 122.5 (**C-18**), 116.1 (**C-10**), 110.6 (**C-2**), 87.1 (**C-17**), 84.2 (**C-16**), 83.7 (**C-12 or 13**), 81.8 (**C-12 or 13**), 58.3 (**C-11**), 57.6 (**C-15**), 56.9 (**C-14**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3055, 2905, 2849, 2236, 1624, 1594, 1502, 1348, 1265, 1222, 1125, 1073, 1047, 1020, 800, 755, 690, 526. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₃H₁₇BrO₂ [M] 404.04119, found 404.04258 (Diff.: 3.44 ppm).

I.2.8. Preparation of substrate 99

octa-2,7-diyn-1-ol (96)



Chemical Formula: C₈H₁₀O

Exact Mass: 122.07316

Molecular Weight: 122.16440

Yield: 40%

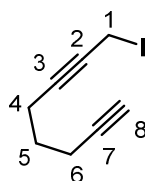
Aspect: pale yellow oil

CAS Registry Number: 32080-48-1

A 100 mL, two-necked, round-bottomed flask equipped with a glass stopper, rubber septum, and reflux condenser fitted with an argon inlet adapter was charged with 1,6-heptadiyne (0.7 mL, 6 mmol, 1.3 equiv) and 22 mL of THF and then cooled to 0°C while EtMgBr (1 M in THF, 4.7 mL, 4.7 mmol, 1 equiv) was added over 5 min. After stirring for 3 h at room temperature, paraformaldehyde (141 mg, 4.7 mmol, 1 equiv) was added in one portion and the reaction mixture was heated at 50°C for 22 h and then allowed to cool to room temperature. The crude was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL). After extraction with Et₂O (3 x 20 mL), the combined organic layers were washed with water (20 mL), brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (Heptane/EtOAc 8:2).

Rf = 0.37 (Heptane/EtOAc 7:3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.26-4.24 (m, 2 H, **H-1**), 2.36 (tt, ³J = 7.2 Hz, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-4**), 2.31 (td, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, 2 H, **H-6**), 1.96 (t, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H, **H-8**), 1.73 (quin, ³J = 7.2 Hz, 2 H, **H-5**), 1.58 (brs, 1 H, **OH**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 85.4 (**C-3**), 83.6 (**C-7**), 79.2 (**C-2**), 69.1 (**C-8**), 51.5 (**C-1**), 27.5 (**C-5**), 17.9 (**C-4**), 17.7 (**C-6**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3386, 3291, 2938, 2905, 2839, 2222, 1432, 1133, 1007, 977, 632. **MS** (GC EI, 70 eV) 122.01 ([M⁺], 4%), 90.98 (89%). *Spectral data were in accordance with literature data.*²⁷⁴

²⁷⁴ Robinson, J. M.; Sakai, T.; Okano, K.; Kitawaki, T.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11039–11041.

8-iodoocta-1,6-diyne (97)Chemical Formula: C_8H_9I

Exact Mass: 231.97489

Molecular Weight: 232.06447

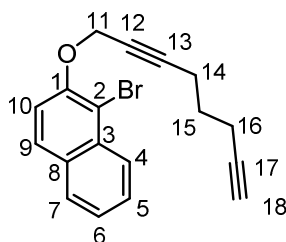
Yield: 60%

Aspect: colorless oil

CAS Registry Number 32080-50-5

Iodine (709 mg, 2.8 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of PPh_3 (734 mg, 2.8 mmol, 1.5 equiv) in Et_2O (20 mL) and acetonitrile (7.2 mL) and stirred 30 min at room temperature. After the formation of the orange precipitate had stopped (yellow solution), imidazole (190 mg, 2.8 mmol, 1.5 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for an additional 5 min. The reaction mixture became colorless. Then alcohol **96** (227 mg, 1.9 mmol, 1 equiv) was added. After stirring for 2.5 h at room temperature, the mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Heptane/ Et_2O 9:1) to afford 60% of product **97** as a colorless oil.

Rf = 0.74 (Heptane/ $EtOAc$ 7:3). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 3.70 (t, 5J = 2.4 Hz, 2 H, **H-1**), 2.34 (tt, 3J = 6.8 Hz, 5J = 2.4 Hz, 2 H, **H-4**), 2.31 (td, 3J = 6.8 Hz, 4J = 2.4 Hz, 2 H, **H-6**), 1.97 (t, 4J = 2.8 Hz, 1 H, **H-8**), 1.73 (quin, 3J = 6.8 Hz, 2 H, **H-5**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 85.5 (**C-3**), 83.5 (**C-7**), 77.9 (**C-2**), 69.1 (**C-8**), 27.4 (**C-5**), 18.3 (**C-4**), 17.7 (**C-6**), -17.1 (**C-1**). IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 3294, 299, 2954, 2935, 2866, 2229, 2118, 1452, 1430, 1311, 1170, 1161, 1142, 633, 559.

1-bromo-2-(octa-2,7-diyn-1-yloxy)naphthalene (98)Chemical Formula: $C_{18}H_{15}BrO$

Exact Mass: 326.03063

Molecular Weight: 327.22100

Yield: colorless oil

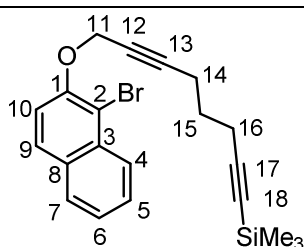
Aspect: 91%

To a solution of compound **97** (258 mg, 1.1 mmol, 1.19 equiv) in dry acetone (4.6 mL) at room temperature was added 1-bromo-2-naphthol (208 mg, 0.9 mmol, 1 equiv) and K_2CO_3 (640 mg, 4.6 mmol, 4.9 equiv) under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred and refluxed for 1 hour under argon. The crude was quenched with 10 mL of water and then extracted with 3 x 10 mL of $EtOAc$. The combined organic layers were washed with aq. sat. $NaHCO_3$ (10 mL), water (10 mL), brine (10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered

and concentrated in vacuo. Then, the crude was purified by flash column chromatography on silica gel (Heptane/Et₂O 99:1) to afford substrate **98** (91%) as a colorless oil.

Rf = 0.52 (Heptane/EtOAc 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (brdd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-4**), 7.83-7.79 (m, 2 H, **H-9 & 7**), 7.59-7.55 (m, 1 H, **H-5**), 7.44-7.40 (m, 2 H, **H-6 & 10**), 4.89 (t, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-11**), 2.35 (tt, ³J = 7.2 Hz, ⁵J = 2 Hz, 2 H, **H-14**), 2.25 (td, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, 2 H, **H-16**), 1.94 (t, ⁴J = 2.8 Hz, 1 H, **H-18**), 1.70 (quin, ³J = 7.2 Hz, 2 H, **H-15**). **¹³C NMR** (100.62 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.5 (**C-1**), 133.3 (**C-3**), 130.5 (**C-2**), 128.8 (**C-9**), 128.2 (**C-7**), 127.8 (**C-5**), 126.5 (**C-4**), 124.8 (**C-6**), 116.2 (**C-10**), 110.4 (**C-8**), 87.9 (**C-13**), 83.5 (**C-17**), 75.6 (**C-12**), 69.1 (**C-18**), 58.6 (**C-11**), 27.3 (**C-15**), 18.0 (**C-14**), 17.6 (**C-16**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3296, 3063, 2936, 2866, 2229, 2117, 1624, 1594, 1502, 1464, 1430, 1349, 1332, 1267, 1224, 1150, 1135, 1046, 1020, 967, 890, 801, 764, 746, 641, 520, 415. **HRMS** (GC FI, 10 000 V) calculated for C₁₈H₁₅BrO [M⁺] 326.03063, found 326.03096 (Diff.: 1.03 ppm).

(8-((1-bromonaphthalen-2-yl)oxy)octa-1,6-diyn-1-yl)trimethylsilane (99)



Chemical Formula: C₂₁H₂₃BrOSi

Exact Mass: 398.07015

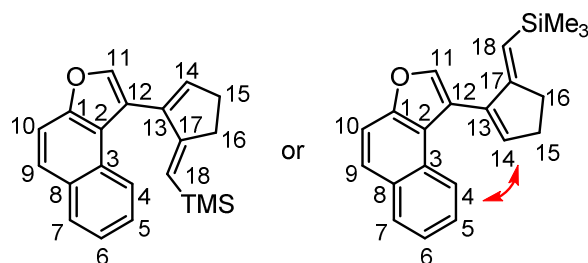
Molecular Weight: 399.40300

Yield: 93%

Aspect: colorless oil

Compound **99** was prepared following the **general procedure E** starting from compound **98** (272 mg, 0.83 mmol).

Rf = 0.60 (Heptane/Et₂O 9:1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (brdd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1 H, **H-4**), 7.83-7.78 (m, 2 H, **H-9 & 7**), 7.59-7.55 (m, 1 H, **H-5**), 7.44-7.40 (m, 2 H, **H-6 & 10**), 4.88 (t, ⁵J = 2.4 Hz, 2 H, **H-11**), 2.33 (tt, ³J = 7.2 Hz, ⁵J = 2.4 Hz, 2 H, **H-14**), 2.28 (t, ³J = 7.2 Hz, 2 H, **H-16**), 1.69 (quin, ³J = 7.2 Hz, 2 H, **H-15**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.5 (**C-1**), 133.3 (**C-3**), 130.5 (**C-2**), 128.8 (**C-9**), 128.2 (**C-7**), 127.8 (**C-5**), 126.5 (**C-4**), 124.8 (**C-6**), 116.2 (**C-10**), 110.4 (**C-8**), 106.2 (**C-17**), 88.1 (**C-13**), 85.4 (**C-18**), 75.6 (**C-12**), 58.6 (**C-11**), 27.6 (**C-15**), 19.1 (**C-16**), 18.1 (**C-14**), 0.3 (**TMS**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3057, 2956, 2901, 2865, 2225, 2173, 1624, 1595, 1503, 1464, 1429, 1350, 1332, 1270, 1249, 1225, 1150, 1047, 1020, 842, 801, 762, 641, 520. **HRMS** (ESI, 120 eV) calculated for C₂₁H₂₃BrOSi [M] 398.07015, found 398.06871 (Diff.: 3.63 ppm).

I.2.9. Cascade reactions product from substrate **99****(E)-trimethyl((2-(naphtho[2,1-b]furan-1-yl)cyclopent-2-en-1-ylidene)methyl)silane (**100**)**Chemical Formula: C₂₁H₂₂OSi

Exact Mass: 318.14399

Molecular Weight: 318.49100

Yield: 38%

Aspect: pale yellow oil

A solution of substrate **99** (50 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in toluene (1,4 mL) was degassed. Then Pd(OAc)₂ (2.8 mg, 12 μmol, 0.1 equiv), P(OPh)₃ (6 μL, 25 μmol, 0.2 equiv) and Cs₂CO₃ (55 mg, 0.17 mmol, 1.35 equiv) were added. The reaction mixture was degassed again and heated in a sealed tube at 100°C for 5 h. The mixture was passed through a short Celite pad and concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography on silica gel (Heptane/Et₂O) to afford compound **100** (38%) as a pale yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.12-8.06 (m, 1 H, **H-4**), 7.95-7.89 (m, 1 H, **H-7**), 7.71 (AB system, J_{AB} = 9.0 Hz, Δν = 29 Hz, 2 H, **H-9 & 10**), 7.64 (s, 1 H, **H-11**), 7.49-7.42 (m, 2 H, **H-5 & 6**), 6.40 (t, ³J = 2.4 Hz, 1 H, **H-14**), 5.18 (brs, 1 H, **H-18**), 2.91 (m, 2 H, **H-16**), 2.74 (m, 2 H, **H-15**), 0.027 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.8 (**C-17**), 153.1 (**C-1**), 142.2 (**C-11**), 140.4 (**C-14**), 139.9 (**C-13**), 130.7 (**C-8**), 128.6 (**C-7**), 128.3 (**C-3**), 125.9 (**C-9**), 125.8 (**C-5**), 124.8 (**C-4**), 124.4 (**C-6**), 121.6 (**C-2**), 117.6 (**C-18**), 112.7 (**C-10**), 31.4 (**C-15**), 30.2 (**C-16**), -0.3 (**TMS**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3051, 2952, 2846, 1596, 1385, 1246, 1108, 898, 856, 841, 802, 745, 697. MS (GC EI, 70 eV) 318.04 ([M⁺], 64%), 73.02 (100%).

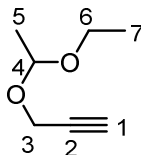
II. Chapter III – New access to cyclooctatrienes et fenestradienes in a one-pot reaction

In this part, all the compounds except **108a**, **108b**, **108c** and **116a** were already published and characterized in papers from our laboratory. Only R_f, ¹H RMN and ¹³C RMN are reported herein.

II.1. Starting materials syntheses

II.1.1. Preparation of substrate 107

3-(1-ethoxyethoxy)prop-1-yne (101)

Chemical Formula: C₇H₁₂O₂

Exact Mass: 128.08373

Molecular Weight: 128.17100

Yield: 98%

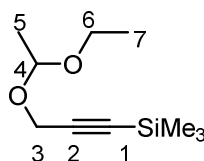
Aspect: colorless oil

CAS Registry Number 18669-04-0

To a solution of propargyl alcohol (21 mL, 0.36 mol, 1.0 equiv) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (4.48 g, 17.8 mmol, 0.05 equiv). The reaction mixture was treated dropwise with ethyl vinyl ether (37.7 mL, 0.39 mmol, 1.1 equiv) at 0°C. At the end of the addition, the mixture was stirred under inert atmosphere at room temperature for 1.5 h. After completion of the reaction, brine (100 mL) was added. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Combined organic layers were washed with water, brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give 98% of compound **101** as colorless oil. The product was used without any further purification.

Rf = 0.48 (Pentane/Et₂O 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.86 (q, ³J = 4 Hz, 1 H, **H-4**), 4.21 (d, ³J = 2.4 Hz, 2 H, **H-3**), 3.71-3.61 (m, 1 H, **H-6**), 3.57-3.47 (m, 1 H, **H-6**), 2.40 (t, ³J = 2.7 Hz, 1 H, **H-1**), 1.34 (d, ³J = 5.2 Hz, 3 H, **H-5**), 1.21 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, **H-7**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 98.8 (**C-4**), 80.2 (**C-2**), 73.9 (**C-1**), 60.9 (**C-6**), 52.6 (**C-3**), 19.8 (**C-5**), 15.4 (**C-7**). Spectral data were in accordance with literature data.²⁷⁵

(3-(1-ethoxyethoxy)prop-1-yn-1-yl)trimethylsilane (102)

Chemical Formula: C₁₀H₂₀O₂Si

Exact Mass: 200.12326

Molecular Weight: 200.35300

Yield: 97%

Aspect: pale yellow oil

CAS Registry Number 183860-83-5

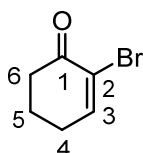
To a cooled (0 °C) solution of EtMgBr (1.0 M in THF, 43 mL, 43 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise a solution of **101** (5 g, 39 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL). The solution was stirred at room temperature for 60

²⁷⁵ Mames, A.; Stecko, S.; Mikołajczyk, P.; Soluch, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7580–7587.

min before addition of freshly distilled trimethylsilylchloride (5.5 mL, 43 mmol, 1.1 equiv). After being stirred at the same temperature for 10 min, the clear pale yellow solution became a cloudy pale yellow solution. After an additional stirring of 15 min at room temperature, the mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ solution (20 mL) and then extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with saturated brine (20 mL), dried over K₂CO₃ and concentrated. The residual colorless oil **102** was used without any further purification.

R_f = 0.48 (Pentane/Et₂O 9:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 4.84 (q, ³J = 4 Hz, 1 H, **H-4**), 4.20 (s, 2 H, **H-3**), 3.70-3.63 (m, 1 H, **H-6**), 3.55-3.46 (m, 1 H, **H-6**), 1.33 (d, ³J = 5.2 Hz, 3 H, **H-5**), 1.20 (t, ³J = 7.2 Hz, 3 H, **H-7**), 0.17 (s, 9 H, **TMS**). Spectral data were in accordance with literature data.²⁷⁶

2-bromocyclohex-2-en-1-one (**103**)



Chemical Formula: C₆H₇BrO

Exact Mass: 173.96803

Molecular Weight: 175.02500

Yield: 71%

Aspect: white powder

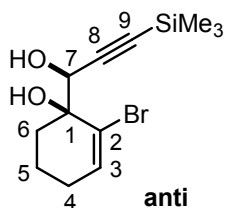
CAS Registry Number 50870-61-6

Compound **103** is already known and it was synthesized following the literature method.²⁷⁷

R_f = 0.22 (Heptane/Et₂O 7:3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.43 (t, ³J = 4.4 Hz, 1 H, **H-3**), 2.70-2.58 (m, 2 H, **H-6**), 2.51-2.40 (m, 2 H, **H-4**), 2.22-2.01 (m, 2 H, **H-5**). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 191.2 (**C-1**), 151.1 (**C-3**), 123.8 (**C-2**), 38.3 (**C-6**), 28.3 (**C-4**), 22.6 (**C-5**). Spectral data were in accordance with literature data.²⁷⁸

(S*)-2-bromo-1-((S*)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol (**104a**)

(S*)-2-bromo-1-((R*)-1-hydroxy-3-(trimethylsilyl)prop-2-yn-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol (**104b**)



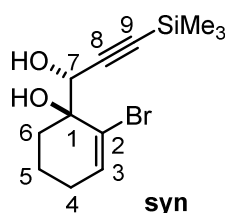
Chemical Formula: C₁₂H₁₉BrO₂Si

Exact Mass: 302.03377

Molecular Weight: 303.27100

Yield: 40%

Aspect: pale yellow solid



Chemical Formula: C₁₂H₁₉BrO₂Si

Exact Mass: 302.03377

Molecular Weight: 303.27100

Yield: 28%

Aspect: pale yellow solid

²⁷⁶ Takeda, K.; Yamawaki, K.; Hatakeyama, N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1786–1794.

²⁷⁷ Nicolaou, K. C.; Ding, H.; Richard, J.-A.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3815–3818.

²⁷⁸ Li, K.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 7600–7603.

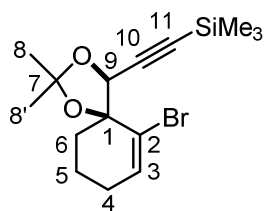
A solution of *n*-butyllithium (24 mL, 47 mmol, 1.99 M in hexane, 1.36 equiv) was added to a dried round-bottom flask containing compound **103** (9 g, 45 mmol, 1.3 equiv) in anhydrous THF (49 mL) at -78 °C. The reaction was stirred 1.5 h at this temperature and a solution of 2-bromocyclohex-2-en-1-one (6 g, 34 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (12 mL) was then added dropwise. The mixture was stirred for 3 h at -78 °C and then quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃ (50 mL) and water (80 mL). After extraction with Et₂O, the combined organic layers were washed with water, brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a mixture of the protected alcohols as an oil. The alcohols were deprotected by dissolving this oil in methanol (61 mL) containing PPTS (0.87 g, 3.5 mmol, 0.1 equiv). The solution was stirred overnight at room temperature and quenched with the addition of a saturated aqueous NaHCO₃ solution (100 mL). The mixture was extracted with EtOAc (3 x 100 mL) and the combined organic extracts were washed with water, brine and dried over sodium sulfate. The two diastereomers were separated by chromatography on silica gel (Heptane/Et₂O 96:4) to afford compounds **104a** (4.3 g, 14 mmol) and **104b** (2.91 g, 9.6 mmol) as clear yellow solids for a global yield of 69 % and a ratio of 6/4.

Compound 104a : R_f = 0.37 (Heptane/Et₂O 7 :3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 6.41 (dd, ³J = 4.6 Hz, ³J = 3.4 Hz, 1 H, **H-3**), 4.64 (d, ³J = 6.4 Hz, 1 H, **H-7**), 2.54 (s, 1 H, **OH**), 2.34 (d, ³J = 6.4 Hz, 1 H, **OH**), 2.27-1.94 (m, 4 H, **H-4 & 6**), 1.87-1.69 (m, 2 H, **H-5**), 0.19 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 136.8 (**C-3**), 125.7 (**C-2**), 102.6 (**C-8**), 92.6 (**C-9**), 74.1 (**C-1**), 68.8 (**C-7**), 32.4 (**C-6**), 28.1 (**C-4**), 18.1 (**C-5**), -0.3 (**TMS**).

Compound 104b : R_f = 0.10 (Heptane/Et₂O 7 :3). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 6.38 (dd, ³J = 5.3 Hz, ³J = 3.1 Hz, 1 H, **H-3**), 4.76 (d, ³J = 4.4 Hz, 1 H, **H-7**), 2.57 (s, 1 H, **OH**), 2.50 (d, ³J = 4.4 Hz, 1 H, **OH**), 2.30-1.65 (m, 6 H, **H-4, H-5 & 6**), 0.16 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 136.2 (**C-3**), 125.1 (**C-2**), 102.4 (**C-8**), 92.6 (**C-9**), 75.6 (**C-1**), 69.9 (**C-7**), 31.5 (**C-6**), 28.3 (**C-4**), 18.2 (**C-5**), -0.4 (**TMS**).

The relative stereochemistry of compound **104a** was established by NOESY experiments on the protected diol as a dioxolane. An unambiguous correlation is observed between the propargylic proton and the two β adjacent protons of the six membered cyclohexene ring system.

(((4*S,5*S**)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)ethynyl)trimethylsilane (105)**



Chemical Formula: C₁₅H₂₃BrO₂Si

Exact Mass: 342.06507

Molecular Weight: 343.33600

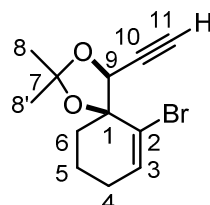
Yield: 78%

Aspect: white solid

A solution of diol **104a** (3.2 g, 10.6 mmol, 1 equiv), 2,2-dimethoxypropane (32.7 mL, 0.26 mol, 25 equiv), *p*-TsOH (201 mg, 1.06 mmol, 0.1 equiv) in 80 mL of acetone was stirred during 2 h at room temperature. After completion of the reaction, the solution was poured into a saturated aqueous NaHCO₃ solution (100 mL) and then extracted with Et₂O (3 x 100 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated. The crude dioxolane was purified by chromatography over silica gel (Pentane/Et₂O 98:2) to give 2.82 g (78%) of the pure acetone **105** as a white solid.

Rf = 0.19 (Heptane/Et₂O 98:2). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.34 (t, ³J = 4.2 Hz, 1 H, **H-3**), 4.69 (s, 1 H, **H-9**), 2.22-1.93 (m, 4 H, **H-4 & 6**), 1.87-1.62 (m, 2 H, **H-5**), 1.70 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 1.39 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 0.18 (s, 9 H, **TMS**). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 134.4 (**C-3**), 124.6 (**C-2**), 110.5 (**C-7**), 99.7 (**C-10**), 94.7 (**C-11**), 84.0 (**C-1**), 75.9 (**C-9**), 38.2 (**C-6**), 27.5 (**C-4**), 26.3 (**C-8 & 8'**), 19.7 (**C-5**), -0.5 (**TMS**).

(4S*,5S*)-6-bromo-4-ethynyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-ene (106)



Chemical Formula: C₁₂H₁₅BrO₂

Exact Mass: 270.02554

Molecular Weight: 271.15400

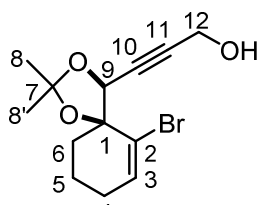
Yield: 99%

Aspect: white crystals

A solution of compound **105** (0.32 g, 0.93 mmol, 1 equiv) and K₂CO₃ (0.129 g, 0.93 mmol, 1 equiv) in MeOH (4.6 mL) was stirred during 1 h at room temperature. Then the mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl (10 mL). After extraction with EtOAc (3 x 10 mL), the combined organic phases were washed with water, brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by chromatography on silica gel (Pentane/Et₂O: 9/1) to give 250 mg (99%) of **106** as a white powder.

Rf = 0.21 (Heptane/EtOAc 95:5). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.38 (t, ³J = 4.2 Hz, 1 H, **H-3**), 4.72 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1 H, **H-9**), 2.64 (d, ⁴J = 2.5 Hz, 1 H, **H-11**), 2.16-1.79 (m, 6 H, **H-4, 5 & 6**), 1.70 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 1.41 (s, 3 H, **H-8 or 8'**). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135.1 (**C-3**), 124.2 (**C-2**), 110.6 (**C-7**), 83.7 (**C-1**), 78.2 (**C-10**), 77.4 (**C-11**), 75.4 (**C-9**), 38.3 (**C-6**), 27.5 (**C-4**), 26.3 (**C-8 & 8'**), 19.7 (**C-5**).

3-((4S*,5S*)-6-bromo-2,2-dimethyl-1,3-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-4-yl)prop-2-yn-1-ol (107)



Chemical Formula: C₁₃H₁₇BrO₃

Exact Mass: 300.03611

Molecular Weight: 301.18000

Yield: 83%

Aspect: pale yellow oil

To a solution of compound **106** (900 mg, 3.3 mmol, 1 equiv) in THF (27 mL) was added dropwise *n*-butyllithium (1.5 mL, 3.5 mmol, 1.1 equiv, 2.5 M in hexane) at -78°C under inert atmosphere. The resulting solution was stirred for 20 min at -78°C and paraformaldehyde (150 mg, 5.0 mmol, 1.5 equiv) was then added. The reaction mixture was kept at -78°C for 1 h and then allowed to warm up to room temperature for 3 h before addition of a saturated solution of NaHCO₃ (20 mL). After extraction with Et₂O (3 x 40 mL), the combined organic layers were washed with water, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*.

The crude product was purified by chromatography on silica gel (Heptane/Et₂O: 5/5) to afford 833 mg (83 %) of the product **107** as a pale yellow oil.

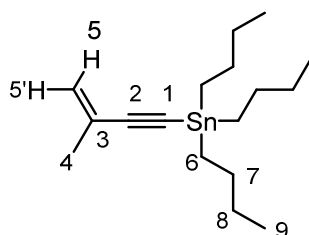
R_f = 0.14 (Heptane/Et₂O 4:6). **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.37 (t, ³J = 4.2 Hz, 1 H, **H-3**), 4.73 (s, 1 H, **H-9**), 4.33 (d, ³J = 6.1 Hz, 2 H, **H-12**), 2.15-1.59 (m, 7 H, **H-4**, **5**, **6** & **OH**), 1.68 (s, 3 H, **H-8** or **8'**), 1.40 (s, 3 H, **H-8** or **8'**). **¹³C NMR** (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 135.2 (**C-3**), 124.2 (**C-2**), 110.5 (**C-7**), 87.5 (**C-11**), 83.6 (**C-1**), 80.0 (**C-10**), 75.4 (**C-9**), 51.1 (**C-12**), 38.2 (**C-6**), 27.5 (**C-4**), 26.4 (**C-8** & **8'**), 19.7 (**C-5**).

II.1.2. Stannanes syntheses

General procedure H: stannanes preparation

To a solution of the enyne (1 equiv) dissolved in anhydrous Et₂O (0.2 M) at -40°C under argon was added a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 1.3 equiv) dropwise over 45 min. The reaction mixture was stirred at -40°C for 1.5 h. *n*-Bu₃SnCl (1 equiv) was added dropwise and the reaction mixture was gradually warmed to room temperature and stirred for 24 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography over silica gel (Heptane).

tributyl(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)stannane (**108a**)



Chemical Formula: C₁₇H₃₂Sn

Exact Mass: 356.15260

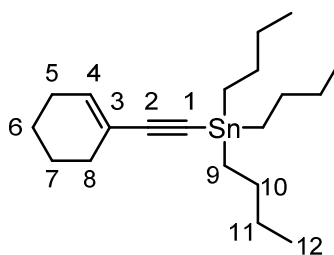
Molecular Weight: 355.15300

Yield: 66%

Aspect: colorless oil

Stannane **108a** was prepared following **general procedure H** starting from 2-methyl-1-buten-3-yne (972 mg, 14.7 mmol).

R_f = 0.94 (Heptane). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.30-5.27 (m, 1 H, **H-5** or **5'**), 5.18-5.15 (m, 1 H, **H-5** or **5'**), 1.89 (brt, ³J = 1.2 Hz, 3 H, **H-4**), 1.62-1.52 (m, 6 H, **H-7**), 1.38-1.28 (m, 6 H, **H-8**), 1.03-0.98 (m, 6 H, **H-6**), 0.94-0.87 (m, 9 H, **H-9**). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 127.6 (**C-3**), 121.5 (**C-5**), 111.6 (**C-2**), 92.1 (**C-1**), 29.5 (**C-7**), 27.6 (**C-8**), 13.9 (**C-4**), 11.3 (**C-6**), 8.9 (**C-9**). **IR** (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 2955, 2921, 2871, 2853, 2126, 1520, 1363, 670. **MS** (GC EI, 70 eV) 290.93 (64%), 234.90 (86%), 178.86 (100%), 57.00 (6%).

tributyl(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)stannane (**108b**)Chemical Formula: $C_{20}H_{36}Sn$

Exact Mass: 396.18390

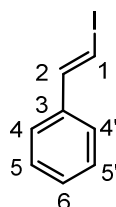
Molecular Weight: 395.21800

Yield: 62%

Aspect: colorless oil

Stannane **108b** was prepared following **general procedure H** starting from 1-ethynylcyclohexene (452 mg, 4.3 mmol).

R_f = 0.93 (Heptane). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.14-6.09 (m, 1 H, **H-4**), 2.17-2.10 (m, 2 H, **H-5 & 8**), 2.10-2.04 (m, 2 H, **H-6 & 7**), 1.59-1.53 (m, 6 H, **H-10**), 1.38-1.27 (m, 6 H, **H-11**), 1.02-0.95 (m, 6 H, **H-9**), 0.93-0.88 (m, 9 H, **H-12**). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 134.8 (**C-4**), 121.5 (**C-3**), 112.5 (**C-2**), 89.4 (**C-1**), 29.7 (**C-5**), 29.0 (**C-10**), 27.1 (**C-11**), 25.8 (**C-8**), 22.5 (**C-7**), 21.7 (**C-6**), 13.8 (**C-9**), 8.9 (**C-12**). IR ($CDCl_3$) ν (cm^{-1}) = 2955, 2924, 2854, 2126, 1463, 1153, 858, 694, 667, 598, 519. MS (GC EI, 70 eV) 312.75 (100%), 256.72 (50%), 198.65 (45%), 56.95 (35%).

(E)-(2-iodovinyl)benzene (**109**)Chemical Formula: C_8H_7I

Exact Mass: 229.95924

Molecular Weight: 230.04847

Yield: 41%

Aspect: yellow oil

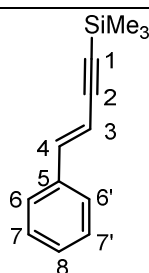
CAS Registry Number 42599-24-6

In a dry microwave vial were added phenyl acetylene (1.6 mL, 14.7 mmol, 1 equiv) and DIBAL-H (16 mL, 16 mmol, 1.1 equiv, 1.0 M in heptane) dropwise and under argon at 0°C. The reaction mixture was stirred 30 min at room temperature and then irradiated in the microwave for 15 min at 100°C. The reaction mixture was transferred into a flask *via canula*, rinsed with anhydrous hexane (10 mL) and concentrated under reduced pressure. The reaction mixture was then dissolved in anhydrous THF (11 mL) at 0°C under argon. A solution of I_2 (3.95 g, 15.6 mmol, 1.06 equiv) in anhydrous THF (5.6 mL) was then added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0°C and then poured in a 10% aqueous solution of HCl (60 mL) at 0 °C. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with pentane (20 mL). The organic phases were combined and washed with a saturated solution of $Na_2S_2O_3$ (100 mL), NaOH (aqueous solution, 1.0 M), water and brine, then dried with sodium sulfate, filtered and the solvent was removed

under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography over silica gel (Pentane) to give 41% of **109** as a yellow oil.

Rf = 0.73 (Pentane). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.44 (d, 3J = 15.2 Hz, 1 H, **H-2**), 7.36-7.27 (m, 5 H, **H-4, 5, 6, 7 & 8**), 6.83 (d, 3J = 15.2 Hz, 2 H, **H-1**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 145.2 (**C-2**), 137.9 (**C-3**), 128.8 (**C-5 & 5'**), 128.5 (**C-6**), 126.1 (**C-4 & 4'**), 76.7 (**C-1**). Spectral data were in accordance with literature data.²⁷⁹

(E)-trimethyl(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)silane (110)



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Si}$

Exact Mass: 200.10213

Molecular Weight: 200.35600

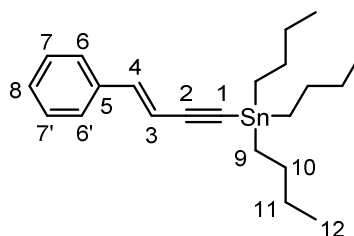
Yield: 81%

Aspect: colorless oil

To a solution of trimethylsilylacetylene (0.89 mL, 6.25 mmol, 1 equiv) in anhydrous THF (48 mL) was added a solution of vinyl iodide **109** (1.37 g, 5.96 mmol, 1 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (125 mg, 0.18 mmol, 0.03 equiv), and CuI (113 mg, 0.60 mmol, 0.1 equiv) in anhydrous THF (7.5 mL) at 0°C. Then diisopropylamine (10 mL, 72 mmol, 12 equiv) was added. The reaction mixture was stirred 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 with Na_2SO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was then purified by flash chromatography over silica gel (Heptane) to afford the corresponding silylated enyne **110**.

Rf = 0.53 (Pentane). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.28-7.18 (m, 5 H, **H-6, 6', 7, 7', 8**), 6.91 (d, 3J = 16.4 Hz, 1 H, **H-4**), 6.08 (d, 3J = 16.4 Hz, 1 H, **H-3**), 0.14 (s, 9 H, **TMS**). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 142.5 (**C-4**), 136.4 (**C-5**), 128.9 (**C-7, 7' & 8**), 126.5 (**C-6 & 6'**), 108.3 (**C-3**), 104.6 (**C-2**), 97.0 (**C-1**), 0.12 (**TMS**).

(E)-tributyl(4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)stannane (108c)



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{Sn}$

Exact Mass: 418.16825

Molecular Weight: 417.22400

Yield: 76%

Aspect: yellow oil

²⁷⁹ Zhao, Y.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 390–393.

In a dry microwave vial, which was maintained under an argon atmosphere, was charged with a degassed solution of compound **110** (529 mg, 2.64 mmol, 1 equiv) in THF (6.3 mL) and bis(tributyltin)oxide (0.67 mL, 1.32 mmol, 0.5 equiv). TBAF (0.02 mL, 0.07 mmol, 0.03 equiv) was added and the mixture was magnetically stirred at 60°C for 2.5 h, at which time the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was filtered over Celite to give compound **108c** (842 mg, 76% yield) as a yellow oil.

R_f = 0.78 (Heptane). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.36-7.31 (m, 2 H, **H-6 & 6'**), 7.31-7.25 (m, 2 H, **H-7 & 7'**), 7.25-7.20 (m, 1 H, **H-8**), 6.92 (d, ³J = 16.4 Hz, 1 H, **H-4**), 6.23-6.14 (m, 1 H, **H-3**), 1.61-1.53 (m, 6 H, **H-10**), 1.38-1.30 (m, 6 H, **H-11**), 1.05-0.99 (m, 6 H, **H-9**), 0.94-0.87 (m, 9 H, **H-12**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 141.2 (**C-4**), 136.7 (**C-5**), 128.8 (**C-6, 6' & 8**), 128.5 (**C-8**), 126.3 (**C-7 & 7'**), 109.4 (**C-2**), 109.0 (**C-3**), 96.6 (**C-1**), 29.0 (**C-10**), 27.2 (**C-11**), 13.8 (**C-9**), 11.3 (**C-12**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3027, 2955, 2919, 2851, 2132, 1463, 1052, 950, 747, 689, 635, 519. MS (GC EI, 70 eV) 312.80 (100%), 256.75 (50%), 198.69 (50%), 57.02 (64%).

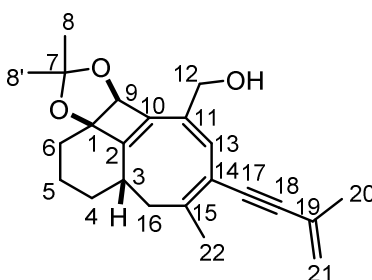
II.2. Cascade reactions

General procedure I: cascades reactions

In a 0.5-2 mL microwave vial were added substrate (1 equiv) and stannane (3 equiv) in degassed benzene (0.23 M). Pd(PPh₃)₄ (0.05 equiv) was added, the vial was sealed with a teflon cap and the mixture was degassed again under argon. The reaction mixture was irradiated in a microwave, filtered through Celite to eliminate the metal traces and then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography over silica gel (Heptane/EtOAc) to afford the corresponding polycycle.

II.2.1. With stannane 108a

((3aR*,4S*,6E,8E,9bS*)-2,2,6-trimethyl-7-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl)methanol (112a)



Chemical Formula: C₂₃H₂₈O₃

Exact Mass: 352.20384

Molecular Weight: 352.47400

Yield: 87%

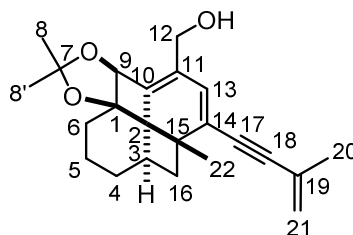
Aspect: orange oil

Cyclooctatriene **112a** was prepared following **general procedure I** starting from substrate **107** (50 mg, 0.16 mmol). Heating Temperature = 130°C.

R_f = 0.25 (Heptane/EtOAc 6:4). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 6.03 (s, 1 H, **H-13**), 5.24 (m, 1 H, **H-21a**), 5.18 (m, 1 H, **H-21b**), 5.00 (s, 1 H, **H-9**), 4.30 (AB system, J_{AB} = 12.8 Hz, ΔV = 14.3 Hz, 2 H, **H-12**), 2.56-2.49 (m, 1 H, **H-3**), 2.28 (dd, ²J = 11.2 Hz, ³J = 11.2 Hz, 1 H, **H-16a**), 2.14-2.08 (m, 1 H, **H-4a**), 4.07 (d, ⁴J = 1.2 Hz,

3 H, **H-22**), 1.90 (t, $^3J = 1.2$ Hz, 3 H, **H-20**), 1.90-1.84 (m, 2 H, **H-16b & 6a**), 1.79-1.66 (m, 3 H, **H-4b & 5**), 1.39 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 1.34 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 1.08-0.99 (m, 1 H, **H-6b**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 157.3 (**C-2**), 150.4 (**C-15**), 137.2 (**C-10**), 132.4 (**C-11**), 127.9 (**C-13**), 127.3 (**C-19**), 120.9 (**C-21**), 117.3 (**C-14**), 115.1 (**C-7**), 93.7 (**C-18**), 88.3 (**C-17**), 84.6 (**C-1**), 84.5 (**C-9**), 66.1 (**C-12**), 38.9 (**C-16**), 38.1 (**C-3**), 34.1 (**C-6**), 33.3 (**C-4**), 29.5 (**C-8 or 8'**), 28.9 (**C-8 or 8'**), 23.7 (**C-20**), 23.5 (**C-22**), 23.3 (**C-5**). IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 3421, 2928, 2856, 2359, 2342, 1610, 1452, 1369, 1075, 1032, 873. HRMS (GC EI, 70 eV) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3$ [M^+] 352.20384, found 352.20211 (Diff.: 4.91 ppm).

113a

Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3$

Exact Mass: 352.20384

Molecular Weight: 352.47400

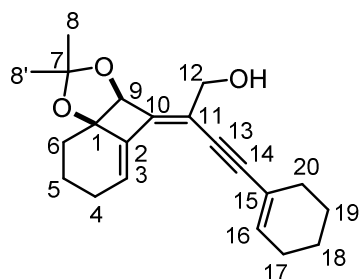
Yield: 42%

Aspect: orange foam

Fenestradiene **113a** was prepared following **general procedure I** starting from substrate **107** (50 mg, 0.16 mmol). Heating Temperature = 100°C.

R_f = 0.39 (Pentane/ Et_2O 6:4). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.95 (s, 1 H, **H-13**), 5.25 (m, 1 H, **H-21a**), 5.20 (m, 1 H, **H-21b**), 5.13 (brs, 1 H, **H-9**), 4.22 (brs, 2 H, **H-12**), 2.57-2.52 (m, 2 H, **H-3 & 16a**), 2.03-1.65 (m, 1 H, **H-4a**), 1.89 (s, 3 H, **H-20**), 1.86-1.73 (m, 3 H, **H-4b, 5a & 16b**), 1.46 (s, 3 H, **H-22**), 1.41 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 1.39 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 1.32-1.18 (m, 3 H, **H-5b & 6**). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136.3 (**C-10**), 129.4 (**C-14**), 129.1 (**C-11**), 127.1 (**C-19**), 126.2 (**C-13**), 121.5 (**C-21**), 116.1 (**C-7**), 93.5 (**C-18**), 91.1 (**C-1**), 87.9 (**C-17**), 82.7 (**C-9**), 63.3 (**C-12**), 47.4 (**C-15**), 47.1 (**C-16**), 40.3 (**C-3**), 39.6 (**C-2**), 34.1 (**C-6**), 32.5 (**C-4**), 30.1 (**C-8 or 8'**), 28.6 (**C-8 or 8'**), 24.2 (**C-22**), 23.6 (**C-20**), 22.1 (**C-5**). IR (CDCl_3) ν (cm^{-1}) = 2929, 2251, 1670, 1452, 1371, 1223, 1141, 1075, 905, 725, 648. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_3$ [M] 352.20384, found 352.20462 (Diff.: 2.2 ppm).

II.2.1. With stannane 108b

(Z)-4-(cyclohex-1-en-1-yl)-2-((3aS*,8aR*)-2,2-dimethyl-7,8-dihydro-6H-benzo[1,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ylidene)but-3-yn-1-ol (111b)Chemical Formula: $C_{21}H_{26}O_3$

Exact Mass: 326.18819

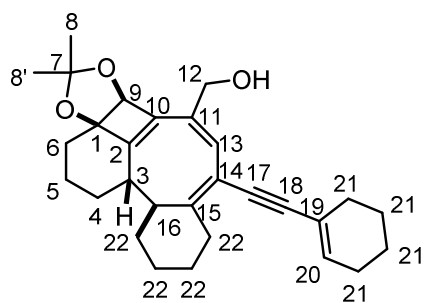
Molecular Weight: 326.43600

Yield: 95%

Aspect: yellow oil

Trienyne **111b** was prepared following **general procedure I** starting from substrate **107** (50 mg, 0.17 mmol). Heating Temperature = 90°C.

R_f = 0.42 (Pentane/Et₂O 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.22 (t, ³J = 3.6 Hz, 1 H, **H-3**), 6.13 (m, 1 H, **H-16**), 4.99 (s, 1 H, **H-9**), 4.17-4.25 (m, 2 H, **H-12**), 2.45-2.39 (m, 1 H, **H-4a**), 2.17-2.10 (m, 5 H, **H-4b**, **17** & **20**), 2.00-1.86 (m, 3 H, **H-5** & **6a**), 1.68-1.56 (m, 5 H, **H-6b**, **18** & **19**), 1.52 (s, 3 H, **H-8** or **8'**), 1.42 (s, 3 H, **H-8** or **8'**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.2 (**C-10**), 137.9 (**C-2**), 136.0 (**C-16**), 125.1 (**C-3**), 120.9 (**C-15**), 117.7 (**C-11**), 114.5 (**C-7**), 98.9 (**C-14**), 86.6 (**C-1**), 84.3 (**C-13**), 81.6 (**C-9**), 63.4 (**C-12**), 29.5 (**C-17**), 29.3 (**C-6**), 28.9 (**C-8** or **8'**), 28.9 (**C-8** or **8'**), 25.9 (**C-4** & **20**), 22.4 (**C-19**), 21.6 (**C-18**), 19.1 (**C-5**). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3392, 2976, 2933, 2861, 2360, 2341, 1724, 1438, 1381, 1266, 1193, 1149, 1116, 1073, 1038, 844, 735, 542. HRMS (ESI, 120 eV) for C₂₁H₂₆O₃ [M+Na]⁺ 349.17887.

((4aE,6E,7bS*,10aR*,11S*,11aS*)-5-(cyclohex-1-en-1-ylethynyl)-9,9-dimethyl-1,3,4,7b,11,11a-hexahydro-2H-10a,11-propanobenzo[4',5']cycloocta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-7-yl)methanol (112b)Chemical Formula: $C_{29}H_{36}O_3$

Exact Mass: 432.26645

Molecular Weight: 432.60400

Yield: 48%

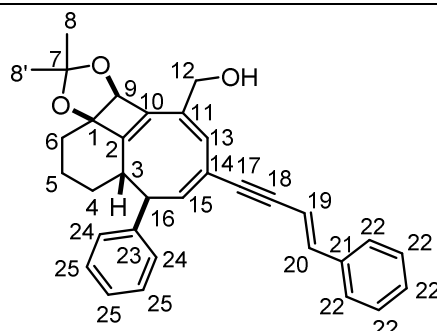
Aspect: yellow oil

Cyclooctatriene **112b** was prepared following **general procedure I** starting from substrate **107** (50 mg, 0.16 mmol). Heating Temperature = 130°C.

R_f = 0.15 (Pentane/Et₂O 7:3). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 6.07 (s, 1 H, **H-13**), 6.05-6.03 (m, 1 H, **H-20**), 4.22 (AB system, J_{AB} = 12.4 Hz, Δν = 26.4 Hz, 2 H, **H-12**), 2.65 (ddd, ³J = 10.6 Hz, ³J = 5.4 Hz, 1 H, **H-3**), 2.55-2.51 (m, 1 H, **H-16**), 2.13-1.24 (m, 21 H, **H-21, 22, 5, 6 & 4a**), 1.37 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 1.28 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 0.92-0.87 (m, 1 H, **H-4b**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.7 (**C-2**), 155.5 (**C-15**), 136.9 (**C-10**), 134.0 (**C-20**), 132.5 (**C-11**), 128.2 (**C-13**), 121.2 (**C-14**), 115.3 (**C-7**), 114.7 (**C-19**), 94.9 (**C-18**), 85.9 (**C-1**), 84.7 (**C-17**), 84.5 (**C-9**), 65.9 (**C-12**), 40.2 (**C-16**), 38.5 (**C-3**), 33.4 (**C-6**), 31.5 (**C-4**), 30.4 (**C-21 or 22**), 29.6 (**C-21 or 22**), 29.5 (**C-8 or 8'**), 28.7 (**C-8 or 8'**), 26.5 (**C-21 or 22**), 26.4 (**C-21 or 22**), 25.8 (**C-21 or 22**), 23.4 (**C-5**), 22.5 (**C-21 or 22**), 21.7 (**C-21 or 22**), 20.6 (**C-21 or 22**). IR (neat) ν (cm⁻¹) 3335, 2972, 2931, 1659, 1446, 1379, 1186, 1143, 1087, 1045, 879, 629. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₂₉H₃₆O₃ [M] 432.26645, found 432.26537 (Diff.: 2.49 ppm).

II.2.2. With stannane 108c

((3aR*,4S*,5R*,6E,8E,9bS*)-2,2-dimethyl-5-phenyl-7-((E)-4-phenylbut-3-en-1-yn-1-yl)-4,9b-dihydro-5H-3a,4-propanocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-9-yl)methanol (112c)



Chemical Formula: C₃₃H₃₂O₃

Exact Mass: 476.23514

Molecular Weight: 476.61600

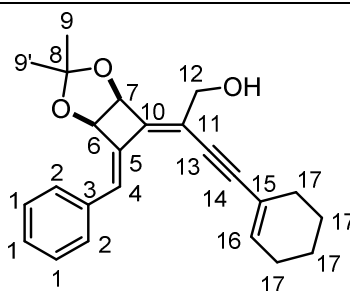
Yield: 70%

Aspect: orange oil

Cyclooctatriene **112c** was prepared following **general procedure I** starting from substrate **107** (50.6 mg, 0.16 mmol). Heating Temperature = 130°C.

R_f = 0.32 (Heptane/EtOAc 7:3). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.36-7.22 (m, 8 H, **H-22 & 25**), 7.18 (d, ³J = 7.0 Hz, 2 H, **H-24**), 6.88 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H, **H-20**), 6.46 (d, ³J = 9.5 Hz, 1 H, **H-15**), 6.22 (d, ³J = 16.0 Hz, 1 H, **H-19**), 6.11 (s, 1 H, **H-13**), 5.02 (s, 1 H, **H-9**), 4.42-4.35 (m, 1 H, **H-12**), 3.54 (dd, ³J = 10.5 Hz, ³J = 10.5 Hz, 1 H, **H-16**), 2.91 (td, ³J = 10.5 Hz, ³J = 4.7 Hz, 1 H, **H-3**), 2.12-2.10 (m, 1 H, **H-6a**), 1.70-1.61 (m, 3 H, **H-6b, H-5**), 1.50 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 1.44 (s, 3 H, **H-8 or 8'**), 1.3 3-1.30 (m, 1 H, **H-4a**), 0.76-0.74 (m, 1 H, **H-4b**). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) ν (ppm) = 158.3 (**C-2**), 148.5 (**C-15**), 141.5 (**C-25**), 141.1 (**C-20**), 137.0 (**C-10**), 137.5 (**C-11**), 134.9 (**C-21**), 129.0 (**C-22 or 25**), 128.8 (**C-22 or 25**), 128.7 (**C-22 or 25**), 127.9 (**C-24**), 126.9 (**C-22 or 25**), 126.4 (**C-22 or 25**), 126.4 (**C-13**), 120.9 (**C-14**), 115.4 (**C-7**), 108.2 (**C-19**), 92.1 (**C-18**), 87.5 (**C-17**), 85.1 (**C-1**), 84.5 (**C-9**), 65.6 (**C-12**), 50.0 (**C-16**), 43.9 (**C-3**), 33.5 (**C-6**), 32.8 (**C-4**), 29.7 (**C-8**), 29.3 (**C-8**), 23.3 (**C-5**). IR (neat) ν (cm⁻¹) = 3435, 2937, 2856, 2358, 1727, 1600, 1493, 1449, 1380, 1368, 1348, 1314, 1284, 1258, 1229, 1207, 1184, 1143, 1125, 1078, 1026, 950, 763, 750, 704, 691. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₃₃H₃₂O₃ [M] 476.23514, found 476.23637 (Diff.: 2.57 ppm).

(Z)-2-((1R*,5S*)-7-((Z)-benzylidene)-3,3-dimethyl-2,4-dioxabicyclo[3.2.0]heptan-6-ylidene)-4-(cyclohex-1-en-1-yl)but-3-yn-1-ol (115b)



Chemical Formula: C₂₄H₂₆O₃

Exact Mass: 362.18819

Molecular Weight: 362.46900

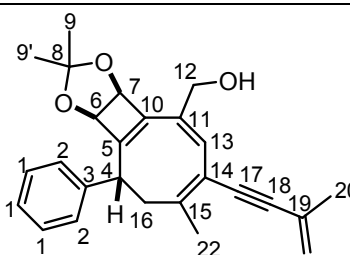
Yield: 96%

Aspect: orange oil

Trienyne **115b** was prepared following **general procedure I** starting from substrate **114** (51 mg, 0.14 mmol). Heating Temperature = 130°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.59 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 2 H, **H-2**), 7.40-7.27 (m, 4 H, **H-1**, **H-4**), 6.28-6.26 (m, 1 H, **H-16**), 5.35-5.32 (m, 2 H, **H-6** & **7**), 4.37-4.32 (m, 2 H, **H-12**), 2.29-2.16 (m, 4 H, **H-17**), 1.74-1.60 (m, 4 H, **H-17**), 1.54 (s, 3 H, **H-9** or **9'**), 1.48 (s, 3 H, **H-9**). NMR (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 146.5 (**C-10**), 140.1 (**C-5**), 136.7 (**C-16**), 136.2 (**C-3**), 128.9 (**C-4**), 128.8 (**C-1** & **2**), 128.3 (**C-2**), 120.9 (**C-15**), 118.6 (**C-11**), 115.1 (**C-8**), 102.2 (**C-14**), 85.5 (**C-13**), 79.8 (**C-6** or **7**), 78.8 (**C-6** or **7**), 63.4 (**C-12**), 29.1 (**C-17**), 28.6 (**C-9** or **9'**), 27.8 (**C-9** or **9'**), 26.0 (**C-17**), 22.3 (**C-17**), 21.4 (**C-17**). IR (CDCl₃) ν (cm⁻¹) = 3428, 2933, 2248, 2177, 1605, 1381, 1371, 1253, 1206, 1144, 1078, 907, 727, 693. HRMS (ESI, 120 eV) calculated for C₂₄H₂₆O₃ [M] 362.18819, found 362.18861 (Diff.: 1.16 ppm).

((3aS*,4E,6E,9R*,9bR*)-2,2,7-trimethyl-6-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-9-phenyl-3a,8,9,9b-tetrahydrocycloocta[3,4]cyclobuta[1,2-d][1,3]dioxol-4-yl)methanol (116a)



Chemical Formula: C₂₆H₂₈O₃

Exact Mass: 388.20384

Molecular Weight: 388.50700

Cyclooctatriene **116a** was prepared following **general procedure I** starting from substrate **114** (50.2 mg, 0.15 mmol). Heating Temperature = 130°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.37-7.20 (m, 5 H, **H-1** & **2**), 5.31-5.27 (m, 1 H, **H-21a** or **21b**), 5.23-5.20 (m, 1 H, **H-21a** or **21b**), 5.06 (dd, ³J = 3.6 Hz, ⁵J = 1.2 Hz, 1 H, **H-7**), 4.96 (brd, ³J = 3.6 Hz, 1 H, **H-6**), 4.54 (ddd, ²J = 12 Hz, ³J = 4.8 Hz, ⁵J = 1.2 Hz, 1 H, **H-12** or **12'**), 4.22-4.16 (m, 1 H, **H-12** or **12'**), 3.34-3.24 (m, 1 H, **OH**), 3.11 (t, ³J = 11.6 Hz, 1 H, **H-4**), 2.27 (s, 3 H, **H-22**), 2.21-2.14 (m, 1 H, **H-16a** or **H-16b**), 2.08 (s, 3 H, **H-20**), 1.75-1.68 (m, 1 H, **H-16a** or **16b**), 1.55 (s, 3 H, **H-9** or **9'**), 1.43 (s, 3 H, **H-9** or **9'**).

Publications et Communications

Communications orales

18-24.05.2014 : 51^{ème} SECO (Semaine d'Études en Chimie Organique), Port Leucate, France.

« New one-pot access to naphthalene derivatives via cyclocarbopalladations and aryl C-H bond activation »
Jessie Jousot, Gaëlle Blond and Jean Suffert

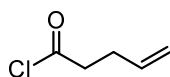
24-29.08.2014 : 55^{ème} GECO (Groupe d'Études en Chimie Organique), Samatan, France.

« One-pot Access to Polysubstituted Naphthalenes and Carbocyclic Seven-membered Rings Through Intramolecular Palladium-Catalyzed Cascade Reactions » Jessie Jousot, Sarah Blouin, Gaëlle Blond and Jean Suffert

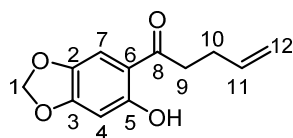
Communication par affiche

01-05.06.2014 : XVth French-American Chemical Society, Avignon, France.

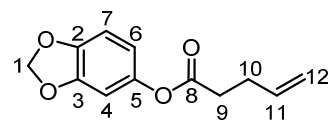
« One-pot Access to Polysubstituted Naphthalenes and Seven-membered Carbocycles Through Intramolecular Palladium-Catalyzed Cascade Reactions » Jessie Jousot, Gaëlle Blond and Jean Suffert



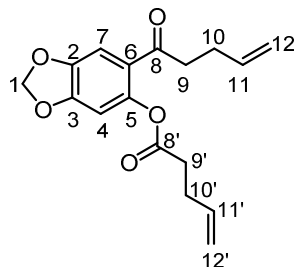
1



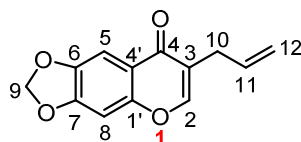
2



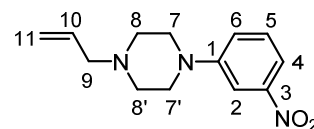
3



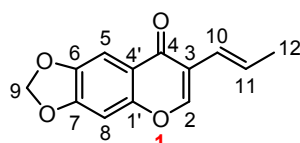
4



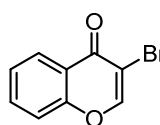
5



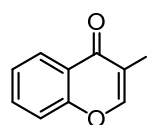
6



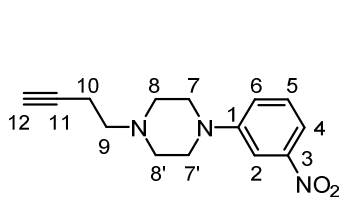
7



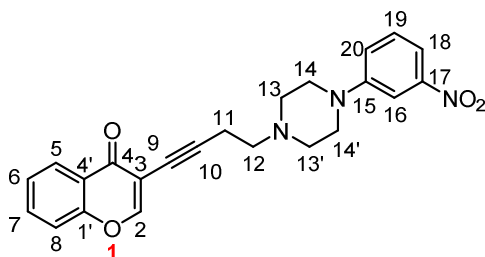
8a



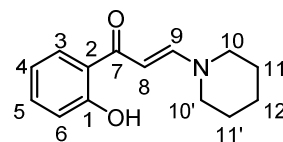
8b



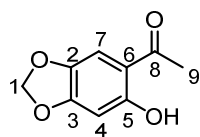
9



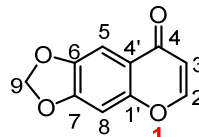
10



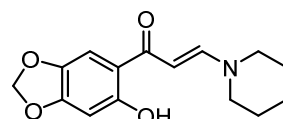
11



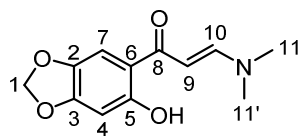
12



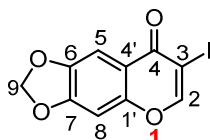
13



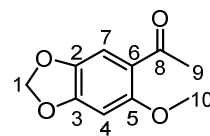
14a



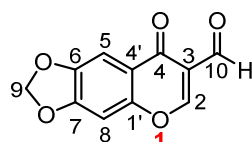
14b



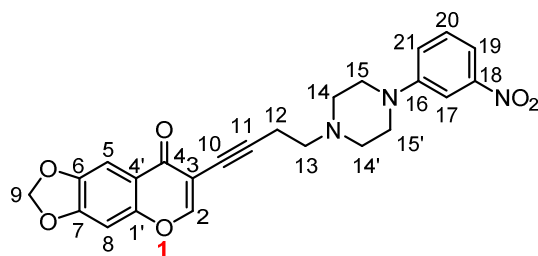
15



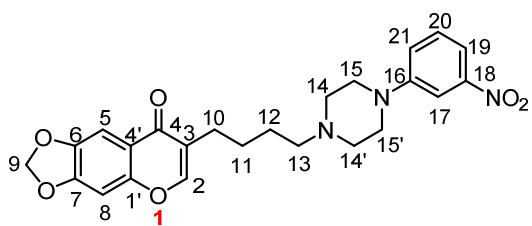
16



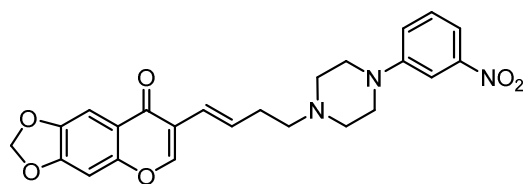
17



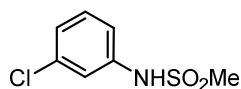
18



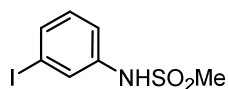
19a



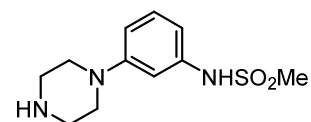
19b



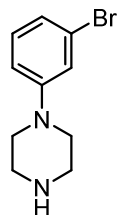
20a



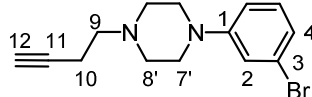
20b



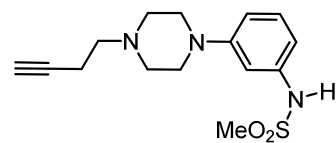
21



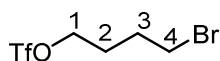
22



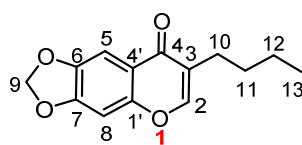
23



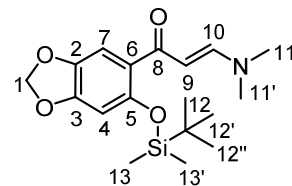
24



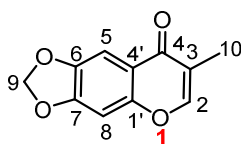
25



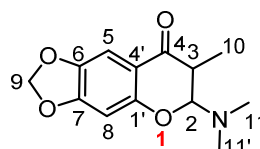
26



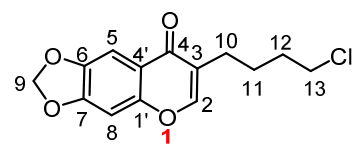
27



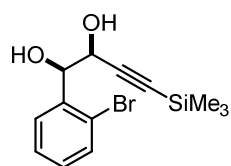
28



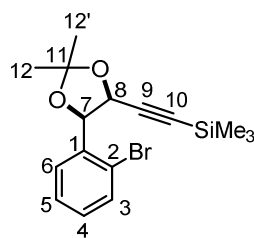
29



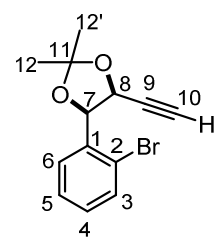
30



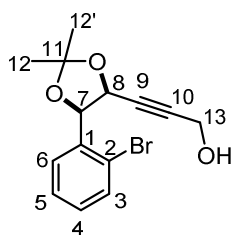
31



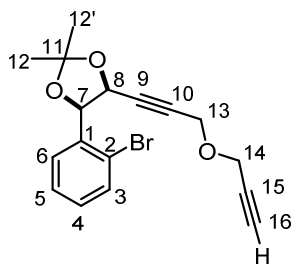
32



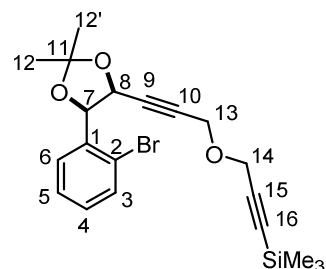
33



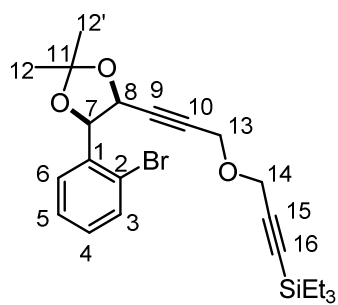
34



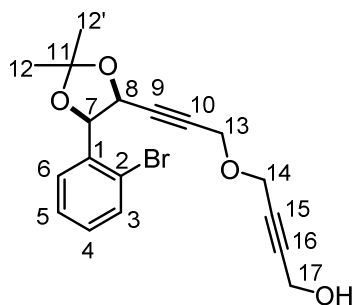
35



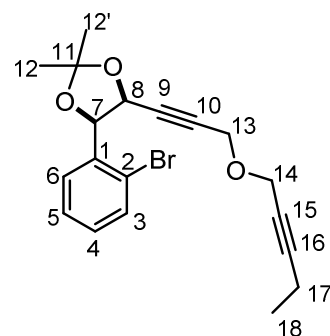
36a



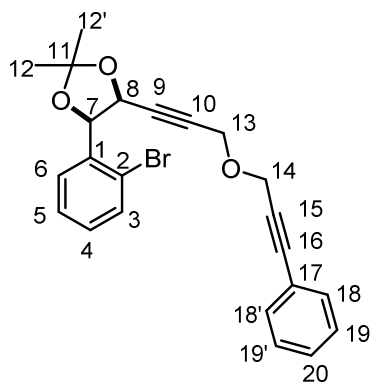
36b



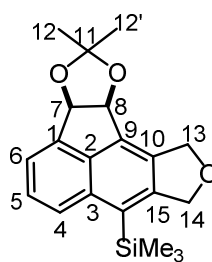
36c



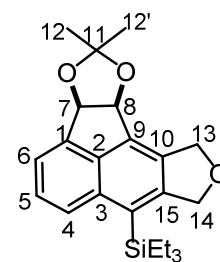
36d



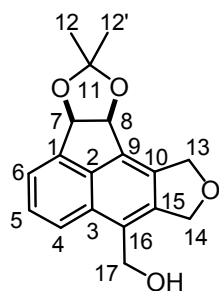
36e



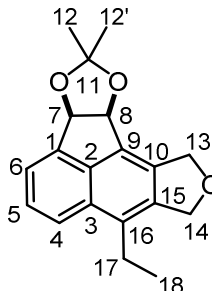
37a



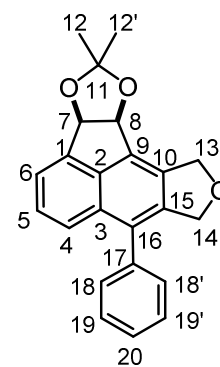
37b



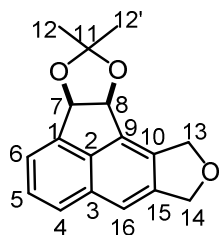
37c



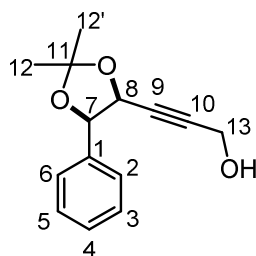
37d



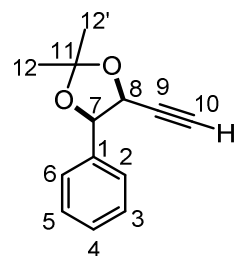
37e



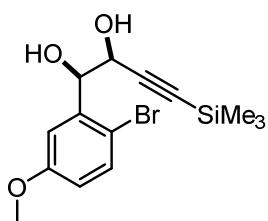
38



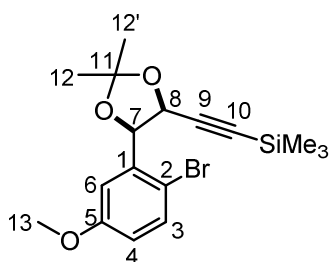
39



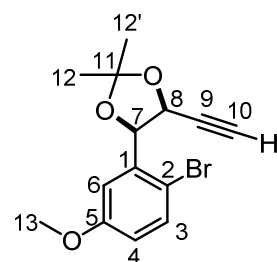
40



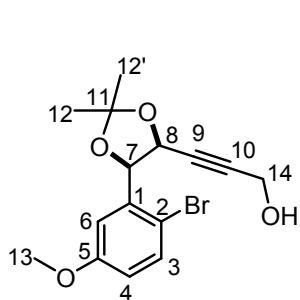
41



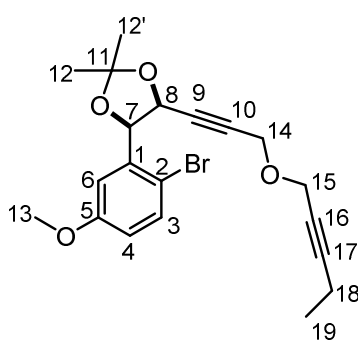
42



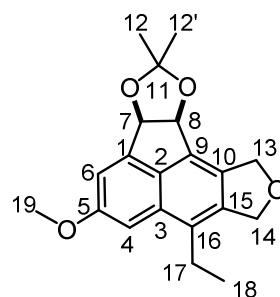
43



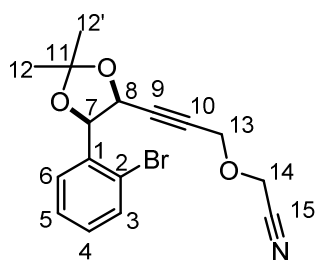
44



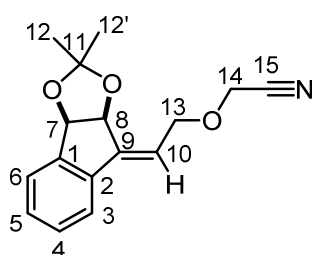
45



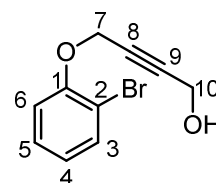
46



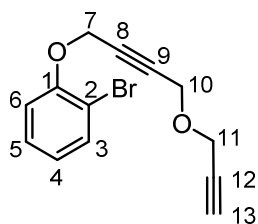
47



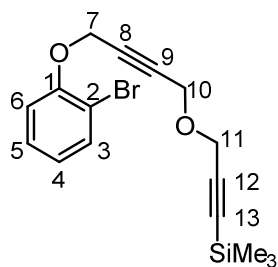
48



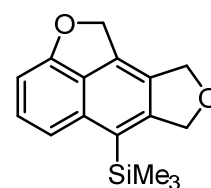
49



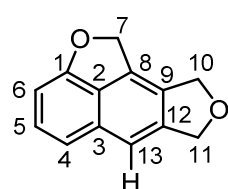
50



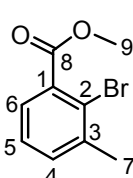
51



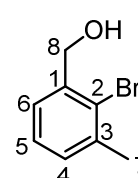
52



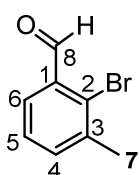
53



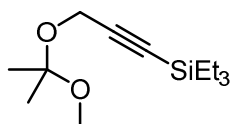
54



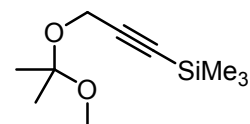
55



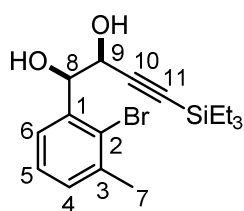
56



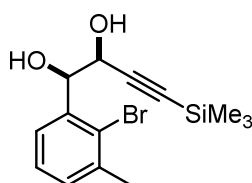
57a



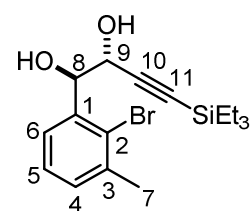
57b



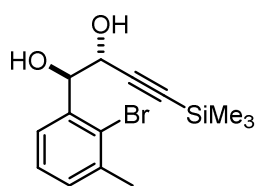
58a



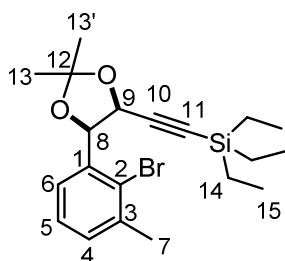
58b



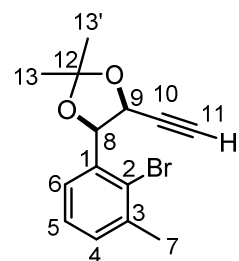
59a



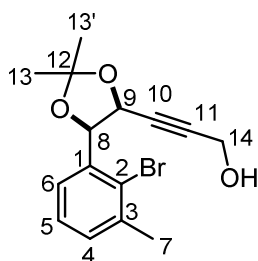
59b



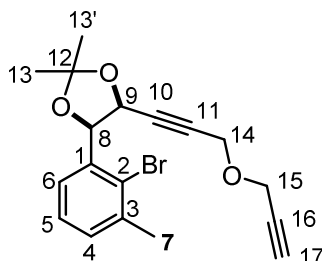
60



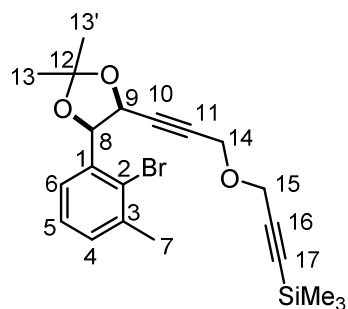
61



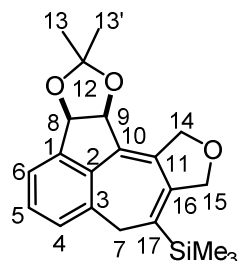
62



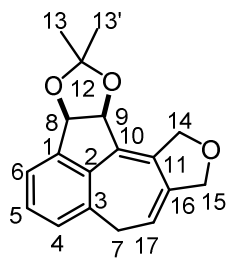
63



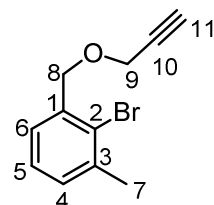
64



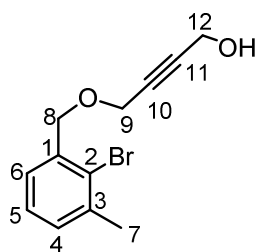
65



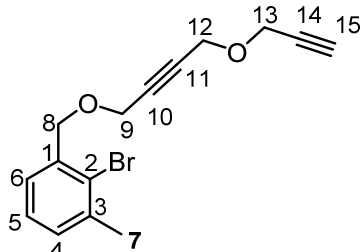
66



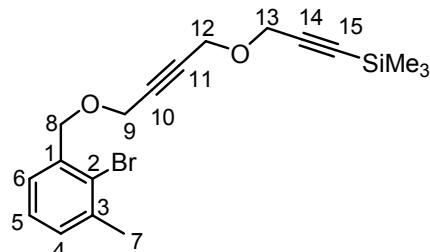
67



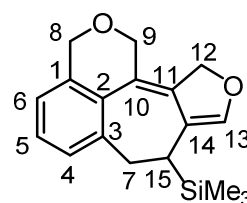
68



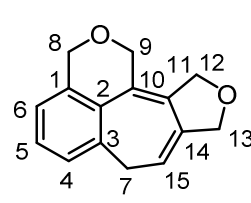
69



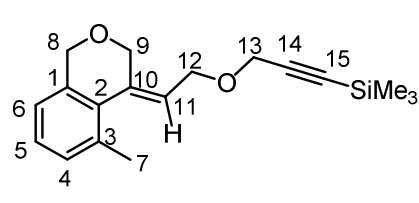
70



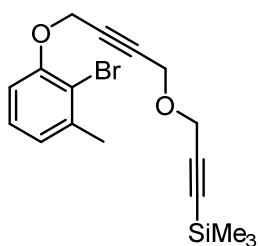
71



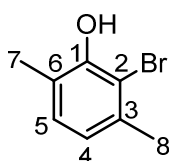
72



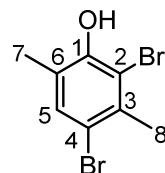
73



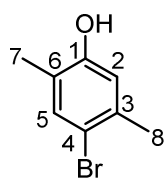
74



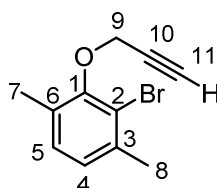
75a



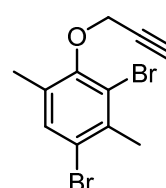
75b



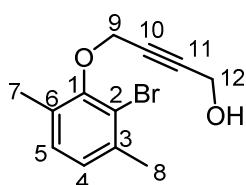
75c



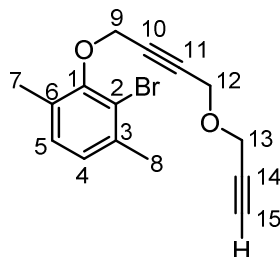
76a



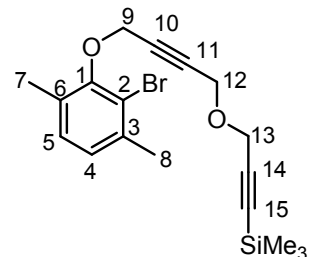
76b



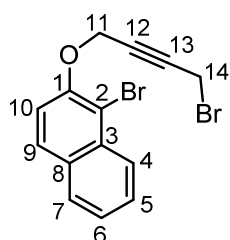
77



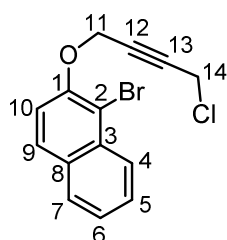
78



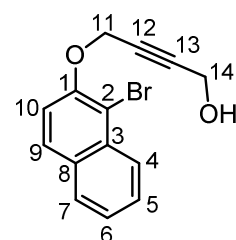
79



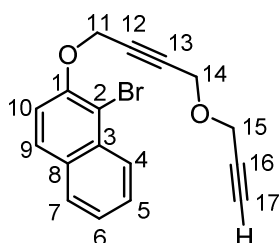
80a



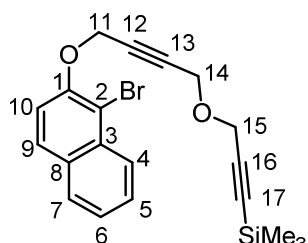
80b



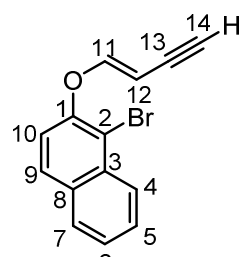
80c



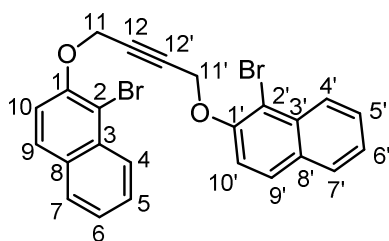
81



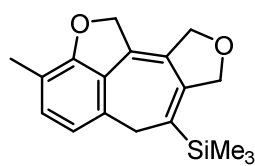
82



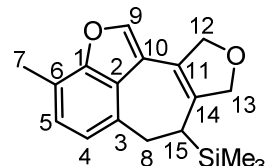
83



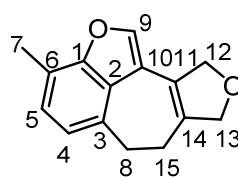
84



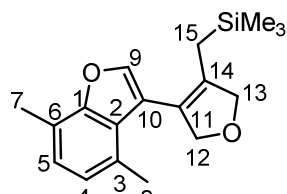
85



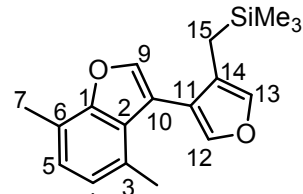
86



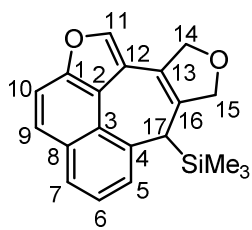
87



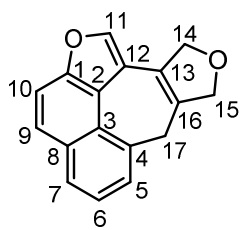
88



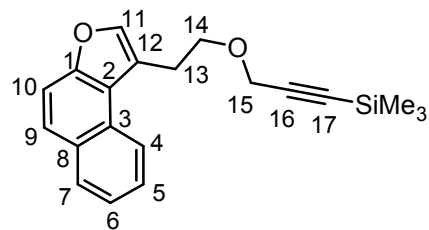
89



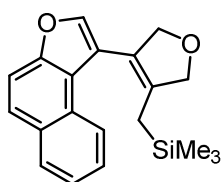
90



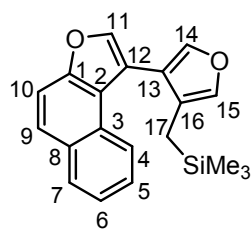
91



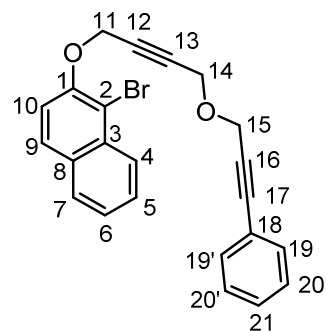
92



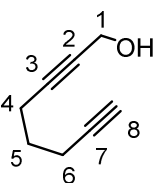
93



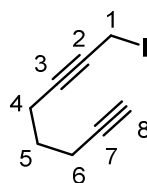
94



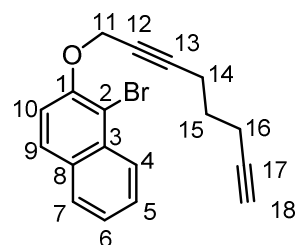
95



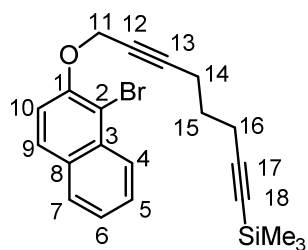
96



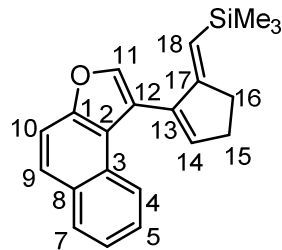
97



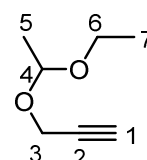
98



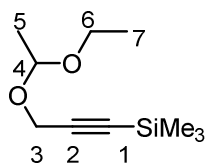
99



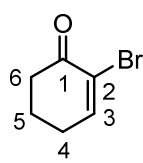
100



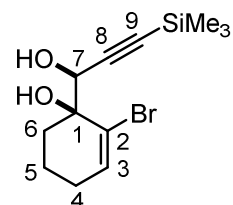
101



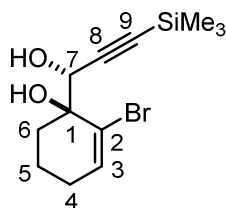
102



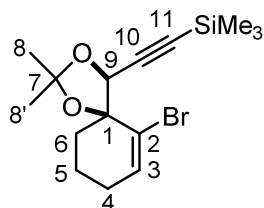
103



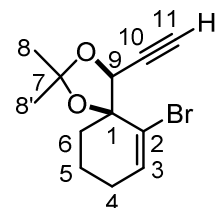
104a



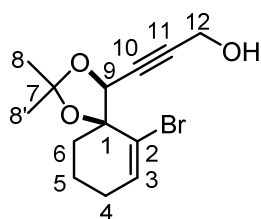
104b



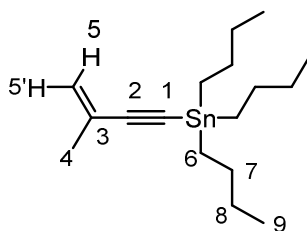
105



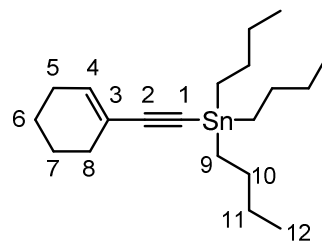
106



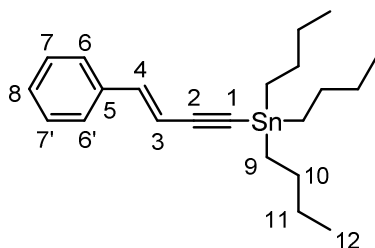
107



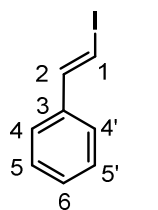
108a



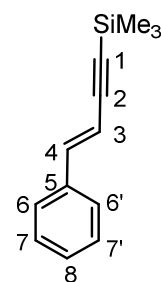
108b



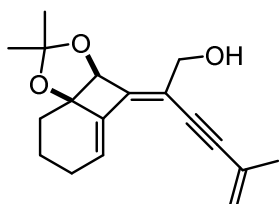
108c



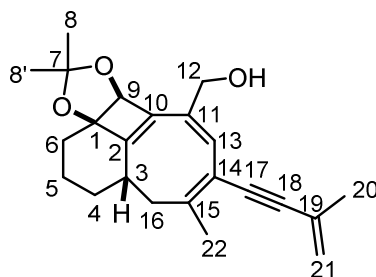
109



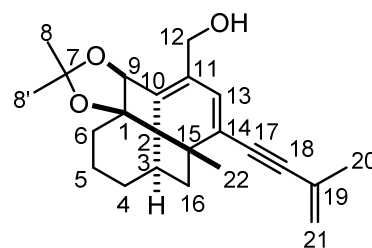
110



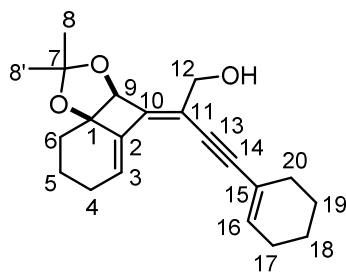
111a



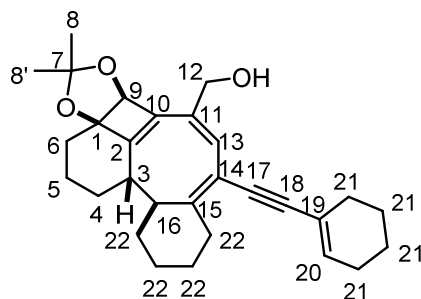
112a



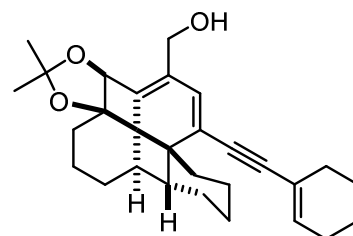
113a



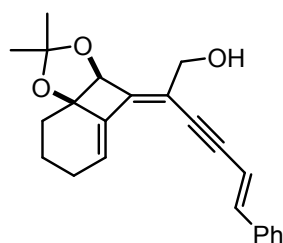
111b



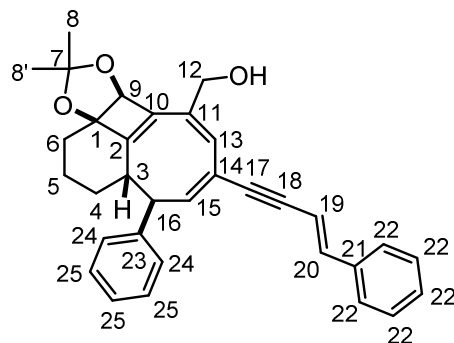
112b



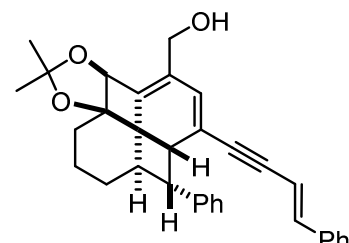
113b



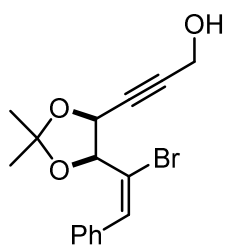
111c



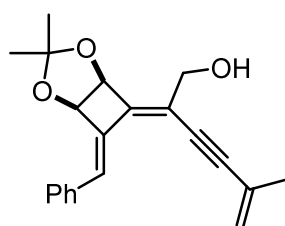
112c



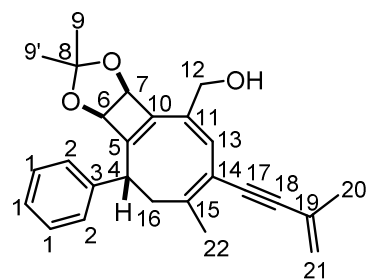
113c



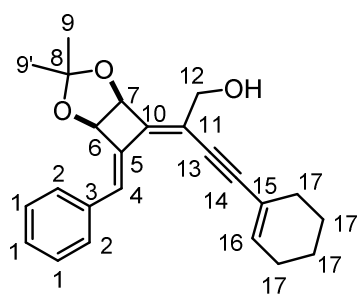
114



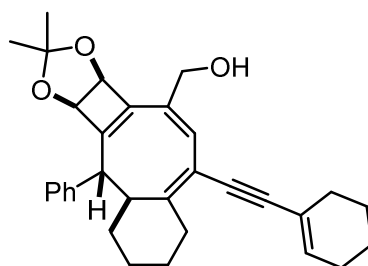
115a



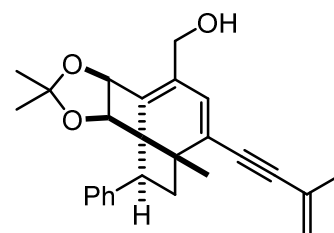
116a



115b



116b



117a

**Cascades Réactionnelles Palladocatalysées :
un outil puissant pour la synthèse de structures polycycliques
complexes et hautement fonctionnalisées**

Résumé

Ces travaux de thèse ont permis dans un premier temps, d'aborder différentes voies de synthèse d'un nouvel antipsychotique potentiel (F17464) proposé par les laboratoires Pierre Fabre. Trois stratégies basées sur des synthèses convergentes ont été initiées. La première stratégie repose sur une étape clé de métathèse croisée, la seconde sur une réaction de Sonogashira et la troisième aborde une nouvelle méthodologie d'alkylation des chromones en position 3. Ces méthodes nous ont permis d'accéder à des intermédiaires de synthèse originaux, utiles pour préparer la molécule F17464 en respectant les contraintes industrielles.

Dans un deuxième temps, différents types de molécules polycycliques complexes ont été synthétisés par cascades réactionnelles palladocatalysées. Une série de naphthalènes condensés a été préparée par réaction domino palladocatalysée issue de cyclocarbopalladations successives suivies d'une activation C(sp²)-H. Plusieurs types de cycles à sept atomes de carbone condensés ont été synthétisés en une seule étape, à partir de substrats faciles d'accès, via des cascades réactionnelles cyclocarbopalladations/activation C(sp²) ou C(sp³)-H.

Finalement, des cyclooctatriènes et des fenestradiènes ont été obtenus à partir du même substrat, en une seule étape, via des réactions en cascade débutant par une cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig suivie d'un couplage de Stille puis d'une addition d'alcynes sur une triple liaison s'achevant par des réactions d'électrocyclisations. La température est le seul paramètre réactionnel qui diffère dans la synthèse de ces deux polycycles complexes, à partir du même substrat.

Mots clés : antipsychotique, chromone, naphthalène, cycle à sept atomes de carbone, fenestradiène, cyclooctatriène, cascade réactionnelle palladocatalysée, cyclocarbopalladation

Résumé en anglais

This PhD thesis allowed us in the first part to develop different synthetic pathways to a new potential antipsychotic (F17464) invented by Pierre Fabre laboratories. Three strategies based on convergent syntheses are initiated. The key step of the first strategy is olefin cross metathesis. The second strategy rests on Sonogashira coupling and the third one involves a new methodology of chromones alkylation in position 3. These methods allowed us access to novel synthetic intermediates, useful in the preparation of the F17464 molecule by following industrial confines.

In the second part, different types of polycyclic molecules were synthesized by palladium-catalyzed cascade reactions. A set of fused naphthalenes was prepared by palladium-catalyzed domino reaction including cyclocarbopalladations followed by C(sp²)-H bond activation. Several types of fused seven-membered carbocycles were synthesized in a one-pot reaction from convenient substrates, via cascade reactions including cyclocarbopalladations followed by C(sp² or sp³)-H bond activation.

Finally, cyclooctatrienes and fenestradienes were obtained also in a one-pot reaction from the same substrate via cascade reactions involving 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation, followed by Stille coupling, alkyne addition onto a triple bond, finishing by electrocyclization reactions. Temperature is the only parameter that differs in the synthesis of the two complex polycycles starting from the same substrate.

Key-words: antipsychotic, chromone, naphthalene, seven-membered carbocycle, fenestradiene, cyclooctatriene, palladium-catalyzed cascade reactions, cyclocarbopalladation