



HAL
open science

Approche des squelettes ladderanes par photocycloaddition [2+2] multiples

Simon Guelen

► **To cite this version:**

Simon Guelen. Approche des squelettes ladderanes par photocycloaddition [2+2] multiples. Chimie organique. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066269 . tel-01445639

HAL Id: tel-01445639

<https://theses.hal.science/tel-01445639>

Submitted on 25 Jan 2017

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

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

THÈSE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité
CHIMIE ORGANIQUE

École Doctorale de Chimie Moléculaire de Paris Centre - ED 406
Institut Parisien de Chimie Moléculaire / Équipe MACO

**APPROCHE DES SQUELETTES LADDERANES PAR
PHOTOCYCLOADDITION [2+2] MULTIPLES**

Présentée par
M. Simon GUELEN

Pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Soutenance prévue le 18 Novembre 2016 devant un jury composé de :

Pr. David AITKEN	Université Paris Sud	Rapporteur
Dr. Peter DALKO	Université Paris Descartes	Rapporteur
Dr. David BERNIER	BayerCropScience	Examineur
Pr. Giovanni POLI	Université Pierre et Marie Curie	Examineur
Dr. Virginie MOURIÈS-MANSUY	Université Pierre et Marie Curie	Examineur
Pr. Louis FENSTERBANK	Université Pierre et Marie Curie	Examineur

Remerciements

Je tiens à remercier respectueusement les membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse : Mr. David Aitken, professeur à l'Université Paris Sud, Mr. Peter Dalko, directeur de recherche à l'Université Paris Descartes, Mr. David Bernier, lab leader à Bayer CropScience et Mr. Giovanni Poli, professeur à l'Université Pierre et Marie Curie. Je les remercie pour leurs commentaires très satisfaisants à mon égard et la discussion très intéressante que nous avons pu avoir lors de la soutenance qui a permis d'améliorer et d'enrichir ce manuscrit.

Je remercie le Dr. Corinne Aubert pour m'avoir accueilli au sein de l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire et m'avoir permis de travailler dans de bonnes conditions. Merci pour ton dynamisme et ta bonne humeur constante.

Je souhaite remercier tout particulièrement mes deux encadrants, le Dr. Virginie Mouriès-Mansuy et le Pr. Louis Fensterbank pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce sujet de thèse de synthèse totale dans l'équipe Méthodes et Applications en Chimie Organique. Merci de m'avoir accordé votre confiance et de m'avoir guidé et conseillé tout au long de ces trois années. J'ai beaucoup appris grâce à votre encadrement et vos exigences m'ont toujours poussé à me surpasser. Ces trois années n'ont pas été simples sur le plan de la chimie, mais je pense que nous pouvons être fiers de notre travail et de nos résultats. Merci Louis pour m'avoir communiqué ta passion pour la chimie, dans de nombreux domaines divers et variés, et pour ton humour si particulier. Merci Virginie pour ton dynamisme, ta franchise et pour m'avoir enseigné ta rigueur en chimie.

Je remercie le LabEx MiChem pour avoir financé mon projet de thèse et pour m'avoir permis de présenter mes travaux sous forme de poster ou de communication orale chaque année.

Je tiens à remercier nos partenaires pour ce projet qui ont apporté une grande richesse scientifique et une ouverture d'esprit : le Dr. François Volatron, chimiste théoricien du laboratoire de chimie théorique (LCT) de l'UPMC pour tous les calculs effectués et pour m'avoir initié à la chimie théorique. Merci François pour ta patience et ta pédagogie lors de nos après-midi de discussion sur les méthodes de calcul. Je remercie également nos collaborateurs géochimistes, les Drs. Sylvie Derenne et Arnaud Huguet, du laboratoire METIS de l'UPMC pour la description et la correction de la partie géochimie des ladderanes. Merci pour m'avoir expliqué le rôle et la découverte des bactéries Anammox, ainsi que les applications concrètes liées à notre molécule d'intérêt. Merci à Lise-Marie Chamoreau pour les nombreuses structures RX réalisées et identifiées.

J'aimerais aussi remercier les personnes qui m'ont aidé et enseigné un domaine particulier qui leur est familier : le Dr. Stéphanie Ognier du laboratoire de Chimie ParisTech pour la photochimie en

flow, le Dr. Nathalie Fisher-Durand de l'équipe ChemBio de l'IPCM pour la fluorescence, et le Dr. Véronique Peyre du laboratoire PHENIX de l'UPMC pour les micelles et la détermination de la cmc.

Je souhaite remercier toutes les personnes qui ont apporté leur contribution à mon travail, à savoir les deux stagiaires que j'ai eu la chance d'encadrer Jennifer et Ange, et Max en stage postdoctoral qui m'a bien épaulé lors de ma 3^{ème} année. Ange, tu as été mon premier stagiaire, j'espère t'avoir intéressé avec mes réactions. Merci pour ta sympathie, on s'est bien marré tous les deux, je suis sûr que tu deviendras un grand parfumeur. Jennifer, tu as montré une grande autonomie rapidement ce qui a rendu ton encadrement très agréable. Et pour finir, Max, je ne saurai comment te remercier. Tu es arrivé lors de ma 3^{ème} année, en pleine période de rush. Il fallait tout boucler et publier. Tu m'as énormément aidé pour le Synthesis et aussi pour la partie synthèse totale. Tu es un brillant chimiste. A big thanks for all you have done for me. All the best in Heidelberg and keep in touch.

Je remercie également tous les permanents de l'équipe MACO pour leur accueil et leur critique positive en séminaire. Merci à Mumu pour ton accessibilité, ta présence en soirée et ton grain de folie, Marine pour ta communication par l'humour et pour ton réconfort, Marion pour ta rigueur et ton encouragement lors de la préparation de la soutenance, Cyril pour tes remarques pertinentes et les discussions intéressantes en séminaire, Marc pour ton pragmatisme et tes coups de gueule nécessaires, Etienne pour ton humour particulier et pour les fins de soirées au BDA, et Gilles pour ta sympathie, ton accessibilité et ta socca pour mon pot de thèse.

Je tiens à remercier le personnel technique et administratif qui m'a beaucoup aidé lors de ces trois années. Merci à Omar pour toutes les masses effectuées dans un temps record, pour m'avoir formé sur ta « bécane » pour pouvoir faire mes propres HRMS et celles de mon équipe, et pour ta sympathie naturelle. Merci aussi aux deux filles RMNistes Aurélie et Claire pour leur sympathie et leur aide. Merci aux secrétaires Patricia, Sylvie, Sylvie, Florence, Patricia et Dominique pour leur aide dans les commandes de solvants, matériels, de réservation de train pour les congrès... Merci à Atika pour ta gentillesse et la gestion du LabEx Michem. Merci à Irène pour la gestion de l'ED et du dossier administratif de la soutenance. Merci à Bruno pour avoir réglé pas mal de problèmes informatiques.

Je souhaite aussi remercier nos équipes voisines, ex collègues du même étage au bâtiment F, à savoir les ROCS et les GOBS, pour leur collaboration pour le partage du matériel et tous les pots partagés. Je remercie particulièrement Julie pour sa gentillesse et son dynamisme, Giovanni pour sa gentillesse et son fameux « I really enjoyed it » en séminaire culture chem, et Alejandro pour sa sympathie.

Je remercie également le personnel de l'Université Paris Descartes qui m'a encadré et accueilli chaleureusement lors de ma mission enseignement. Merci à Karine, Nathalie, Delfine, Affouchata et Abdel. Ce fut très agréable de travailler à vos côtés.

Je tiens maintenant à remercier grandement mes semblables, mes collègues doctorants et post-doctorants sans qui ces trois années n'auraient pas été aussi folles, ceux qui savent aussi bien remonter le moral que faire la fête jusqu'au bout de la nuit, et partager des moments inédits.

Pour commencer, je souhaite remercier les doctorants de «4^{ème}» année, prêts à soutenir quand je suis arrivé. Merci à Sandriiiiiine pour ton accueil chaleureux, Alex pour tes nombreuses blagues, et Marion pour ton accueil et ta passation dans le labo 223 et bureau 225. Vos soutenance et pots de thèse m'ont mis dans le bain dès le début. Merci aux 3^{èmes} années qui ont su nous intégrer très rapidement dans le groupe. Merci à Elise (ou plutôt Elizzzeeee) pour ton sourire, la découverte des bars de Mouffetard à la recherche du meilleur mojito, les nombreuses soirées bars, le repas de Noël folklorique, tes critiques sur tout et n'importe quoi, et notre weekend trop cool à Montpellier. Merci à Cédric (alias Dwic Dwic) pour nous avoir intégré à ton groupe de potes au début de notre thèse, pour toutes les soirées où tu n'as pas toujours fini de très belle manière (cf le Student Bar et le soir de ta soutenance après les shoots au piment du St-Hilaire), ton séminaire en jogging et ton soutien pour le PSG. Merci à Vincent (alias Bartichon, Bartichou ou Bartichounet pour les intimes) pour ta sympathie et tes racines Iseroise, meilleur département de France. J'espère que le retour aux sources te fait un grand bien. Merci à Laetitia (ou Latatia) pour ton sourire, ta bonne humeur, ta présence assidue aux soirées dansantes et ta motivation incroyable pour danser sur « Timber » et autres. Dans la foulée, je tiens à remercier Coralie (alias Coco) pour ton rire incroyable, ta persévérance au labo, ta gentillesse et ta présence aux soirées. Merci à notre Taillandaise internationale Avassaya pour ta sympathie naturelle, ton célèbre « Ahhh D'accoooooord », ta naïveté et ta belle intégration parmi nous. Merci à notre postdoc Nantais préféré, le Dr Vincent. Chanteur imitateur danseur mais surtout grand chimiste, merci pour ton aide, ta grande disponibilité et ta gentillesse. Je suis sûr que tu vas intégrer le CNRS très rapidement et que tu deviendras un très grand chercheur. Merci au Dr Bashkar pour ton humour et tes blagues sur Whats app. Merci aux anciens ROCS et GOBS Elise et Dmitri pour votre sympathie et votre bonne humeur quotidienne.

Je remercie chaleureusement les doctorants de mon année avec qui j'ai eu la chance de passer ces trois années. Merci à notre collègue ROCS Valentin pour sa sympathie et sa disponibilité. On s'est bien marré à la SECO en étant collocataires de chambre du bungalow. Merci à notre Martiniquais le plus rapide du monde Ludwig (alias Lud) pour ton humour, ta sympathie et ton légendaire punch. Merci à Jérémy (alias Djédjé) pour ta tchatche et ta bonne humeur. Je n'oublierai pas les indénombrables discussions autour de ta sexualité au RU et la semaine stylée à la SECO. Merci pour le weekend sympa de « bitchage » à Montpellier. Merci au plus beau gosse Irlandais, au best lad ever, Brendan (alias Brendy ou Vieux Mec). C'est avec toi que j'ai sympathisé en premier en arrivant en thèse et le feeling est passé très vite. On a eu tellement de souvenirs ensemble en 3 ans : Les feux d'artifices de la Tour Eiffel, notre équipe de foot Septentrion, le futsal, la semaine de camping avec les

parties de pétanque, les bars, sorties sur les quais, le match au Parc des Princes... Merci pour ces excellents souvenirs et j'espère qu'il y en aura plein d'autres en France et en Irlande.

Je souhaite remercier les doctorants des années inférieures, pas encore mais bientôt docteurs eux aussi. Merci au nouveau respo solvants Caleb pour ne pas avoir « fait son Caleb » à ma soirée de thèse (départ 00h30 du jamais vu). Merci à Thomas pour ta rigueur sur la gestion de la verrerie, pour ton aide en informatique et gateaux en pots de thèse. Merci à Fabrizio (alias Fabrice Medic) pour ton style à l'Italienne (« écoute », « noué ») et pour nous avoir fait découvrir l'excellente pizzeria à Etienne Marcel. Merci au Nantais Christophe (alias Chrichri) pour ta franchise, ta spontanéité, et le Chouchen. Il aura fallu du temps pour te convaincre à venir aux soirées sans que tu « fasses une Chrichri » (dire qu'on vient et se démotiver au dernier moment) mais tu t'es bien amélioré avec le temps, comme un grand vin en fait. Un grand merci à l'unique fille de cette génération Laura (alias Lolo). Merci pour les nombreux moments forts agréables passés ensemble, les fins de soirées au St-Hilaire, les bars à vins (même si tu n'aimes que la piquette), les pots de thèse, les bars jusqu'au bout de la nuit même si parfois je n'arrivais pas à me lever pour prendre mon train le lendemain. Tu es vite devenue une grande confidente et amie pour moi, et je sais que tu le resteras et qu'on aura toujours pleins de choses à se raconter. Tu es une fille au top et tu as trop géré pour l'organisation de ma thèse, merci et ne change pas. Je remercie aussi les plus jeunes Laura H et Zhonghua pour leur sympathie, Merci à Anthony (alias le 1^{er} et vrai Vieux Mec) pour les bons moments passés ensemble autour d'un, de deux, de trois verres. Sudiste donc amateur de Ricard, on s'est tout de suite bien entendu sur les apéros du vendredi soir. Je retiendrai nos longues discussions de fins de soirées notamment tes capacités à te vanter sur ton niveau à la pétanque sans jamais oser nous affronter (vieuxxx mec). Merci pour ton aide lors de l'organisation de mon pot de thèse. Merci aux petits derniers arrivés et collègues de bureau Yé et Thibault. J'espère que vos années de thèse seront aussi enrichissantes que les nôtres.

Je tiens à remercier tout particulièrement mes nombreux collègues du bureau 223 et du labo 225 qui m'ont supporté au quotidien. Merci aux personnes qui ont travaillé avec moi comme mentionné précédemment, à savoir Jennifer, Ange et Max. Merci à Delphine, stagiaire M2 qui nous as supporté pendant 6 mois, même si ça n'a pas du être facile tous les jours. Un grand merci aux personnes des ROCS qui ont bien égayé notre labo et bureau. Merci à Fadila (ou Fafa) pour ton extrême gentillesse et ta disponibilité. On s'est bien marré avec tes indénombrables colonnes qui n'en finissaient jamais mais elles ne t'ont jamais découragée. Merci beaucoup d'être venu à ma soutenance de thèse et de t'être déplacée d'Algérie. Merci à Daria, l'italienne la plus souriante et gentille du monde. Merci pour cette année passée ensemble, pour ta simplicité, ta bonne humeur, et ta présence à chaque sortie que nous avons fait (tu es même devenue la mascotte des MACO !). *Grazie mille* pour être venu à ma soutenance, ta présence en dit long sur ta personnalité et sur notre grande amitié. Merci également au petit dernier des ROCS a avoir partagé le bureau 223 avec moi, à savoir Fares (alias

Foufoune). T'es la personne que je préfère embêter. Comme on dit, qui aime bien chatie bien, avec toi, l'expression colle à merveille. Merci pour ton extrême gentillesse, ton aide, les apéros du vendredi partagés ensemble ou encore ta place de co-DJ lors des pots de thèse. J'aurais aimé partagé un bureau commun plus longtemps avec toi, car tu es une personne très agréable au quotidien, et t'es vite devenu un bon pote. Revenons à l'équipe MACO de ce bureau et labo, il me reste deux personnes à remercier chaleureusement. Merci à Quentin (alias Magle ou grosse TATA), petit stagiaire M2, pour avoir partagé 6 mois le même bureau et labo. Avec toi, le feeling est passé tout de suite, si bien qu'après moins d'une semaine, on commençait à s'insulter par SMS. On est tout à fait différents mais j'ai su très vite qu'on allait devenir de bons potes. Le seul truc, c'est que tu ne t'arrêtes jamais de parler, donc je ne peux (et veux) pas tout écouter, mais t'as l'habitude. Merci pour avoir bien dynamiser le labo à un moment où on avait un petit coup de mou. Tu n'es resté que 6 mois mais j'ai l'impression de te connaître depuis des années. Merci surtout les souvenirs de footings du lundi soir à parler de tout et n'importe quoi, surtout des Pepitas et Pablito, des soirées pizzas Five et apéros karaoké chez moi du vendredi soir, des soirées bars avec l'équipe et des sorties théâtres et musées (T'es chami Magle !). Pour finir, un immense merci à la seule personne qui m'a supporté au labo pendant cette thèse, mon mentor quand je suis arrivé, ma meilleure ennemie au labo (comme tu l'a si bien dit), mais surtout ma confidente et amie, Frida (alias Frifri, FriFri, Fridou ou Nzul). Mes deux premières années n'auraient pas été les mêmes sans toi. Merci pour m'avoir initié au labo (IR, Masse, UV, et j'en passe), pour avoir supporté ma superbe playlist (à base de Johnny, Goldman, Bruel...) et mes blagues de haut niveau. C'est vrai qu'on ne s'est jamais ennuyé entre engueulades (dues notamment à ton humeur du matin couplé à mes blagues) mais je retiendrai surtout les énormes rigolades (au labo, en bar, avec Fafa, Quentin...). On a passé pas mal de temps à faire des tâches extra-thèse (serpillère après inondation, secrétariat, baby-sitting) ce qui nous a bien soudés. On était sur la même longueur d'onde pour s'ambiancer avec la musique à fond au labo, pour nos séances de critiques sur tout et n'importe quoi et pour les sorties du labo en fondant ensemble le fameux COSSA (Comité d'Organisation des Sorties, Soirées et Activités du labo). On s'est bien marré avec ça mais toutes ces sorties extraprofessionnelles (Disney, Laser Game, de nombreux bars dont le St Hilaire moult fois avec le fameux brownie d'anniversaire) n'ont fait qu'acroître notre amitié qui perdure et perdurera longtemps.

Et parce que ces trois ans de thèse n'auraient pas été les mêmes sans mes proches sur qui je peux toujours compter, je souhaite remercier grandement mes amis. Merci aux potes de Paris rencontrés en dehors de la thèse. Merci à Alexis et Alexandra pour votre sympathie, tous nos apéros en bars ou posés chez l'un d'entre nous à nous raconter nos histoires de thèse, et les souvenirs des St Patrick. Merci aux potos de l'équipe de foot Septentrion : Mous, Pierre, Max, Flo, Brendan, Jouve, Brice, Gio, Clem, Romain, Loic, Nico, Eliot et Ulysse. Ca a été un honneur pour moi d'être le coach et de jouer à vos cotés toujours dans une très bonne ambiance. Je me suis vraiment éclaté et c'est dur de vous laisser maintenant, mais comme dirait Mous « Septentrion for life ». Je remercie également la

team Champo, mes amis de prépa à Grenoble. Les années prépa sont loins derrière nous maintenant mais notre amitié n'a pas changé. Merci aux bobos parisiens Jean et Vincent pour nos petites soirées dans le 10^{ème}, et nos discussions business. Merci Jeanot d'être venu au bar le soir de ma soutenance. Merci aux plus provinciaux Elie et Benoit (ex-colloc) pour nos weekend bières ces trois dernières années. Ca a toujours été des supers souvenirs et j'espère qu'il y en aura d'autres. Bruxelles, Lille, Dusseldorf, what else ? Merci à mon champion Ben pour la soirée fondue chez toi et les soirées parisiennes à finir au Beer Pong Bar en pleine semaine. Je tiens à remercier également mes Lyonnais préférés, rencontrés chez Bayer lors de mon stage de fin d'études. Merci à Amandine, Anthony, Stéphanie (alias Soss) et Jordan. Depuis mon passage à Lyon, notre amitié n'a fait qu'augmenter avec tous nos weekends biens sympas qu'on a fait à Paris, Parcieux, Lyon. Merci d'être venus à ma soutenance de thèse, on s'est bien éclatés en soirée. La prochaine fois sera sûrement à Beaurepaire et pleins d'autres souvenirs arriveront à Lyon aussi. Je souhaite aussi remercier tous mes amis de Montpellier, parce que trois ans en école d'ingénieur ça crée énormément de liens. Merci au Mauricien Rishen pour ta bonne humeur, ton réconfort et ta motivation inépuisable pour sortir. Merci à Flo pour ton assiduité au foot, ton humour moisi et ta classe de bobo parisien. Merci à Mehdi (alias Mehdo) pour m'avoir fait découvrir des endroits de Paris inconnus et pour tous tes plans farfelus de sorties. Merci à Anne-So et Gio pour les bons moments passés ensemble, des picnics à jouer à Pokemon Go puis à la compet de Molky, des soirées apérol spritz chez vous ou à jouer au baby au Train. Merci à Gio, partenaire de foot depuis plusieurs années, pour tous les souvenirs stylés de foot à 7 et futsal. Je remercie tout particulièrement mon groupe d'amis très poches avec qui chaque weekend n'est que pure bonheur. Merci à ma compatriote parisienne Tati (alias Tato ou Tati galette) pour avoir été présente au quotidien pendant ces trois années. Merci pour ta bonne humeur, ta « perditude » et ton coté camionneuse. Je me souviendrai longtemps de ces 10 heures de bus et bateau aller et retour pour aller à Londres sur un long weekend mais aussi tous les nombreux cinés, théâtres, restos et bars qu'on a fait ensemble sur la capitale. Merci aussi d'être venu au Parc avec moi supporter Zlatan. Merci à Marion (alias Marioun's) pour m'avoir fait découvrir Frankfort à travers une Escape Game et de gigantesques spas et brunch. Merci pour ta réelle motivation et envie pour se voir au maximum même dans les quatres coins d'Europe. Merci au Québécois Thomas (alias Catil) pour ta présence à chaque Nouvel An et ta volonté de nous voir à chaque fois que tu rentres en France. Merci au suddiste Juju (alias Negger) pour ta folie et ta sympathie. Partenaire des apéros vodka get, à chaque fois qu'on se voit, c'est comme si on s'était quittés la veille. Gros souvenir de la fèria de Dax qui était fort sympathique. Merci à AG² Agathe et Aymeric pour votre gentillesse et les bons moments passés ensemble. On se reverra encore plus souvent à Lyon. Aymeric, reste le grand ardéchois fufou. Je me rappellerai longtemps de l'échange du saucisson volant à Bâle. Merci à mon partenaire nord Irlandais Rouffy (ce n'est pas un alias, je ne connais presque plus ton prénom :p) pour ta folie, ta connerie et ton coté pseudo hipster pour cacher ta vraie personnalité de beauf. Merci pour m'avoir fait découvrir Barcelone et pour me faire rêver en soirée, mais essaie de parler « moins fort ! ». Merci à Romain

(alias KM ou vieille molle) pour ta molesse, ton immense disponibilité et gentillesse envers tes amis. Même si tu parles bizarrement, t'es gavé ftylé et c'est toujours un plaisir de faire un foot ensemble, d'aller au théâtre, manger une diligence de desserts au Buffalo, ou de résoudre des énigmes dans une escape game. J'aurais aimé rester un peu plus longtemps sur Paris pour profiter ensemble, mais je sais qu'on se reverra très souvent en weekend et que ce sera toujours trop cool.

Pour finir, parce que je ne serais rien sans les personnes qui me sont les plus chères, je tiens à remercier ma famille. Je remercie tous mes fantastiques oncles, tantes et couz coté Guelen pour leur soutien et les mots d'encouragements très réconfortant avant ma soutenance. Merci pour toutes les réunions famille plus folles les unes des autres, notamment à Noël. Un merci particulier à ma cousine adorée Elsa qui était présente le jour de ma soutenance pour cette superbe journée. Je remercie grandement Mart et Christ pour leur réconfort, leur aide, leur excellente tapenade... Grosse pensée pour vous le jour de ma soutenance parce que vous n'avez pas pu venir. On se refera le film de la journée ensemble. Je souhaite remercier tout particulièrement la fille qui ne m'a plus quitté après avoir travaillé dans notre équipe, celle qui j'aurais pu citer dans toutes les catégories précédentes, Tiffany. Merci pour me combler de bonheur au quotidien par ton large sourire et ton charme naturel. Merci pour m'avoir supporté et remonté le moral pendant la rédaction et les journées difficiles. Les weekends d'évasion à Bordeaux, Strasbourg, Sables d'Olonne, Budapest et Séville n'ont été que meilleurs les uns des autres et j'ai hâte d'en faire tout plein d'autres. La vie à Paris était super, celle à Lyon sera parfaite. Je remercie mes frères Maxime (alias Mazo) et Pierre (alias Perron) et leurs copines Sophie et Noélie pour leur soutien, leur disponibilité, et le cocktail explosif qu'on forme à chaque fois qu'on est ensemble. Ces trois années tous ensemble à Paris ont été cool, et j'en garderai beaucoup de souvenirs ensemble. Dommage que vous n'avez pas pu venir à ma soutenance Mazo et Sophie, on fêtera ça plus tard. Je suis sûr que le Pérou devait être fabuleux. Merci Perron et Noélie d'être venu m'aider et me supporter le jour de ma soutenance. Merci Perron pour les ladderanes en forme de chou, finalement faciles à synthétiser comme ça. Pour finir, je tiens à remercier infiniment mes parents pour leur immense réconfort, soutien et disponibilité. Merci Mum & Zeun pour être toujours présents quand j'ai besoin de vous, pour m'aider dans toutes les taches de la vie. Merci d'avoir toujours cru en moi tant sur mes compétences personnelles que professionnelles. Vous êtes de vrais modèles pour moi parce que vous nous offrez tout ce dont on a besoin de manière naturelle avec tout votre amour. Zeun, j'admire ton humilité concernant ton poste et ta facilité à te deconnecter du travail. Merci pour te rendre toujours disponible et assurer le meilleur pour nous, et de nous avoir inclusé ton excellente vision de la vie. Man, j'éprouve une profonde admiration pour toi car tu as consacré ta vie en tant que mère au foyer pour élever tes enfants, sans chercher autre chose que notre bonheur. Je t'en suis extrêmement reconnaissant aujourd'hui et tu peux être fière du résultat. Merci du fonce du coeur à vous deux, je vous aime.

Liste des abréviations

3,4-bpe	1-(3-pyridyl)-2-(4-pyridyl)éthylène (<i>E</i>)
4,4'-bpe	1,2-bis(4-pyridyl)éthylène (<i>E</i>)
4-Cl-sbz	4-chlorostilbazole
AcOMs	Acétylméthanesulfonate
Anammox	Oxydation anaérobie de l'ammonium
ANITAMOX	Nitration aérobie couplée à l'oxydation anaérobie de l'ammonium
Bn	Benzyle
BV	Baeyer-Villiger
CIS	Croisement intersystème
CMC	Concentration micellaire critique
CBs	Cucurbituriles
CD	Cyclodextrine
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de densité
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMP	Périodinane de Dess-Martin
DNPH	2,4-dinitrophénylhydrazine
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

E_T	Energie de l'état triplet
FEP	Éthylène propylène fluoré
h	heure
HDTCI	Chlorure d'héxadécyltriméthylammonium
HH	« head to head », tête à tête
HP	Haute pression
HT	« head to tail » tête à queue
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBX	Acide 2-iodobenzoïque
IR	Infrarouge
$\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})$	[4,4'-Bis(tert-butyl)-2,2'-bipyridine]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorométhyl)-2-pyridinyl]phényl]iridium
$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	Iridium tris 2-phénylpyridine
KDC	Dodécanoate de potassium
LP	Basse pression
<i>m</i> CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
m.p.	melting point
MP	Moyenne pression
Ms	Mésylate
NMO	N-Méthylmorpholine N-oxyde
OMZs	Zones à minimum d'oxygène
PMP	Paraméthoxyphényle
<i>p</i> TsCl	Chlorure de 4-toluènesulfonyle

<i>p</i> TsOH	Acide paratoluène sulfonique
<i>rctt</i>	Régio <i>cis trans trans</i>
R _f	Rapport frontal
Ru(bpm) ₃	Ruthénium tris bipyrimidine
Ru(bpy) ₃	Ruthénium tris bipyridine
RX	Rayons X
SCE	Électrode au calomel saturé
SDS	Dodécylsulfate de sodium
TBS	Tertbutyldiméthylsilyl
TMS-diazométhane	Triméthylsilyl diazométhane
TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
TPAP	Perruthénate de tétrapropylammonium

Tables des matières

Rermerciements	29
Liste des abréviations	11
Table des matières	14
Introduction Générale	21

Chapitre 1 : Étude bibliographique sur les ladderanes : découverte en milieu naturel, rôle et synthèse

Introduction	29
I. Découverte des ladderanes	29
I. A. Découverte du processus anammox	29
I. B. Découverte de ladderanes dans des milieux naturels	31
I. B. a) Bactérie anammox en milieu anaérobie.....	31
I. B. b) Place et rôle des ladderanes.....	32
I. B. c) Biosynthèse	33
I. C. Le processus anammox dans le cycle de l'azote marin.....	34
I. C. a) Nitrification	34
I. C. b) Dénitrification	35
I. C. c) Anammox	35
II. Synthèse des ladderanes	35
II. A. Réactions d'oligomérisations.....	36
II. B. Synthèse multi étapes.....	37
II. B. a) Préparation du [2]-ladderane.....	37
II. B. b) Préparation du [3]-ladderane.....	38
II. B. c) Préparation du [4]-ladderane.....	39
II. B. d) Préparation du [n]-ladderane.....	40

II. B. e) Préparation du [5]-ladderane : Synthèse de l'acide pentacycloanammoxique	41
Conclusion	45

Chapitre 2 : Étude bibliographique sur la photocycloaddition [2+2]

Introduction	49
I. Principe de la photochimie	51
I. A. Conditions expérimentales	53
I. A. a) Solvants	53
I. A. b) Température	53
I. A. c) Filtre	54
I. A. d) Domaine d'émission	54
II. Réaction de photocycloaddition [2+2]	55
II. A. Etat solide	55
II. A. a) Postulat topochimique.....	55
II. A. b) Interactions phényle - perfluorophényle	58
II. A. c) Utilisation d'une plateforme non covalente	60
II. A. c) 1) Liaison hydrogène	60
II. A. c) 2) Liaisons par métaux.....	66
II. B. En solution	68
II. B. a) Utilisation d'une plateforme rigide covalente	68
II. B. a) 1) Ethers couronnes	68
II. B. a) 2) [2.2]paracyclophane	68
II. B. b) Catalyse cuivre (I).....	76
II. B. c) Photoredox	79
II. B. c) 1) Intermédiaires radical cation	81
II. B. c) 2) Intermédiaire radical anion	83
II. B. d) Photosensibilisation	84
II. B. d) 1) Principe.....	85

II. B. d) 2) Transfert d'énergie par catalyseur photoredox.....	87
Conclusion	90

Chapitre 3 : Synthèse de composés polyéniques soufrés et étude de la photocycloaddition [2+2]. Résultats et discussion

Introduction	93
I. Plateforme envisagée.....	93
II. Modélisation.....	94
II. A. Prérequis sur les méthodes de calculs.....	94
II. A. a) Hartree-Fock	94
II. A. a) 1) La méthode semi-empirique.....	95
II. A. a) 2) Les bases d'orbitales	96
II. A. a) 3) Les méthodes post Hartree-Fock.....	97
II. A. b) DFT.....	98
II. B. Système de Hopf.....	98
II. C. Ladderanes non substitués	99
II. D. Plateforme phénylesulfone et phénylesulfure	101
III. Synthèse du système phénylesulfone triène.....	102
III. A. Analyse rétrosynthétique : 1 ^{ère} approche	102
III. B. Préparation du bis-sulfinyle benzène stanylé 114	103
III. B. a) Synthèse du diméthyl 1,2-disulfinate de benzène 115	103
III. B. b) Echec de la préparation du bis-sulfinyle benzène stanylé 114	104
III. B. c) Bilan de la première approche rétrosynthétique	105
III. C. Analyse rétrosynthétique : 2 ^{nde} approche.....	106
III. D. Préparation du système phénylesulfone triène ester 113	106
III. D. a) Synthèse du système phénylesulfure monoène 122	107
III. D. b) Synthèse du système phénylesulfure diène 124	108
III. D. c) Synthèse du système phénylesulfone triène 113	108
IV. Analyse des structures par diffraction RX.....	109

V.	Irradiation directe en solution	112
	V. A. Analyse UV des systèmes synthétisés.....	112
	V. B. Irradiation du système phénylsulfure monoène 122	113
	V. C. Irradiation du phénylsulfure diène 124	116
	V. D. Irradiation du phénylsulfure triène 125	118
	V. E. Irradiation du phénylsulfone triène 113	121
	V. F. Reproductibilité des travaux de Hopf - Test d'efficacité du système d'irradiation	123
	V. F. a) Synthèse du système paracyclophane triénique.....	123
	V. F. b) Irradiation des systèmes paracyclophanes polyéniques.....	124
	V. F. c) Tentative de clivage de la plateforme [2.2]paracyclophane.....	125
	V. G. Irradiation des composés cyclobutaniques.....	126
	V. H. Tentative de cristallisation.....	127
VI.	Détermination stéréochimie composés cyclobutaniques	129
	VI. A. Différents composés cyclobutaniques obtenus.....	129
	VI. B. Configuration sym B	130
	VI. C. Configuration sym A	132
	VI. D. Configuration nonsym A	133
VII.	Modification des extrémités de chaînes	141
	VII. A. Acide carboxylique / carboxylate.....	135
	VII. B. Anhydride.....	135
	VII. C. Esters de phényle / pyridine.....	136
	VII. D. Ester résorcinol.....	138
	VII. E. Agrafe silylée.....	139
	VII. F. Ester boronate.....	139
	VII. G. Ester de phényle ou pyridine macrocyclique.....	140
	VII. H. Cétone aryle.....	140
VIII.	Modification de la plateforme	141
	VIII. A. Encombrement en ortho des atomes de soufre.....	141

VIII. A. a) Calculs	141
VIII. A. b) Résultats	142
VIII. B. Plateforme catéchol	143
VIII. B. a) Synthèse	143
VIII. B. b) Irradiation	144
VIII. C. Plateforme 1,8-bis(4'-anilino)naphtalène	145
IX. Autres méthodes de photocycloaddition [2+2]	146
IX. A. Catalyse au cuivre (I)	146
IX. B. Catalyse photoredox	147
IX. C. Photosensibilisation	147
IX. C. a) Fluorescence	148
IX. C. b) Photosensibilisateurs organiques	149
IX. C. c) Catalyseur photoredox	150
Conclusion et perspectives	153

Chapitre 4 : Étude de la photocycloaddition [2+2] par encapsulation supramoléculaire

Introduction	157
I. Etude Bibliographique	157
I. A. Micelles	159
I. B. Cyclodextrines	162
I. C. Cucurbituriles	168
II. Résultats	176
II. A. Micelles	176
II. B. Cyclodextrines	179
II. C. Cucurbit[8]uril	186
III. Photochimie de flux	188
III. A. Etude bibliographique	188
III. B. Premiers résultats	190

Conclusion et perspectives	192
----------------------------------	-----

Chapitre 5 : Synthèse d'un modèle de métabolite et fonctionnalisation autour d'une cétone tricyclique

Introduction	197
I. Etude bibliographique	197
II. Analyse Rétrosynthétique	199
III. Synthèse	200
III. A. Préparation du précurseur acétate d'ényne 199	200
III. B. Cycloisomérisation de l'ényne acétate catalysées par des complexes d'or ou de platines	201
III. B. a) Etude bibliographique.....	201
III. B. b) Résultats	205
III. C. Préparation de l'intermédiaire avancé 223	205
IV. Différentes voies testées	210
IV. A. Oxydation de Swern.....	210
IV. B. Préparation thioacétal sur bicycle puis substitution nucléophile.....	211
IV. C. Réaction de Wittig sur l'aldéhyde bicyclique	212
Conclusion et perspectives	212
V. Méthodologie autour d'une cétone tricyclique	214
V. A. Analyse structurale par diffraction RX.....	215
V. B. Addition diastéréosélective sur carbonyle	216
V. B. a) Phénylacétylène	216
V. B. b) Réduction du carbonyle en alcool	217
V. B. c) Ouverture sélective en position 1,3 du cyclopropane	217
V. C. Régiosélectivité des réactions d'extension de cycle	218
V. C. a) Baeyer-Villiger	218
V. C. b) Réarrangement de Beckmann	219
V. C. c) Extension cycle carboné	222

Conclusion	224
Conclusion Générale	225
Partie Expérimentale	231

**INTRODUCTION
GÉNÉRALE**

Les ladderanes sont des hydrocarbures polycycliques originaux, constitués au minimum de deux cyclobutanes accolés. (**Figure 1**). Leur structure ressemble à une échelle, « ladder » en anglais, d'où le nom de cette famille de composés proposé initialement par Schulman.¹

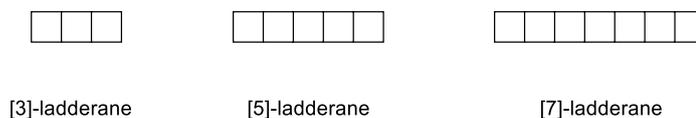


Figure 1 : Représentation de quelques ladderanes

Ces molécules ont suscité un large intérêt auprès des physiciens du fait de leurs propriétés électroniques² conférées par la contrainte stérique des cyclobutanes, un grand challenge auprès des chimistes organiciens pour la synthèse de ces cycles tendus et une importante curiosité auprès des géochimistes après leur découverte récente dans des milieux naturels en 2002.³ En effet, une large variété de lipides ladderanes, dont l'acide pentacycloanammoxique (**Figure 2**), a été isolée de bactéries anammox (« anaerobic ammonium oxidation ») responsables d'au moins 30% de la production de l'azote gazeux dans les milieux aquatiques. Ces organismes permettent l'oxydation anaérobie de l'ammonium en azote gazeux, en présence de nitrites NO_2^- , par processus anammox. Celui-ci a lieu dans un compartiment intracellulaire de la bactérie, appelé anammoxosome. La paroi de cette vésicule est formée de ladderanes, molécules spécifiques des bactéries anammox. Leur détection dans les milieux naturels témoigne donc du processus anammox. Ce procédé est utilisé depuis la fin des années 90 par les entreprises de dépollution aux Pays-Bas pour éliminer l'azote inorganique sous forme de nitrites NO_2^- de l'eau, et commence à être étudié en France par Véolia avec le procédé ANITATMMOX.⁴

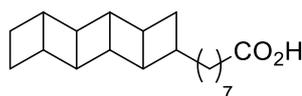


Figure 2 : Acide pentacycloanammoxique

À ce jour, une seule synthèse totale de l'acide pentacycloanammoxique a été décrite par l'équipe de Corey, par formation itérative de chaque cyclobutane.⁵ Dans ce contexte, nous avons voulu développer une méthode efficace de synthèse de ce composé en formant le corps du ladderane en une seule étape par voie photochimique, par triple réactions de photocycloaddition [2+2] successives, en

¹ Miller, M. A.; Schulman, J. M. *J. Mol. Struct.* **1988**, *163*, 133-141.

² Li, W.; Fox, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11752-11758.

³ Sinnighe Damsté, J. S.; Strous, M.; Rijpstra, W. I. C.; Hopmans, E. C.; Geenevasen, J. A. J.; Van Duin, A. C. T.; Van Niftrik, L. A.; Jetten, M. S. M. *Nature* **2002**, *419*, 708-712.

⁴ Mémoire confidentiel Marion Charme, « Modélisation d'un réacteur MBBR », Véolia, **2010**.

⁵ a) Mascitti, V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15664-15665. b) Mascitti, V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3118-3119.

maintenant deux polyènes alignés parallèlement à une distance comprise entre 3,6 et 4,2 Å selon les règles topochimiques de Schmidt (**Schéma 1**).⁶

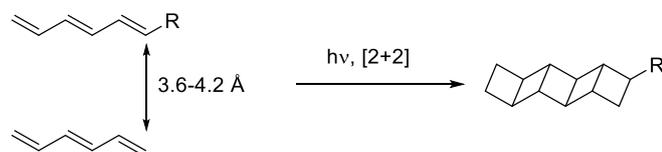


Schéma 1 : photocycloaddition [2+2] dans les règles topochimiques

Pour maintenir un tel système et former un [5]-ladderane en une seule étape, nous envisageons d'utiliser une plateforme rigide, de la même manière que l'ont fait Hopf⁷ en 1995 et MacGillivray⁸ en 2004 (**Schéma 2**).

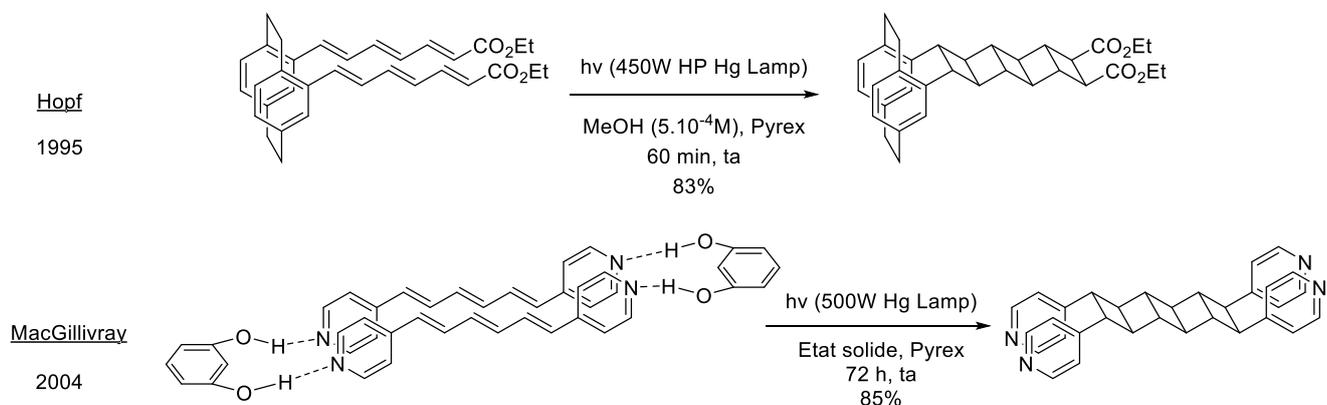


Schéma 2 : Synthèse de [5]-ladderanes en une seule étape de photocycloaddition [2+2] de systèmes triéniques maintenus par une plateforme rigide

Tous les calculs théoriques d'énergies et de modélisations des différentes plateformes ont été effectués par le Dr. François Volatron, théoricien du Laboratoire de Chimie Théorique (LCT) de l'UPMC. Ce projet de recherche est également en collaboration avec les Drs. Sylvie Derenne et Arnaud Huguet, géochimistes du laboratoire Milieux Environnementaux, Transferts et Interactions dans les hydrosystèmes et les Sols (METIS) de l'UPMC. L'acide pentacycloanammoxique fera l'objet d'une étude géochimique ambitieuse afin de mettre en évidence le processus anammox en milieux continentaux, déterminer la stéréochimie du milieu naturel, et étudier la cinétique de biodégradation des ladderanes en milieux naturels.

⁶ Schmidt, G. M. J. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *27*, 647-678.

⁷ Hopf, H.; Greiving, H.; Jones, P. G.; Bubenitschek, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 683-685.

⁸ Gao, X.; Friščić, T.; MacGillivray, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 232-236.

Ce manuscrit s'articule en 5 parties : Le premier chapitre est dédié aux ladderanes, de leur découverte en milieu naturels à leur rôle dans le processus anammox. Un état de l'art sur la synthèse de ladderanes de différentes tailles par formation itérative de chaque cyclobutane, y compris de l'acide pentacycloanammoxique, sera présenté.

Dans le deuxième chapitre, une étude bibliographique des réactions de cycloaddition [2+2] par voie photochimique à l'état solide et en solution sera abordée. Dans un premier temps, nous citerons différentes méthodes permettant d'assembler les oléfines à l'état solide dans un arrangement moléculaire favorable à la photocycloaddition [2+2], et nous étudierons différentes techniques en solution telles que la catalyse au cuivre (I), la catalyse photoredox ou encore la photosensibilisation.

Dans le troisième volet, nous exposerons notre travail sur la synthèse totale de l'acide pentacycloanammoxique. Dans cette partie, le choix de la plateforme utilisée sera expliqué, ainsi que la synthèse des différents systèmes polyéniques, et les résultats concernant les réactions de photocycloaddition [2+2].

Dans le quatrième chapitre, nous nous intéresserons aux réactions de photocycloaddition [2+2] encapsulées dans des cavités macrocycliques telles que les micelles, cyclodextrines ou cucurbituriles. Après avoir fait l'étude bibliographique sur ce domaine, les résultats sur nos systèmes seront présentés. Puis, la photochimie en flux continu appliquée aux réactions de photocycloaddition [2+2] sera abordée.

Enfin, nous étudierons dans un cinquième chapitre la synthèse totale d'un analogue des produits de dégradation de l'acide pentacycloanammoxique, modèle de métabolite pour la chromatographie. Puis, nous nous attarderons sur une méthodologie autour de cétones tricycliques originales.

CHAPITRE 1

**Etude bibliographique sur les ladderanes.
Découverte en milieu naturel, rôle et synthèse.**

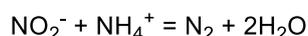
Introduction

Les [n]-ladderanes sont des molécules de structure originale possédant plus de deux cyclobutanes accolés. La lettre n désigne le nombre de cyclobutane présent sur le ladderane. Ces composés montrent un intérêt auprès des chimistes et physiciens du fait de leurs propriétés électroniques conférées par la contrainte stérique. Ainsi, leur synthèse a été étudiée à partir des années 60. En 2002, leur étonnante découverte en milieu naturel au sein de bactéries anammox a fait croître l'intérêt à leur égard. L'acide pentacycloanammoxique identifié dans la composition lipidique naturelle, fait l'objet de nombreuses études. Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à la découverte des ladderanes en milieu naturel, leur rôle biologique et leur synthèse.

I. Découverte des ladderanes

I. A. Découverte du processus anammox

L'ammonium a été considéré pendant longtemps comme une substance inerte en conditions anoxiques. En 1965, le groupe de Atkinson⁹ a observé lors d'une étude sur des fjords anoxiques une inexplicable perte d'ammonium, proposée comme le résultat de l'oxydation par les nitrates de l'ammonium en diazote libre. La possible oxydation de l'ammonium avec les nitrates NO_3^- ou les nitrites NO_2^- réalisée par des bactéries chimio synthétiques a été proposé par Boda en 1977.¹⁰ La première preuve de l'existence de l'oxydation anaérobie de l'ammonium (anammox) est apparue vingt ans plus tard au sein d'un bioréacteur dénitrifiant d'une entreprise de traitement des eaux usées à Delft aux Pays-Bas.¹¹ Ce processus anammox a été défini comme l'oxydation en condition anaérobie de l'ammonium en présence de nitrites, libérant du diazote N_2 (**Équation 1**).¹²



Équation 1 : Réaction anammox

⁹ Richards, F. A.; Cline, J. D.; Broenkow, W. W.; Atkinson, L. P. *Limnol Ocean*. **1965**, *10*, 185–201.

¹⁰ Broda, E. *Z. Für Allg. Mikrobiol.* **1977**, *17*, 491-493.

¹¹ Mulder, A.; van de Graaf, A. A.; Robertson, L. A.; Kuenen, J. G. *FEMS Microbiol. Ecol.* **1995**, *16*, 177-183.

¹² Van de Graaf, A. A.; Mulder, A.; de Bruijn, P.; Jetten, M. S.; Robertson, L. A.; Kuenen, J. G. *Appl. Environ. Microbiol.* **1995**, *61*, 1246-1251.

Durant la réaction, les intermédiaires réactionnels hydrazine (N_2H_4) et hydroxylamine (NH_2OH) sont transformés en diazote N_2 grâce à une enzyme hydroxylamine oxydoréductase (**Schéma 3**).¹³

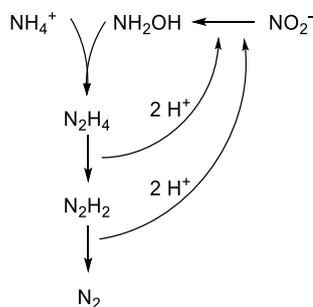


Schéma 3 : Mécanisme de la réaction anammox

En 1999, Strous et al¹⁴ ont montré que l'organisme réalisant le processus anammox dans le réacteur anaérobie était une bactérie chimolithotrophe appartenant au groupe des *Planctomycetes*. Depuis, quatre types de bactéries anammox ont été identifiés et classés ; « *Candidatus kuenenia* », « *Candidatus brocadia* », « *Candidatus anammoxoglobus* » et « *Candidatus scalindua* ». ¹⁵ Celles-ci ont la particularité de se reproduire très lentement, avec un temps de dédoublement de 11 à 20 jours,¹⁴ et leur métabolisme est inhibé en présence d'oxygène à faible concentration (< 1 μM). Basés sur leur génome, les quatre types de bactéries semblent avoir un ancêtre en commun malgré leur différence d'évolution, montrant une similitude de la séquence de gènes ARN 16S de 85%.¹⁶

Toutes les bactéries anammox connues ont la particularité de posséder un compartiment intracytoplasmique, appelé anammoxosome, séparé par une membrane, et dans lequel le processus anammox a lieu (**Figure 3**).¹⁷ L'anammoxosome est unique aux cellules anammox. Il retient les intermédiaires réactionnels toxiques tels que l'hydrazine et l'hydroxylamine et les empêche ainsi de tuer la cellule.

¹³ Van de Graaft, A. A.; De Bruijn, P.; Robertson, L. A.; Jetten, M. S. M.; Kuenen, J. G. *Microbiology* **1997**, *143*, 2415-2421.

¹⁴ Strous, M.; Fuerst, J. A.; Kramer, E. H. M.; Logemann, S.; Muyzer, G.; Van de Pas-Schoonen, K. T.; Webb, R.; Kuenen, J. G.; Jetten, M. S. M. *Nature*, **1999**, *400*, 446-449.

¹⁵ a) Kartal, B.; Rattray, J.; van Niftrik, L. A.; van de Vossenberg, J.; Schmid, M. C.; Webb, R. I.; Schouten, S.; Fuerst, J. A.; Damsté, J. S.; Jetten, M. S. M.; Strous, M. *Syst. Appl. Microbiol.* **2007**, *30*, 39-49. b) Schmid, M.; Walsh, K.; Webb, R.; Rijpstra, W. I.; van de Pas-Schoonen, K.; Verbruggen, M. J.; Hill, T.; Moffett, B.; Fuerst, J.; Schouten, S.; others. *Syst. Appl. Microbiol.* **2003**, *26*, 529-538.

¹⁶ a) Jetten, M. S. M.; Sliekers, O.; Kuypers, M.; Dalsgaard, T.; van Niftrik, L.; Cirpus, I.; van de Pas-Schoonen, K.; Lavik, G.; Thamdrup, B.; Le Paslier, D.; Op den Camp, H. J. M.; Hulth, S.; Nielsen, L. P.; Abma, W.; Third, K.; Engström, P.; Kuenen, J. G.; Jørgensen, B. B.; Canfield, D. E.; Sinninghe Damsté, J. S.; Revsbech, N. P.; Fuerst, J.; Weissenbach, J.; Wagner, M.; Schmidt, I.; Schmid, M.; Strous, M. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *63*, 107-114. b) Kuypers, M. M. M.; Sliekers, A. O.; Lavik, G.; Schmidt, M.; Jørgensen, B. B.; Kuenen, J. G.; Sinninghe Damsté, J. S.; Strous, M.; Jetten, M. S. M. *Nature* **2003**, *422*, 608-611.

¹⁷ a) Niftrik, L. A.; Fuerst, J. A.; Sinninghe Damsté, J. S.; Kuenen, J. G.; Jetten, M. S. M.; Strous, M. *FEMS Microbiol. Lett.* **2004**, *233*, 7-13. b) Lindsay, M.; Webb, R.; Strous, M.; Jetten, M.; Butler, M.; Forde, R.; Fuerst, J. *Arch. Microbiol.* **2001**, *175*, 413-429.

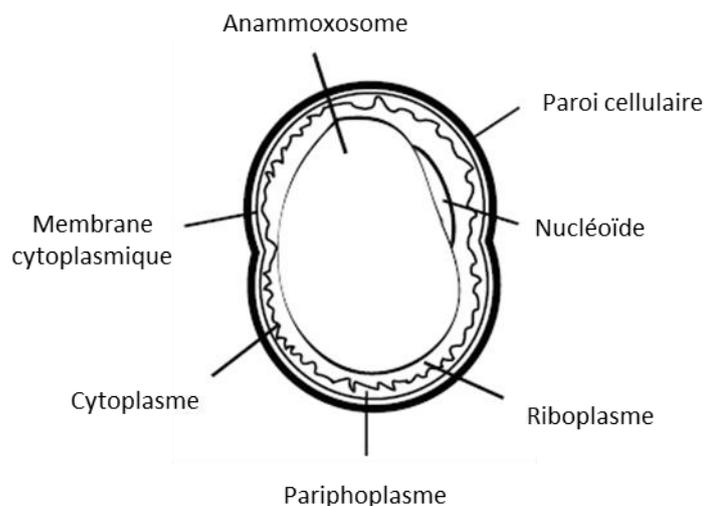


Figure 3 : Représentation schématique d'une bactérie anammox possédant un anammoxosome. Image issue du rapport annuel 2007 du NIOZ, p 30

I. B. Découverte de ladderanes dans des milieux naturels

I. B. a) Bactérie anammox en milieu anaérobie

En 2002, les travaux du groupe de Sinninghe Damsté³ du Royal Netherlands Institute for Sea Research (NIOZ) sur les bactéries anammox ont permis d'identifier la structure de leurs lipides membranaires, et de découvrir la présence de ladderanes (**Figure 4**).³ Ceux-ci sont constitués de [5]- et [3]-ladderanes **A** et **B** respectivement, avec un nombre de 18 ou 20 atomes de carbone dans leur structure apolaire. La tête polaire de ces molécules naturelles est composée d'un groupement glycérol,¹⁸ phosphocholine, phosphoéthanolamine,¹⁹ phosphoglycérol²⁰ ou encore acide carboxylique comme pour l'acide pentacycloanammoxique.³

¹⁸ Sinninghe Damsté, J. S.; Rijpstra, W. I. C.; Strous, M.; Jetten, M. S. M.; David, O. R. P.; Geenevasen, J. A. J.; van Maarseveen, J. H. *Chem. Commun.* **2004**, 2590-2591.

¹⁹ Boumann, H. A.; Hopmans, E. C.; van de Leemput, I.; Op den Camp, H. J. M.; van de Vossenberg, J.; Strous, M.; Jetten, M. S. M.; Sinninghe Damsté, J. S.; Schouten, S. *FEMS Microbiol. Lett.* **2006**, 258, 297-304.

²⁰ Rattray, J. E.; van de Vossenberg, J.; Hopmans, E. C.; Kartal, B.; van Niftrik, L.; Rijpstra, W. I. C.; Strous, M.; Jetten, M. S. M.; Schouten, S.; Sinninghe Damsté, J. S. *Arch. Microbiol.* **2008**, 190, 51-66.

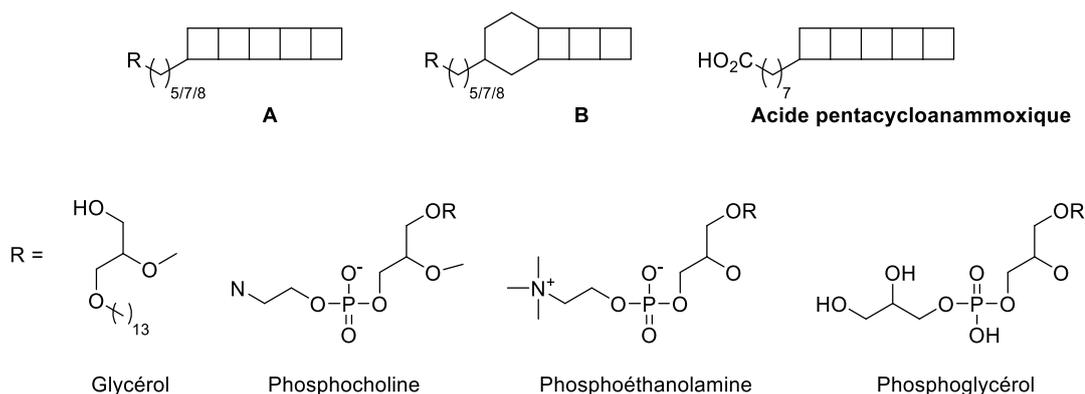


Figure 4 : Identification de ladderanes en milieu naturel avec des têtes polaires variées

I. B. b) Place et rôle des ladderanes

Ces ladderanes composent la membrane imperméable de l'anammoxosome et la rendent anormalement dense par rapport aux membranes classiques (1,5 kg/dm³ vs 1,0 kg/dm³) (**Figure 5**).³ C'est cette propriété qui permet de retenir les intermédiaires toxiques du processus anammox, l'hydrazine et l'hydroxylamine, connues pour diffuser au travers des membranes biologiques ordinaires.²¹

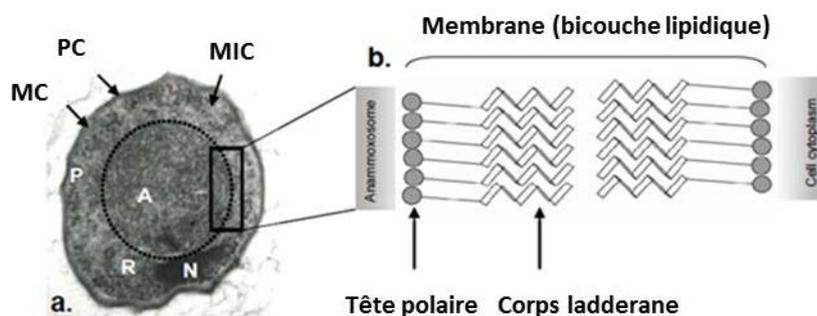


Figure 5 : a.) Représentation schématique d'une cellule anammox. (A) anammoxosome, (N) nucléoïde, (R) Riboplasme, (P) Pariphoplasme, (MC) membrane cytoplasmique, (MIC) membrane intracytoplasmique (PC) Paroi cellulaire b.) Représentation schématique de la membrane imperméable de l'anammoxosome constituée des lipides ladderanes. Image issue du manuscrit de thèse de Andrea Jaeschke 2009, p 11.

Etant uniques et spécifiques aux bactéries anammox, les ladderanes représentent d'excellents biomarqueurs environnementaux du processus anammox. La synthèse de l'acide pentacycloanammoxique représenterait donc une voie d'accès à ces molécules et fournirait un échantillon de référence pour l'analyse d'échantillons naturels (sols et sédiments) dans le cadre de notre collaboration avec les géochimistes Dr. Sylvie Derenne et Dr. Arnaud Huguet du laboratoire

²¹ Olsen, G. J. *Nature* **1999**, *400*, 403-405.

METIS, UMR-CNRS 7619 de l'UPMC. Cette molécule permettrait également de mettre en évidence la présence d'un éventuel processus anammox ancien, de déterminer la configuration absolue du produit naturel, ou encore d'étudier sa cinétique de biodégradation dans l'environnement.

I. B. c) Biosynthèse

La biosynthèse des ladderanes est actuellement inconnue.²² En 2005, le groupe de Sinnighe Damsté²³ a mentionné toute la difficulté pour établir cette biosynthèse sachant qu'aucun intermédiaire naturel n'a été détecté. Basé sur les produits de dégradation obtenus par chromatographie, il a émis l'hypothèse de la formation d'un macrocycle à 12 chaînons C₁₂ à partir d'un acide gras polyinsaturé C₂₀, puis de la fermeture de chaque cyclobutane à l'aide d'enzymes spécifiques. Selon ces auteurs, la formation de tels cycles tendus possédant un coût énergétique très élevé nécessite l'utilisation d'une série d'enzymes.^{3,22b),23} En 2006, Corey^{5b)} et Tantillo^{22a)} écartent l'hypothèse d'un mécanisme de photochimie du fait de l'environnement naturel sombre et anaérobie des bactéries anammox. Corey mentionne que si la biosynthèse s'effectue par polycyclisation en cascade, elle doit impliquer un nouveau mécanisme chimique du fait du très haut niveau d'énergie d'environ 75 kcal/mol de l'acide pentacycloanammoxique. Un candidat possible pour ce genre de réaction serait l'acide gras C₂₀ 9,10,12,16,18,19-docosahexaénoïque. Tantillo^{22a),24} compare la polycyclisation des ladderanes avec celles des composés terpénoïdes et propose un mécanisme cationique avec formation du [5]-ladderane en 6 étapes (**Schéma 4**). Il n'exclut pas la possibilité d'un processus radicalaire, généré par l'abstraction d'un atome d'hydrogène par une enzyme^{22a)} ou par un intermédiaire radicalaire du processus anammox tel que ·NHOH.^{24b)} En 2009, après l'analyse des gènes des bactéries anammox, Sinnighe Damsté a proposé un mécanisme radicalaire de polycyclisation en cascade généré par une enzyme « S-adenosyl-méthionine (SAM) radical ».^{22b)}

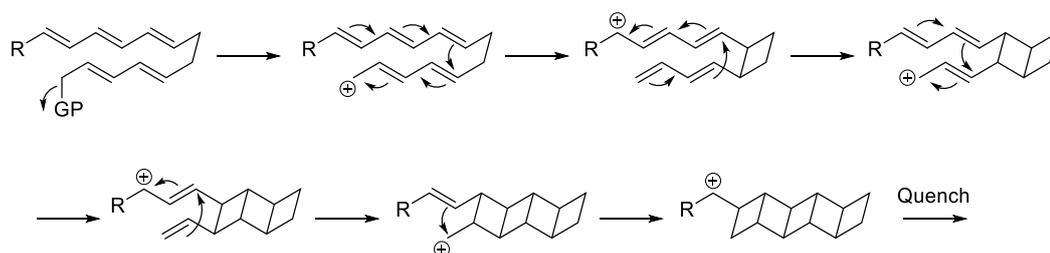


Schéma 4 : Mécanisme cationique de polycyclisation en cascade formant le [5]-ladderane

²² a) Nouri, D. H.; Tantillo, D. J. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 2055-2074. b) Rattray, J. E.; Strous, M.; Op den Camp, H. J.; Schouten, S.; Jetten, M. S.; Sinnighe Damsté, J. S. *Biology Direct* **2009**, *4*, 8. c) Hopf, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2822-2825. d) Rattray, J. E.; Geenevasen, J. A. J.; van Niftrik, L.; Rijpstra, W. I. C.; Hopmans, E. C.; Strous, M.; Schouten, S.; Jetten, M. S. M.; Sinnighe Damsté, J. S. *FEMS Microbiol. Lett.* **2009**, *292*, 115-122.

²³ Sinnighe Damsté, J. S.; Rijpstra, W. I. C.; Geenevasen, J. A. J.; Strous, M.; Jetten, M. S. M. *FEBS J.* **2005**, *272*, 4270-4283.

²⁴ a) Hong, Y. J.; Tantillo, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5042-5050. b) Nouri, D. H.; Tantillo, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5514-5517.

I. C. Le processus anammox dans le cycle de l'azote marin

I. C. a) Nitrification

Le cycle marin commence par la fixation de l'azote atmosphérique à la surface de l'océan (**Figure 6**). Celui-ci est alors capté et réduit par des cyanobactéries pour la synthèse d'acides aminés et de protéines.²⁵ Quand ces procaryotes meurent, leurs cellules se dégradent en ammonium NH_4^+ pendant le processus de reminéralisation. La pollution humaine apporte également de l'azote inorganique dans les océans, sous forme de nitrates NO_3^- via les engrais utilisés en agriculture ou d'ammonium présent dans les eaux usées non traitées.²⁶ Cet azote inorganique subit ensuite la nitrification dans la couche oxygénée des océans. Celle-ci consiste en l'oxydation aérobie de l'ammonium en nitrites NO_2^- puis en nitrates NO_3^- par le biais des bactéries *Nitrosomonas*²⁷ et *Crenarchaeota*²⁸ abondantes dans les océans.

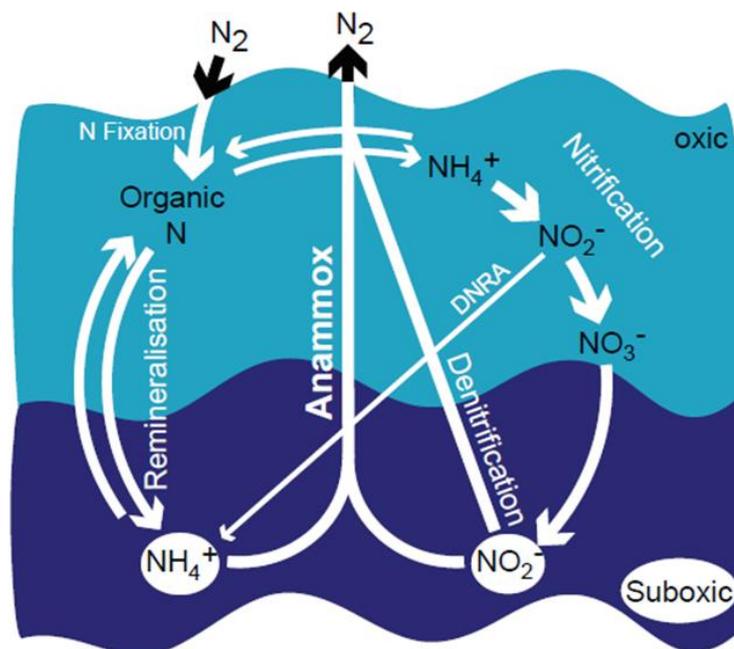


Figure 6 : Cycle de l'azote en milieu marin. DNRA : Dissimilatory Nitrate Reduction to Ammonium.

Image issue du rapport annuel 2007 du NIOZ, p 30

²⁵ Capone, D. G.; Burns, J. A.; Montoya, J. P.; Subramaniam, A.; Mahaffey, C.; Gunderson, T.; Michaels, A. F.; Carpenter, E. J. *Glob. Biogeochem. Cycles* **2005**, *19*, GB2024.

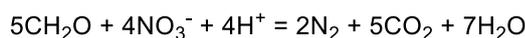
²⁶ Doney, S. C.; Mahowald, N.; Lima, I.; Feely, R. A.; Mackenzie, F. T.; Lamarque, J.-F.; Rasch, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 14580-14585.

²⁷ Purkhold, U.; Pommerening-Röser, A.; Juretschko, S.; Schmid, M. C.; Koops, H.-P.; Wagner, M. *Appl. Environ. Microbiol.* **2000**, *66*, 5368-5382.

²⁸ a) Wuchter, C.; Abbas, B.; Coolen, M. J.; Herfort, L.; van Bleijswijk, J.; Timmers, P.; Strous, M.; Teira, E.; Herndl, G. J.; Middelburg, J. J.; Schouten, S.; Sinninghe Damsté, J. S. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 12317-12322. b) Könneke, M.; Bernhard, A. E.; de la Torre, J. R.; Walker, C. B.; Waterbury, J. B.; Stahl, D. A. *Nature* **2005**, *437*, 543-546.

I. C. b) Dénitrification

Avant la découverte de la réaction anammox, il était admis que le plus grand processus responsable de la formation d'azote N₂ au sein des océans était la dénitrification.²⁹ Elle consiste en la suppression de l'azote inorganique dans des conditions aérobies ou anaérobies. Elle est effectuée par une large gamme d'organismes hétérotrophes et lithotrophes.³⁰ Dans les conditions anaérobies, le métabolisme de ces bactéries utilise les nitrates au lieu de l'oxygène comme accepteur d'électrons pour la production d'énergie (**Équation 2**).



Équation 2 : Réaction de dénitrification

I. C. c) Anammox

La découverte récente du processus anammox a changé la vision de la transformation de l'azote inorganique en conditions anaérobies. En 2002, Thamdrup et Dalsgaard³¹ ont montré en utilisant des techniques de marquage isotopique que ce processus permettait l'oxydation anaérobie de l'ammonium avec les nitrites dans les sédiments. En 2003, Kuypers et al^{16b)} a trouvé que l'anammox était le processus clé de la suppression de l'azote inorganique dans la mer noire en milieu suboxique. Depuis, de nombreux chercheurs ont prouvé l'existence³² et la prédominance³³ du processus anammox dans certains fonds marins par rapport à la dénitrification.

II. Synthèse des ladderanes

La synthèse de ladderanes a depuis longtemps intéressé les chimistes du fait de la difficulté pour assembler de tels cycles tendus.^{22a),34} Ces molécules sont devenues d'autant plus attrayantes après leur découverte dans la nature en 2002.³ De manière générale, ils peuvent être préparés selon trois méthodes différentes : par synthèse multi étapes avec formation itérative de chaque cyclobutane, par oligomérisation ou par photocycloaddition de précurseurs polyéniques. Cette dernière sera étudiée

²⁹ Codispoti, L. A.; Christensen, J. P. *Mar. Chem.* **1985**, *16*, 277-300.

³⁰ Risgaard-Petersen, N.; Langezaal, A. M.; Ingvarsdén, S.; Schmid, M. C.; Jetten, M. S. M.; Op den Camp, H. J. M.; Derksen, J. W. M.; Piña-Ochoa, E.; Eriksson, S. P.; Peter Nielsen, L.; Peter Revsbech, N.; Cedhagen, T.; van der Zwaan, G. J. *Nature* **2006**, *443*, 93-96.

³¹ Thamdrup, B.; Dalsgaard, T. *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 1312-1318.

³² Engström, P.; Dalsgaard, T.; Hulth, S.; Aller, R. C. *Geochim. Cosmochim. Acta* **2005**, *69*, 2057-2065.

³³ a) Kuypers, M. M.; Lavik, G.; Woebken, D.; Schmid, M.; Fuchs, B. M.; Amann, R.; Jørgensen, B. B.; Jetten, M. S. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102*, 6478-6483. b) Thamdrup, B.; Dalsgaard, T.; Jensen, M. M.; Ulloa, O.; Farías, L.; Escribano, R. *Limnol. Oceanogr.* **2006**, *51*, 2145-2156. c) Hamersley, M. R.; Lavik, G.; Woebken, D.; Rattray, J. E.; Lam, P.; Hopmans, E. C.; Sissingh Damsté, J. S.; Krüger, S.; Graco, M.; Gutiérrez, D.; Kuypers, M. M. *Limnol. Oceanogr.* **2007**, *52*, 923-933.

³⁴ Hopf, H.; Liebman, J. F.; Perks, H. M. *Chem. Cyclobutanes* **2005**, *2*, 1061-1109.

dans le chapitre suivant. Dans cette partie, nous traiterons brièvement la préparation des ladderanes par oligomérisations et par synthèse multi étapes. Les ladderanes cycliques ou prismanes ne seront pas abordés.

II. A. Réactions d'oligomérisations

Les ladderanes peuvent être synthétisés par réactions d'oligomérisations de cyclobutadiènes.³⁵ Leur dimérisation aboutit à la formation de [3]-ladderanes tandis que leur oligomérisation produit un mélange de ladderanes de tailles différentes.

La dimérisation de cyclobutadiènes a été étudiée par le groupe de Nenitzescu dans les années 60.^{35a),36} De manière intéressante, les [3]-ladderanes *cis-syn-cis* **3** ou *cis-anti-cis* **5** peuvent être obtenus séparément en fonction des conditions de réduction du dichlorocyclobutène **1** (**Schéma 5**). En effet, l'amalgame sodium / mercure produit le cyclobutadiène **2** qui va aboutir, après dimérisation et hydrogénation, au [3]-ladderane *cis-syn-cis* **3**. La sélectivité *syn* provient de l'état de transition *endo* de la dimérisation, favorisé par le recouvrement orbitalaire. D'après les auteurs, l'utilisation du lithium forme un dicyclobutène **4** avant de libérer le chlorure de lithium et de se transformer en [3]-ladderane *cis-anti-cis* **5** après réduction.

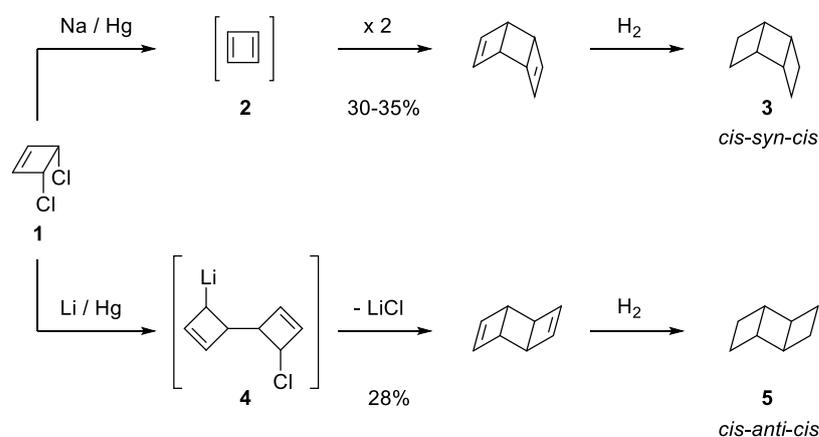


Schéma 5 : Formation des [3]-ladderanes *cis-syn-cis* et *cis-anti-cis* à partir du dichlorocyclobutène

Le groupe de Mehta^{35c),d)} fût le pionnier dans la formation de ladderanes par oligomérisation du cyclobutadiène (**Schéma 6**). Cette réaction lui a permis de synthétiser différentes tailles de ladderanes, notamment le plus grand caractérisé à ce jour, le [13]-ladderane **8**. Le traitement du

³⁵ a) Avram, M.; Dinulescu, I. G.; Marica, E.; Mateescu, G.; Sliam, E.; Nenitzescu, C. D. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 382-389. b) Li, Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 880-885. c) Mehta, G.; Viswanath, M. B.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6131-6132. d) Mehta, G.; Viswanath, M. B.; Sastry, G. N.; Jemmis, E. D.; Reddy, D. S. K.; Kunwar, A. C. *Angew. Chem. Int. Engl.* **1992**, *31*, 1488-1490.

³⁶ Avram, M.; Marica, E.; Nenitzescu, C. D. *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1088-1091.

dicarbométhoxycyclobutadiène, généré *in situ* à partir de son complexe de fer (0) **6**, par le nitrate ammonium cérium, aboutit avec un rendement total de 60% à un mélange de ladderanes. La première cycloaddition forme le composé *cis-syn-cis* **7** puis les suivantes additionnent des motifs cyclobutaniques *cis-anti-cis* sur la gauche du tricycle **7**. Cette configuration, obtenue exclusivement, est due aux effets stériques. Ce résultat n'est observé qu'en présence d'esters ; les tests avec d'autres groupements tels que des phényles, vinyles ou aldéhydes n'ont abouti qu'à un mélange de composés non isolables et non caractérisables.

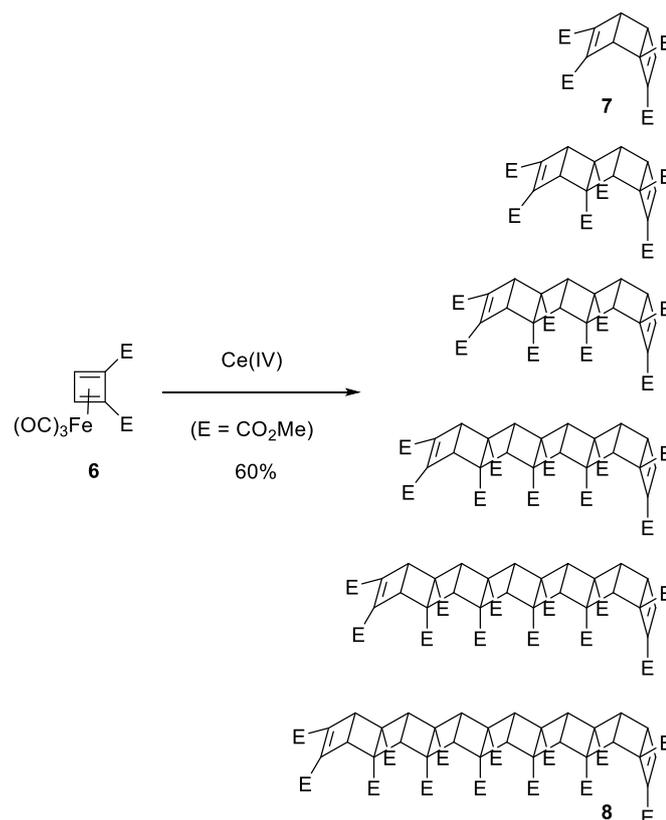


Schéma 6 : Formation de ladderanes de différentes tailles par oligomérisation du cyclobutadiène

II. B. Synthèse multi étapes

II. B. a) Préparation du [2]-ladderane

Dans les années 60, certains chercheurs se sont intéressés à la synthèse de deux cyclobutanes accolés, ou [2]-ladderane.³⁷ La plus efficace a été rapportée par le groupe de Griffin,^{37b)} dans laquelle la dernière étape consiste en la transformation du 2-phényltétrahydro-1,2-oxazine **9** en [2]-ladderane

³⁷ a) Cremer, S.; Srinivasan, R. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 24-27. b) Griffin, C. E.; Hepfinger, N. F.; Shapiro, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2683-2684.

10 par chauffage à 210 °C, avec un rendement de 60% (**Schéma 7**). Le sous-produit majoritaire observé est le 1,5-hexadiène, obtenu avec un rendement de 35% probablement après réarrangement d'un intermédiaire radicalaire.

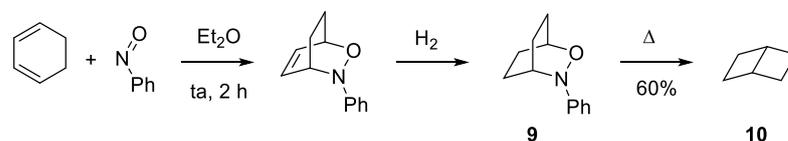


Schéma 7 : Synthèse du [2]-ladderane

La première synthèse du bicyclo[2.2.0]hexa-2,5-diène ou benzène de Dewar **12** a été décrite par le groupe de Van Tamelen en 1963 (**Schéma 8**).³⁸ Après électrocyclisation de l'anhydride 1,2-dihydrophtalique *cis* **11** formant le squelette du [2]-ladderane, le bicyclic a été obtenu par traitement au tétraacétate de plomb avec un rendement de 20%.

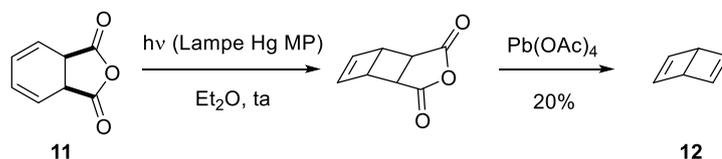


Schéma 8 : Première synthèse du dewar benzène

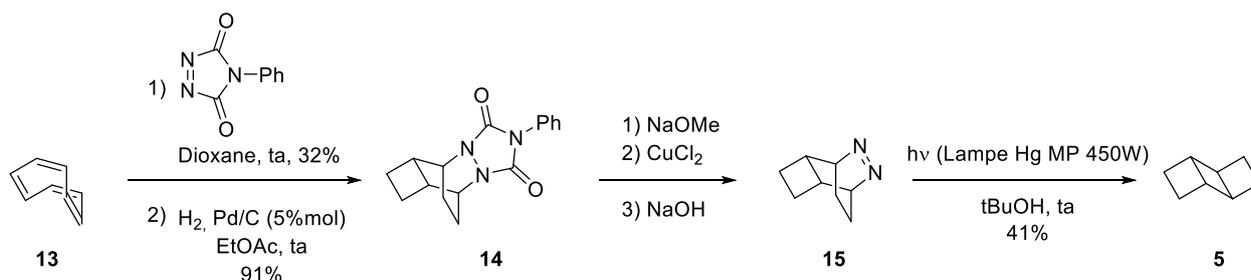
II. B. b) Préparation du [3]-ladderane

Les groupes de Watanabe³⁹ et Martin⁴⁰ se sont intéressés à la préparation du [3]-ladderane *cis-anti-cis* **5** à partir de l'octa-1,3,5,7-tétraène **13** (**Schéma 9**). Après formation d'un bicyclo[4.2.0]octane **14** par [4+2] cycloaddition entre le N-phényltriazoledione et l'octatétraène **13**, et réduction en diazine tricyclique **15**, l'étape finale consiste en l'élimination de diazote N₂ pour former le [3]-ladderane avec un rendement de 41% dans le *t*BuOH. Ce tricyclic est toujours obtenu en mélange avec les sous-produits cycloocta-1,5-diène et divinylcyclobutane *cis*.

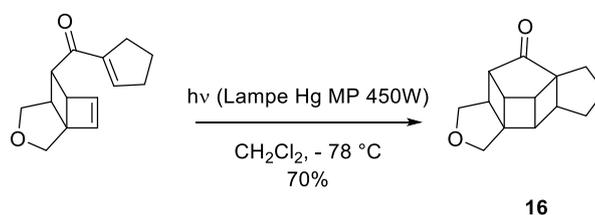
³⁸ Van Tamelen, E. E.; Pappas, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3297-3298.

³⁹ Tanida, H.; Teratake, S.; Hata, Y.; Watanabe, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 5341-5343.

⁴⁰ a) Martin, H.-D.; Eisenmann, E. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 661-664. b) Martin, H.-D.; Heiser, B.; Kunze, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 696-697. c) Turro, N. J.; Liu, J.-M.; Martin, H.-D.; Kunze, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1299-1302.

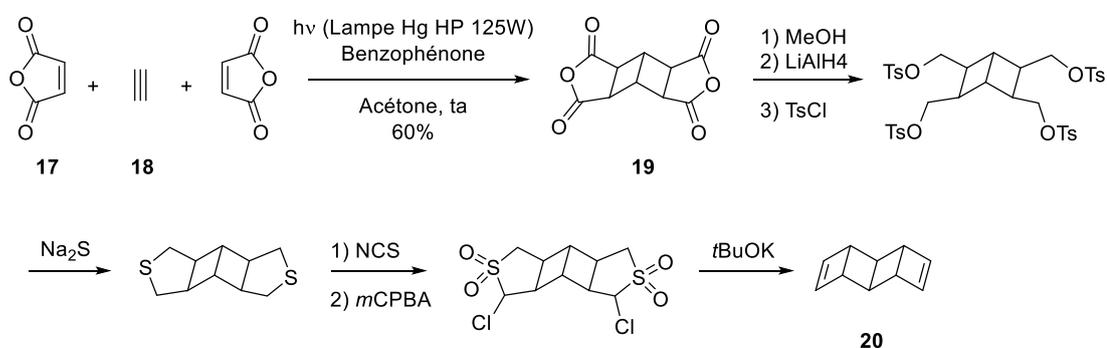
Schéma 9 : Préparation du [3]-ladderane *cis-anti-cis* 5

La synthèse du [3]-ladderane *cis-syn-cis* 16 a été étudiée par le groupe de Snapper et a été possible par photocycloaddition [2+2] en reliant les deux cyclobutanes terminaux à un groupement carbonyle (Schéma 10).⁴¹

Schéma 10 : Préparation du [3]-ladderane *cis-syn-cis* 16

II. B. c) Préparation du [4]-ladderane

En 1981, le groupe de Martin⁴² a rapporté la préparation du tétradéhydro [4]-ladderane 20 à partir d'acétylène 18 et d'anhydride maléique 17 (Schéma 11). Après formation du [2]-ladderane tétrasubstitué 19 par double cycloaddition et contraction de cycle de Ramberg-Bäcklund, le [4]-ladderane est obtenu après quatre étapes successives passant par des intermédiaires soufrés tétracycliques.



⁴¹ Bader, S. J.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1201–1205.

⁴² Martin, H.-D.; Mayer, B.; Pütter, M.; Höchstetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 677–678.

Schéma 11 : Préparation du tétradéhydro [4]-ladderane par double cycloaddition et contraction de cycles de Ramberg-Backlund

Les groupes de Martin⁴³ et Meinwald⁴⁴ ont également synthétisé des [4]-ladderanes **23** par double cycloaddition d'un acétylène **22** avec deux cyclobutadiènes **21** (**Schéma 12**). D'après les auteurs, les cyclobutadiènes libres seraient générés *in situ* à partir de leur complexe stable de fer Fe(CO)₃.

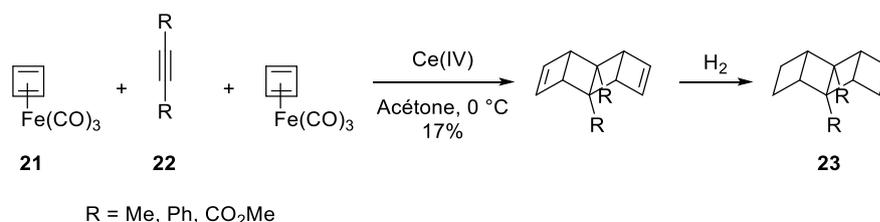


Schéma 12 : Synthèse de [4]-ladderanes par double cycloaddition et hydrogénation

II. B. d) Préparation du [n]-ladderane

De plus longs ladderanes ont été préparés par formations itératives des cyclobutanes, en alternant les cycloadditions entre un alcène polycyclique avec le cyclobutadiène en présence de nitrate d'ammonium cérium, et avec un acétylène substitué, catalysée au ruthénium (**Schéma 13**).⁴⁵

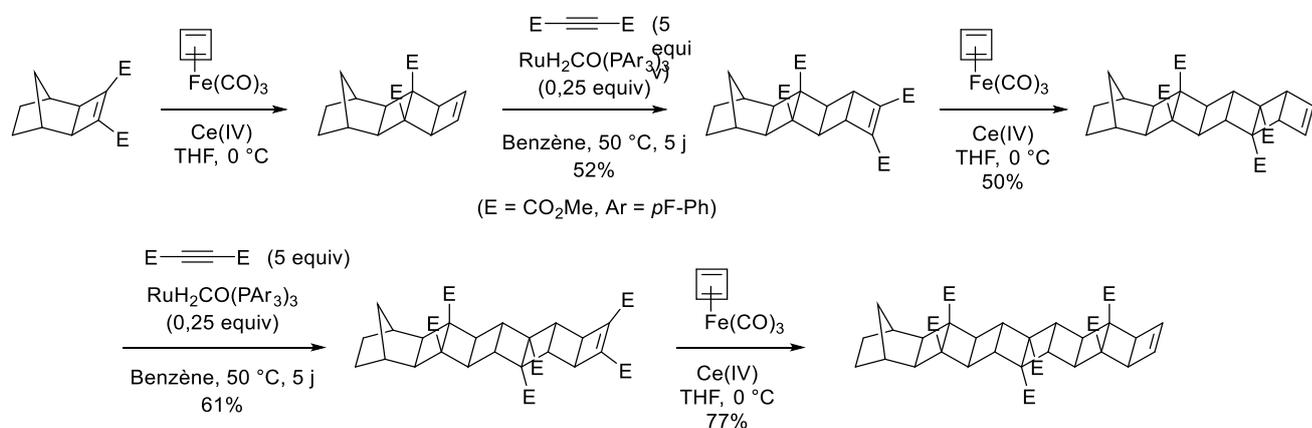


Schéma 13 : Formation itérative de ladderanes par succession de cycloaddition [2+2]s

⁴³ Martin, H.-D.; Hekman, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 572-574.

⁴⁴ Meinwald, J.; Mioduski, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 3839-3842.

⁴⁵ Warrenner, R. N.; Abbenante, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3645-3646.

II. B. e) Préparation du [5]-ladderane : Synthèse de l'acide pentacycloanammoxique

Une seule synthèse totale de l'acide pentacycloanammoxique est décrite dans la littérature. Elle a été rapportée par Corey en 2004^{5a)} et en 2006^{5b)} en version énantiosélective. La première en 18 étapes avec un rendement global de 0,3% repose sur des méthodologies vues auparavant pour former le squelette du [4]-ladderane (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Ainsi, après bromation et cycloaddition de l'octatétraène **24**, le composé dibromé **25** est obtenu avec un rendement de 64% (**Schéma 14**). Celui-ci subit ensuite une hydrogénation sous flux d'hydrogène, catalysé par l'oxyde de platine en présence de nitrite de sodium, puis une réduction des halogènes par traitement au zinc dans l'acide acétique. Dans ces conditions, le cyclobutène **26** est obtenu avec un rendement de 80%. Après cycloaddition avec le 2-cyclopenténone, déprotection des groupements Cbz en présence de H₂ et de palladium sur charbon, l'hydrazine obtenue est oxydée en diazocétone **27** en présence d'oxygène. Le composé pentacyclique **28** est ensuite formé après une étape de protection du carbonyle en acétal, un clivage du diazote N₂ par irradiation, et enfin une déacétalisation. Le faible rendement obtenu lors de l'irradiation est dû à la formation de sous-produits insaturés et oligomériques. L' α -hydroxyméthylénation de la cétone **28** suivie du traitement à l'azoture de tosylé forme l' α diazo cétone **29** avec un rendement de 80%. Le réarrangement de Wolff de cette dernière, par irradiation dans le méthanol en présence de triéthylamine, conduit à un mélange des esters méthyliques *endo/exo* dans un ratio 3 : 1. Ce mélange est ensuite transformé en aldéhyde après réduction au DIBAL-H et oxydation de Swern. Le composé *exo* **30** est obtenu majoritairement dans un ratio 7 : 1 après épimérisation des diastéréoisomères dans une solution de triéthylamine pendant 6 jours. L'ester méthylique de l'acide pentacycloanammoxique **31** est ensuite obtenu en trois étapes à partir de **30** : réaction de Wittig insérant la chaîne alkyle au [5]-ladderane, réduction de la double liaison C=C par diimide généré par l'hydrazine N₂H₄, l'oxygène et le catalyseur CuSO₄, puis estérification de l'acide terminal en présence de diazométhane. Corey synthétise l'ester méthylique **31** car l'acide pentacycloanammoxique se transforme en ester **31** durant les analyses chromatographiques.

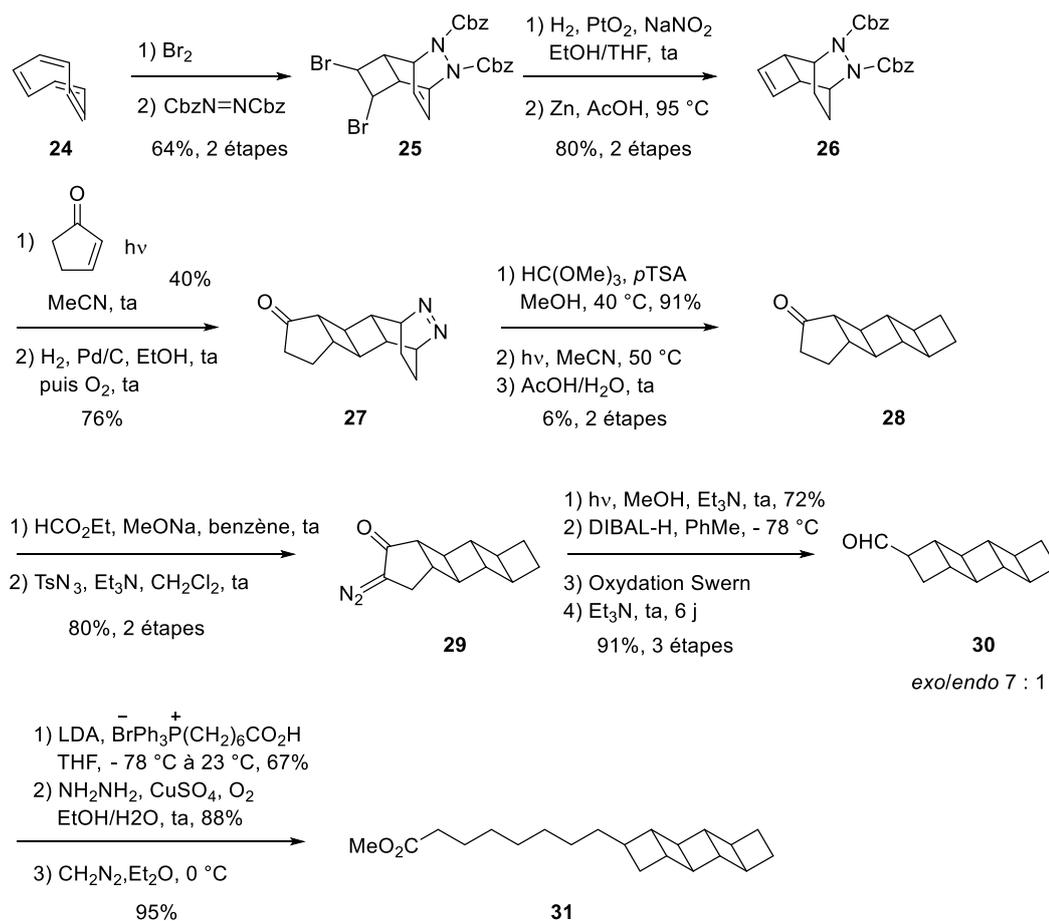


Schéma 14 : 1^{ère} synthèse totale de l'acide pentacycloanammoxique sous forme ester méthylique **31**

En 2006, ^{Erreur ! Signet non défini.} Corey propose une version énantiosélective de la synthèse de l'acide pentacycloanammoxique en 26 étapes avec un rendement global de 0,9% (**Schéma 14**). Pour pallier au faible rendement de la réduction de diazote N_2 lors du passage de **27** à **28**, la stratégie a été modifiée. Après formation du cyclobutène **33** en trois étapes à partir du cyclopropaneméthanol **32** commercial, son irradiation avec le 2-cyclopenténone aboutit à la cétone tricyclique *exo* **34** avec un rendement de 78%. Cette dernière est ensuite transformée en diazo cétone **35** après α -formylation et transfert diazo de Regitz entre le dérivé α -hydroxyméthylène formé et TsN_3 . Le réarrangement de Wolff suivi d'une saponification permet de former l'acide tricyclique **36** dans un mélange 3 : 1 de diastéréoisomères *endo/exo*. Après transformation en chlorure d'acyle, **36** subit une décarboxylation de Barton dans le trichlorométhane de brome BrCCl_3 remplaçant le groupement acide par un atome de brome par processus radicalaire. L'élimination de ce dernier permet la formation du déhydro [3]-ladderane **37** volatile avec un rendement de 84%. L'irradiation de ce ladderane en présence du (4R)-(+)-diméthylphénylsilyl-2-cyclopenténone conduit au composé pentacyclique *exo* énantio enrichi (+) **38** avec un rendement de 50%. L'énone **39** est ensuite obtenue après formation d'un éther d'énol silylé, α -bromation par le NBS, puis élimination en présence de TBAF. Ce composé est réduit sélectivement en présence de tellure d'hydrogène de sodium pour conduire à la cétone **40** avec un

rendement de 79%. Cette dernière est convertie en aldéhyde *exo* **41** après transfert diazo de Regitz, réarrangement de Wolff dans le méthanol pour aboutir à l'ester méthylique pentacyclique, réduction de l'ester au DIBAL-H puis oxydation par réaction de Swern. Le traitement du mélange *exo-endo* dans la triéthylamine pendant 6 jours a permis d'isoler le composé *exo* dans un ratio 28 : 1. Cet aldéhyde énanti enrichi a ensuite été transformé en l'acide pentacycloanammoxique puis en ester méthylique **31** avec la même séquence que la première synthèse de 2004. L'acide et l'ester **31** énanti enrichis se sont montrés dextogynes avec un $[\alpha]_D$ positif.

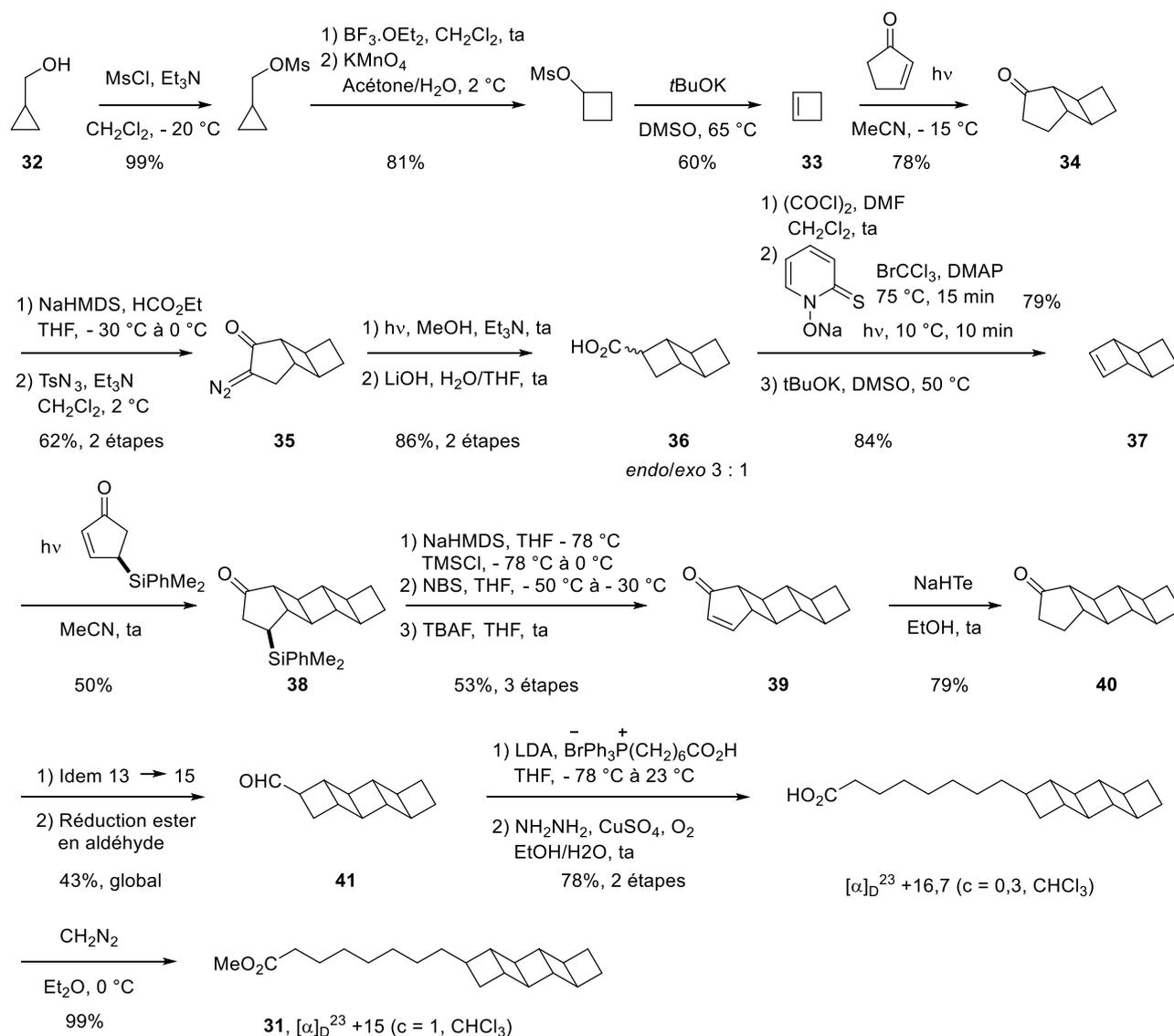


Schéma 15 : 2^{ème} synthèse totale de l'acide pentacycloanammoxique énanti sélective

Afin d'éviter la formation itérative de chaque cyclobutane et les étapes difficiles de photocycloaddition en solution, Corey a étudié l'irradiation de composés di- et triéniques à l'état

solide.⁴⁶ Ainsi, l'irradiation du diénoate **42** conduit après irradiation au photodimère tête-à-queue (HT : « Head to tail ») **43** avec un rendement de 63% (**Schéma 16**).

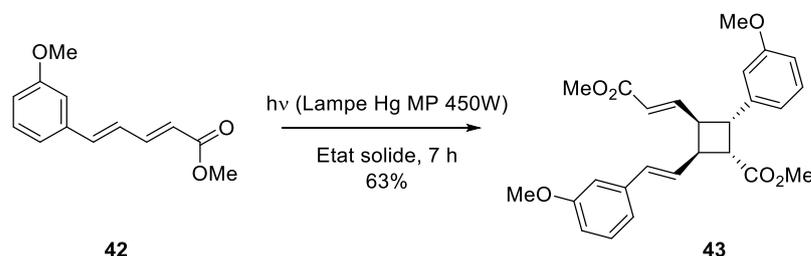


Schéma 16 : photocycloaddition [2+2] d'un diénoate à l'état solide

Après ce résultat encourageant, Corey a étudié la photocycloaddition du phényl triénoate **44**, maintenu à l'état solide dans une configuration tête-à-tête (HH : « Head to head »). Cependant, l'irradiation de ce composé à l'état solide n'a formé qu'un mélange de composés polymériques (**Schéma 17**). De même, l'irradiation du composé ditriénoate relié à une plateforme glycérol **45** n'a pas abouti au [5]-ladderane attendu. La raison de l'échec de ces photocycloadditions se trouve dans la distance trop élevée et le mauvais alignement entre deux molécules voisines, séparées de 4,3 Å pour **44** et 4,7 Å pour **45**. En effet, ces molécules ne respectent pas les règles topochimiques de Schmidt que nous détaillerons dans le chapitre suivant.

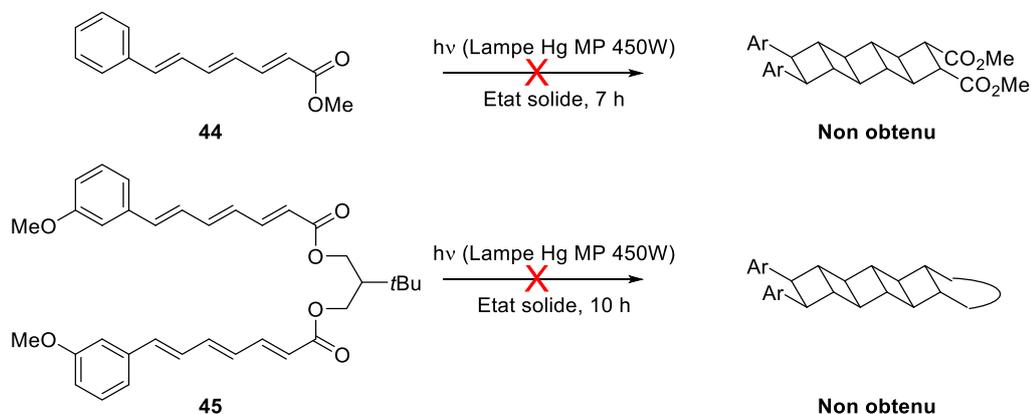


Schéma 17 : Echec de la formation de [5]-ladderanes par une étape de photocycloaddition [2+2]

Dans le but de réduire la distance intramoléculaire entre les chaînes polyéniques, Corey et Mascitti ont ensuite étudié l'irradiation du composé huileux **46** en solution (**Schéma 18**). Le composé cyclobutanique **47** a été obtenu avec un rendement de 90% après 20 h d'irradiation dans l'acétonitrile. Cependant, la tentative de formation du [5]-ladderane **49** à partir du composé triénique **48** a échoué.

⁴⁶ Mascitti, V.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5879–5882.

L'irradiation de ce dernier dans l'acétonitrile n'a conduit qu'à de l'isomérisation des doubles liaisons et de la polymérisation.

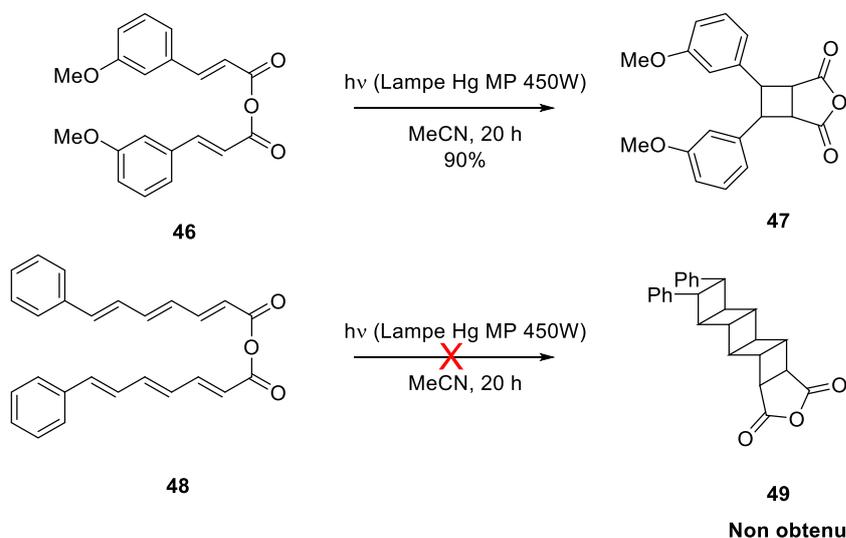


Schéma 18 : Tentative de formation d'un [5]-ladderane par photocycloaddition [2+2] en solution

Conclusion

Dans ce chapitre, nous venons de décrire la découverte et le rôle des ladderanes en milieu naturel. Ils proviennent de bactéries anammox issues de la famille des *Planctomycètes*, vivants dans la partie anaérobie des océans et responsables de la production de plus de 30% de diazote marin, par le biais du processus anammox. Ce dernier a lieu dans le compartiment intracellulaire des bactéries, appelé anammoxosome, et est rendu possible grâce à la forte densité de sa membrane constituée de ladderanes et notamment l'acide pentacycloanammoxique. Le rôle biologique des ladderanes est donc essentiel puisqu'ils empêchent les intermédiaires toxiques du processus anammox de tuer la cellule. Ils représentent donc d'excellents biomarqueurs environnementaux à ce processus.

Dans un deuxième temps, nous avons passé en revue la synthèse par oligomérisation ou multi-étapes de ladderanes de différentes tailles depuis le début des années 60. Nous avons pu constater qu'il est difficile d'isoler les ladderanes et de contrôler leur taille. Jusqu'à présent, seul Corey a réussi à préparer l'acide pentacycloanammoxique par le biais de synthèses relativement complexes en formant chaque cyclobutane itérativement. Il a montré toute la difficulté pour obtenir un ladderane en une seule étape de photocycloaddition [2+2].

CHAPITRE 2

**Etude bibliographique sur la
photocycloaddition [2+2]**

Introduction

Pendant longtemps la photochimie a été mise de côté par le chimiste organicien de synthèse car elle était perçue comme un processus inefficace, conduisant à des produits avec de faibles rendements, qui se dégradent à la lumière. Or, dans les dernières décennies, elle a été grandement utilisée en chimie organique dans l'élaboration de molécules complexes et challenging.⁴⁷ Les réactions photochimiques ont lieu dans des états excités possédant une configuration électronique différente de celle de l'état fondamental. La photochimie respecte de nombreux principes de la chimie verte tels que l'économie d'atomes et d'étapes car les molécules complexes sont synthétisées rapidement à partir de précurseurs simples.⁴⁸ De plus, la lumière permet d'activer la réaction dans des conditions douces et la présence de catalyseurs ou d'agents activants n'est pas nécessaire. Aujourd'hui, les réactions de photochimie couvrent un vaste domaine comportant la cycloaddition, la cyclisation, la decarboxylation, de nombreux réarrangements, le transfert d'électrons, la catalyse photoredox, etc.⁴⁹

La photocycloaddition [2+2] est la réaction photochimique la plus importante et la plus utilisée.^{47a),49h)} Elle consiste en la fermeture d'un cyclobutane par formation de deux liaisons simples en une seule transformation, à partir de deux doubles liaisons C=C. Deux oléfines sont impliquées, dont une est excitée par lumière visible ou ultraviolet (UV). Cette réaction permet d'accéder rapidement à des composés organiques carbocycliques complexes.⁵⁰ Dans ce contexte, nous avons choisi d'étudier ce type de réaction et de l'étendre à la synthèse de ladderanes.

Pouvant aboutir à de nombreux isomères, plusieurs groupes se sont intéressés au contrôle de la régio- et diastéréosélectivité de la photocycloaddition [2+2] à l'état solide ou en solution.^{49b)} Une certaine nomenclature est appliquée aux régio- et diastéréoisomères des composés cyclobutaniques et sera utilisée tout au long de ce manuscrit (**Figure 7**). Un régioisomère comportant deux substituants en position 1,2 sera appelé HH (« head-to-head ») et HT (« head-to-tail ») s'ils sont en position 1,3. Est appelée *cis/trans* la configuration relative des substituants portés par le cyclobutane présents sur l'oléfine de départ. Celle résultant de la formation du cyclobutane lors de la photocycloaddition [2+2]

⁴⁷ a) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103. b) Loubière, K.; Oelgemöller, M.; Aillet, T.; Dechy-Cabaret, O.; Prat, L. *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* **2016**, *104*, 120-132.

⁴⁸ Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312.

⁴⁹ a) De Keukeleire, D.; He, S. L. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 359-380. b) Hernvann, F.; Rasore, G.; Declerck, V.; Aitken, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8212-8222. c) Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000-1045. d) Brimiouille, R.; Lenhart, D.; Maturi, M. M.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3872-3890. e) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363. f) McGlinchey, M. J.; Hopf, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 222-233. g) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-113. h) Poplata, S.; Tröster, A.; Zou, Y.-Q.; Bach, T. *Chem. Rev.* **2016**, Article ASAP. i) Ramamurthy, V.; Sivaguru, J. *Chem. Rev.* **2016**, Article ASAP.

⁵⁰ a) Gauzy, C.; Pereira, E.; Faure, S.; Aitken, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7095-7097. b) Gu, X.; Xian, M.; Roy-Faure, S.; Bolte, J.; Aitken, D. J.; Gefflaut, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 193-196. c) Le Liepvre, M.; Ollivier, J.; Aitken, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5953-5962. d) André, V.; Gras, M.; Awada, H.; Guillot, R.; Robin, S.; Aitken, D. J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3571-3576.

est appelée *syn* ou *anti*. Deux nomenclatures différentes (AB / A'B') existent pour décrire la stéréochimie complète d'un cyclobutane. Les réactions intermoléculaires seront plutôt décrites par les termes *regio*, *cis* et *trans* (AB, couleur rouge)⁵¹ alors que la stéréochimie d'un cyclobutane formé de manière intramoléculaire sera notée *cis*, *trans*, *syn* et *anti* (A'B', couleur bleue).

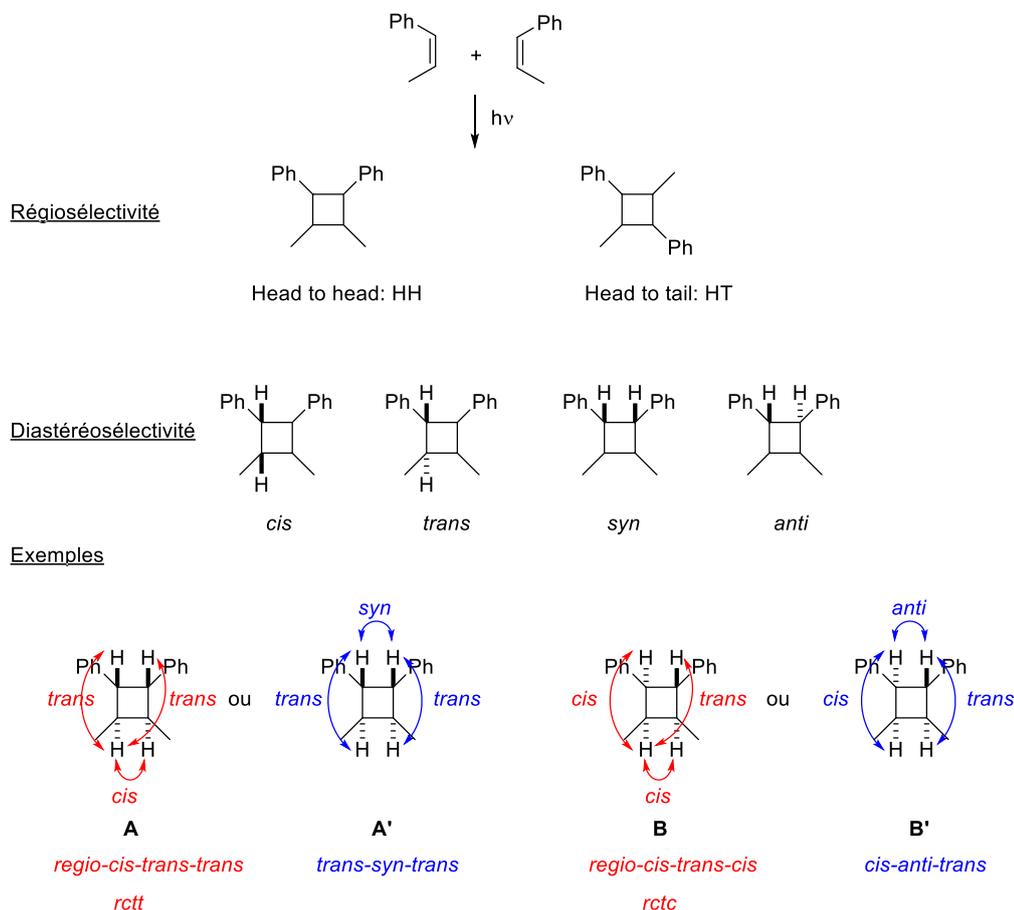


Figure 7 : Nomenclature appliquée aux régio et diastéréoisomères obtenus par photocycloaddition [2+2]

Après avoir rappelé les principes de la photochimie, les différentes méthodes permettant d'effectuer la réaction de photocycloaddition [2+2] à l'état solide puis en solution seront détaillées. Le postulat topochemique de Schmidt sera analysé ainsi que les interactions pouvant orienter deux oléfines dans un arrangement favorable à la photocycloaddition à l'état solide. Puis les techniques de catalyses au cuivre (I) et photoredox ainsi que la photosensibilisation permettant la photocycloaddition en solution seront abordées.

⁵¹ Chanthapally, A.; Yang, H.; Quah, H. S.; Webster, R. D.; Schreyer, M. K.; Wong, M. W.; Vittal, J. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15702-15708.

I. Principe de la photochimie

La photochimie est une science permettant l'activation d'une molécule par la lumière, en la transférant dans un état excité riche en énergie. Le phénomène d'absorbance représente le passage d'un électron de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) d'une molécule de l'état fondamental à un état excité singulet par absorption d'un photon (**Figure 8**).⁵² L'absorbance a lieu après irradiation du substrat dans sa longueur d'onde maximale qui lui est spécifique. Ce phénomène est très rapide, de l'ordre de 10^{-15} seconde.

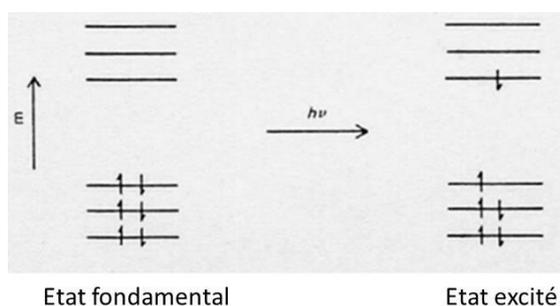


Figure 8 : Principe de l'absorbance. Image issue de l'article « Photochimie », *Encyclopædia Universalis*.

Différentes transitions photochimiques ont lieu durant l'absorption. Les électrons de l'état fondamental S_0 , électroniquement le plus bas, sont répartis dans plusieurs niveaux d'énergies des états excités S_1 , S_2 , S_3 . Après excitation par l'absorption d'un photon, la molécule revient dans son état fondamental en libérant son énergie de manière non radiative par dégagement de chaleur ou radiative par émission d'un rayonnement. Ce dernier représente le phénomène de photoluminescence qui comprend la fluorescence et la phosphorescence. Le diagramme de Jablonski détaille les différentes façons de retourner à l'état fondamental pour la molécule excitée (**Figure 9**).

⁵² Jousset-Dubien, J. « Photochimie », *Encyclopædia Universalis*.

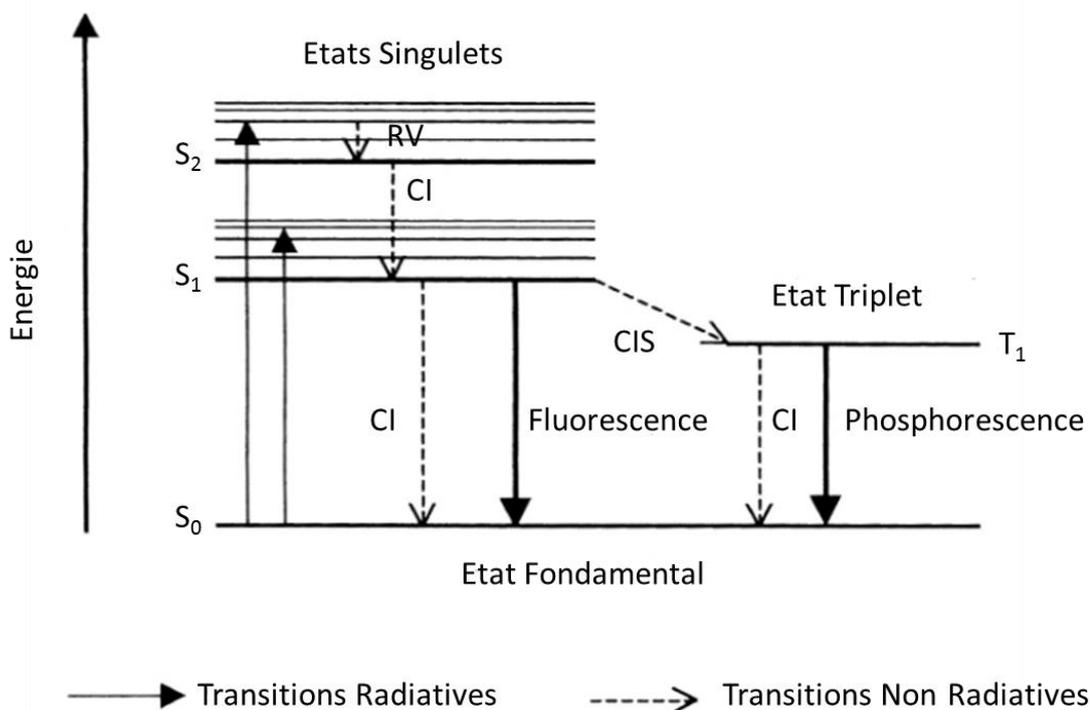


Figure 9: Diagramme de Jablonski. CI : conversion interne, CIS : croisement intersystème, RV : relaxation vibrationnel. Image issue de l'article « Photochimie », *Encyclopædia Universalis*.

Une fois irradié dans différents niveaux d'énergie de l'état excité, l'électron rejoint l'état électronique sous-jacent en cédant de l'énergie au milieu extérieur par phénomène non radiatif de relaxation vibrationnelle, très rapide, de l'ordre de 10^{-14} à 10^{-11} seconde. Des niveaux d'énergie peuvent également chevaucher des états électroniques par conversion interne. Ces deux processus n'interviennent que sur les états excités du fait de la trop grande différence d'énergie entre l'état fondamental S_0 et le premier état excité S_1 . La molécule retourne dans son état fondamental qu'à partir de son état singulet S_1 d'après la règle de Kasha. Elle peut le faire soit directement, soit après passage dans son état triplet par croisement intersystème (CIS). On dit alors que la molécule réagit photochimiquement dans son état singulet ou triplet. Dans les deux cas, le retour à l'état fondamental peut être effectué par voies non radiative ou radiative par photoluminescence. À partir de l'état singulet, cette dernière est représentée par la fluorescence. Ce phénomène permet le passage de l'état excité S_1 à l'état fondamental S_0 par émission d'un photon. Cette transition est rapide, de l'ordre de 10^{-9} à 10^{-7} seconde car l'état de spin est inchangé ($\Delta S = 0$) entre les deux états singulets. Une molécule fluorescente a donc peu de temps pour réagir photochimiquement une fois excitée.

Si le CIS est possible, l'électron passe de l'état excité singulet S_1 au triplet T_1 , et son retour à l'état fondamental S_0 par voie radiative se fait par phosphorescence. Le CIS est une transition non radiative dite « interdite » car elle ne devrait pas exister d'après les règles de la sélection électronique. Cependant, elle est rendue permise grâce aux facteurs de couplages vibrationnels et entre en

compétition avec la fluorescence avec une vitesse comparable de l'ordre de 10^{-8} à 10^{-3} seconde. La phosphorescence est la transition la plus lente du diagramme de Jablonski, de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-1} secondes, du fait du changement de spin entre l'état excité triplet et fondamental singulet. Ainsi, une molécule phosphorescente aura plus de temps pour réagir photochimiquement à l'état excité.

I. A. Conditions expérimentales

En photochimie, les conditions expérimentales utilisées sont très importantes pour le fonctionnement d'une réaction. Ainsi, les conditions de solvants, température, filtre de verrerie, concentration, domaine d'émission ou encore système d'irradiation seront très importantes et à choisir judicieusement.

I. A. a) Solvants

Les réactions de photochimie peuvent être réalisées à l'état solide, gazeux ou liquide. Pour des raisons pratiques, elles se font généralement en solution. Le choix du solvant est alors primordial car il doit solubiliser au mieux le chromophore sans pour autant absorber la lumière émise par la source lumineuse (**Tableau 1**).

Solvant	Eau	MeCN	EtOH	MeOH	Et ₂ O	DCM	THF	Toluène	Acétone
λ bloquant la lumière (nm)	185	190	204	205	215	230	245	285	330

Tableau 1 : Solvants utilisés en photochimie

I. A. b) Température

La température joue un rôle important dans les réactions de photochimie. Lorsqu'elle est trop élevée, elle peut favoriser des réactions secondaires thermiques telles que le réarrangement de Cope qui conduit, dans le cadre de la formation de ladderanes, à des macrocycles par ouverture de cyclobutanes.⁵³ La lumière émise pendant l'irradiation dégageant de la chaleur, il sera donc préférable de travailler à basse température ou d'utiliser des systèmes de refroidissement pendant la réaction.

⁵³ a) Hopf, H.; Greiving, H.; Beck, C.; Dix, I.; Jones, P. G.; Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 567–581. b) Kole, G. K.; Chanthapally, A.; Tan, G. K.; Vittal, J. J. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 5555–5559. c) Meng, F.; Min, J.; Wang, C.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2220–2225.

I. A. c) Filtre

En photochimie, le filtre représente le type de verre utilisé, généralement du pyrex ou du quartz. Celui-ci ne doit pas bloquer la lumière émise aux longueurs d'ondes choisies. Les différents filtres transmettent plus ou moins bien la lumière dans des gammes de longueurs d'ondes différentes (**Figure 10**).⁵⁴ Le pyrex qui est la verrerie la plus utilisée au laboratoire sera choisi pour des longueurs d'ondes au-delà de 300 nm, alors que le quartz sera préféré pour les plus basses longueurs d'ondes.

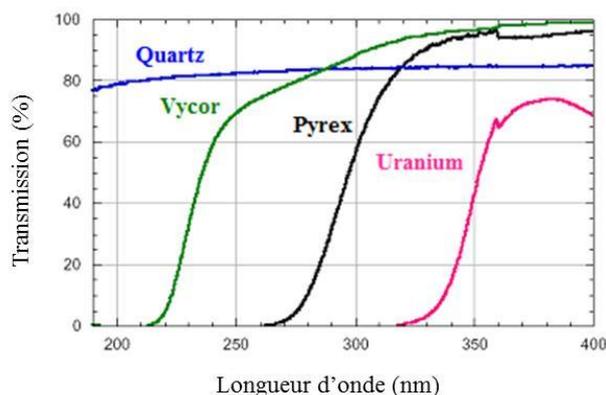


Figure 10 : Transmission de la longueur d'onde dans la verrerie

I. A. d) Domaine d'émission

Bien que les absorbances maximales de certaines fonctions chimiques soient connues et décrites (**Tableau 2**), il est préférable de réaliser le spectre d'absorption UV de chaque substrat avant de l'irradier. Celui-ci va permettre de déterminer la longueur d'ondes à émettre pour exciter au mieux le composé à son absorbance maximale.

Composés organiques	Absorbance max (nm)
Alcène simple	190 - 200 ($\pi - \pi^*$)
Diène non cyclique	220 - 250 ($\pi - \pi^*$)
Diène cyclique	250 - 270 ($\pi - \pi^*$)
Styrène	270 - 300 ($\pi - \pi^*$)
Cétone α,β -insaturée	200 - 280 ($\pi - \pi^*$), 310 - 330 ($n - \pi^*$)
Composés aromatiques	250 - 280 ($\pi - \pi^*$)

Tableau 2 : Absorbance de certains composés organiques

⁵⁴ www.chm.bris.ac.uk/org/bmilburn/chemdraw&wordfiles/Photochemical%20Reactors.doc

II. Réaction de photocycloaddition [2+2]

La photocycloaddition [2+2] consiste à créer un cyclobutane à partir de deux oléfines par activation de l'une d'entre elles à la lumière. Or, ce processus n'est pas toujours majoritaire car il entre en compétition avec l'isomérisation des doubles liaisons C=C et la photodégradation. De plus, le contrôle de cette réaction est difficile, notamment sur des systèmes polyéniques, car de nombreux isomères peuvent être synthétisés. Ainsi, des méthodes ont été proposées à l'état solide et en solution pour réussir à contrôler cette réaction.

II. A. Etat solide

L'état solide est un milieu très utilisé pour effectuer les réactions chimiques du fait d'une grande organisation moléculaire. Il tolère des transformations hautement régio- et stéréosélectives qui ne sont pas permises en solution. En photochimie notamment, il favorise la photocycloaddition en évitant l'isomérisation (*Z/E*) des oléfines, majoritaire en solution.

II. A. a) Postulat topochimique

Bien que la première photocycloaddition [2+2] à l'état solide remonte aux travaux de Liebermann en 1877,⁵⁵ cette réaction a été grandement approfondie et analysée par Schmidt dans les années 60 - 70.⁵⁶ Ses travaux sur les dérivés de l'acide cinnamique ont permis une meilleure compréhension du comportement des oléfines irradiées à l'état solide. Dans un premier temps, il a montré que l'acide cinnamique *trans* possède trois formes cristallines différentes : α , β et γ . La première est préparée par évaporation lente de l'acide cinnamique dans une solution d'éther ou de benzène, alors que la forme β est obtenue par recristallisation dans une solution concentrée du substrat dans l'éther, filtrée puis lavée à l'éther de pétrole à 0 °C.^{56a)} L'obtention de la forme γ n'est pas mentionnée. Sous toutes ses formes, l'acide cinnamique possède un arrangement moléculaire à une dimension, lié par des liaisons hydrogènes entre les motifs acides carboxyliques. Dans la forme α , l'arrangement moléculaire ressemble à un escalier et possède un centre de symétrie (**Figure 11**).^{56b)} Les molécules sont orientées parallèlement en HT, et sont séparées de 3,59 Å. L'arrangement

⁵⁵ Liebermann, C. Ueber Polythymochinon. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1877**, 10, 2177-2179.

⁵⁶ a) Cohen, M. D.; Schmidt, G. M. J.; Sonntag, F. I. *J. Chem. Soc. Resumed* **1964**, 2000–2013. b) Schmidt, G. M. J. *J. Chem. Soc. Resumed* **1964**, 2014–2021. c) Lahav, M.; Schmidt, G. M. J. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1967**, 239–243. d) Lahav, M.; Schmidt, G. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 2957–2962. e) Green, B. S.; Lahav, M.; Schmidt, G. M. J. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1971**, 1552–1564. f) Lahav, M.; Schmidt, G. M. J. *J. Chem. Soc. B Phys. Org.* **1967**, 312–317. g) Cohen, M. D.; Elgavi, A.; Green, B. S.; Ludmer, Z.; Schmidt, G. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6776–6779. h) Elgavi, A.; Green, B. S.; Schmidt, G. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2058–2059.

moléculaire de la forme β montre un positionnement en HH des groupements phényles et acides, et une distance de 4 Å entre deux molécules séparées par un plan de symétrie. Les oléfines de la forme γ sont éloignées de 4,7 à 5,1 Å, ce qui les empêche de réagir entre elles.

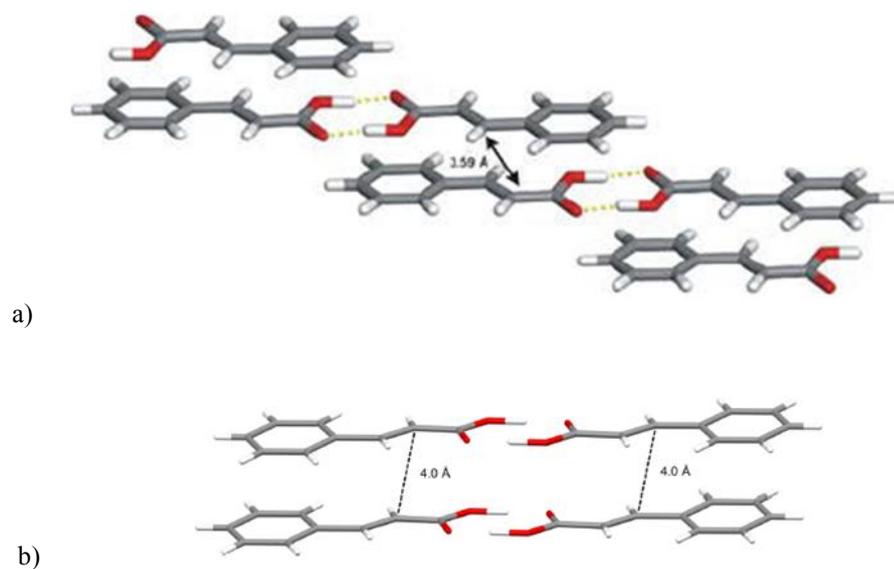


Figure 11 : Arrangement moléculaire de l'acide cinnamique *trans* a) forme α b) forme β . Image issue de l'article Ramamurthy et al. *Chem. Rev.* **2016**, Article ASAP

Alors que la forme γ est photostable, l'irradiation des formes α et β conduit quantitativement aux dimères acides α -truxillique HT et β -truxinique HH respectivement (**Schéma 19**).

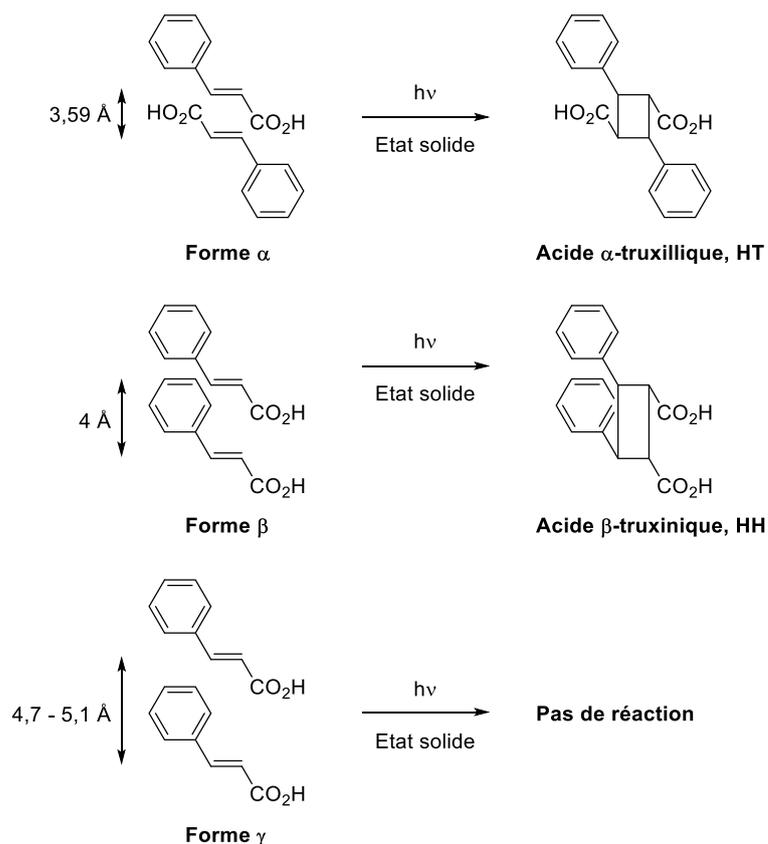


Schéma 19 : Irradiation à l'état solide des formes α , β et γ de l'acide cinnamique *trans*

L'étude de dérivés d'acide cinnamique hétérocycliques^{56c)} ou substitués par des groupements méthoxy⁶ et halogénés,^{56b)} et sur des polyènes,^{56d-h)} a permis à Schmidt de confirmer la relation entre l'arrangement moléculaire et la réactivité de la photocycloaddition à l'état solide. En effet, après l'obtention de résultats cohérents sur de nombreux exemples, Schmidt a proposé un postulat topochimique établissant les critères de la réactivité de la photocycloaddition [2+2] à l'état solide. Ainsi, pour réagir à l'état solide, deux oléfines doivent être alignées parallèlement à une distance comprise entre 3,5 et 4,2 Å. La photocycloaddition [2+2] s'effectue avec le minimum de mouvements atomiques. Ce principe est à la base de tous les travaux de photocycloaddition à l'état solide,^{7,53d),57} et seulement quelques rares contre-exemples ont été rapportés, concernant la distance entre deux oléfines.⁴⁹ⁱ⁾

⁵⁷ a) MacGillivray, L. R.; Papaefstathiou, G. S.; Frišćić, T.; Hamilton, T. D.; Bučar, D.-K.; Chu, Q.; Varshney, D. B.; Georgiev, I. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 280–291. b) Ramamurthy, V.; Venkatesan, K. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 433–481.

II. A. b) Interactions phényle - perfluorophényle

Dans le but d'orienter des polyènes parallèlement à une distance inférieure à 4,2 Å, certains chercheurs ont utilisé la capacité du fluor à exacerber un fort π - stacking de 30 kJ/mol entre les groupements phényle et perfluorophényle.^{49i),58} Ainsi, pour une simple photocycloaddition [2+2], le fluor a montré de très bons résultats par rapport aux composés non halogénés.⁵⁹ En 1998, Grubbs^{58a)} a été le premier à montrer l'efficacité du fluor pour l'arrangement supramoléculaire d'oléfines favorable à la photocycloaddition [2+2] à l'état solide. Ainsi, le rapprochement par π - stacking des groupements phényle et perfluorophényle a permis la formation intermoléculaire d'un cyclobutane *rcct* à l'état solide avec un rendement quasi quantitatif (**Schéma 20**).

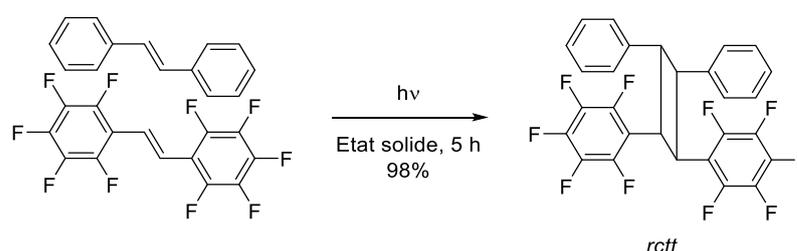
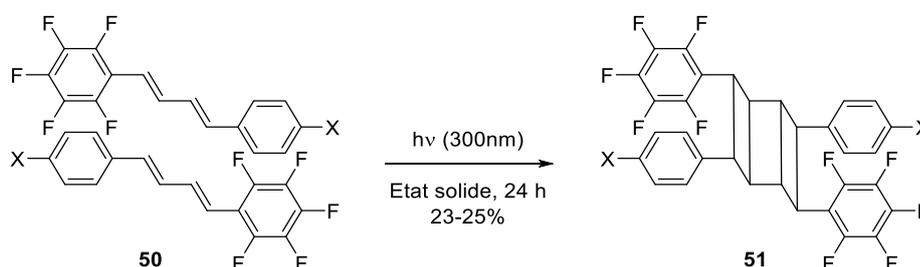


Schéma 20 : Photocycloaddition de composés stilbéniques par le biais du π - stacking entre les groupements phényle et perfluorophényle

Plus tard, cette méthodologie a été appliquée sur des composés polyéniques. En 2002, le groupe de Vishnumurthy⁶⁰ a synthétisé un [3]-ladderane HT par double cycloaddition de diènes phényle - perfluorophényle **50** (**Schéma 21**). L'analyse RX du substrat de départ montre un parfait alignement entre les doubles liaisons C=C de deux molécules voisines et une distance de 3,7 - 3,8 Å. La cyclisation s'effectue par étapes avec la fermeture d'un cyclobutane au bout de 12 h d'irradiation puis du [3]-ladderane **51** après 24 h.



X = OMe, Me, H

⁵⁸ a) Coates, G. W.; Dunn, A. R.; Henling, L. M.; Ziller, J. W.; Lobkovsky, E. B.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3641-3649. f) Reichenbacher, K.; Süß, H. I.; Hulliger, J. *Chem Soc Rev* **2005**, *34*, 22-30.

⁵⁹ Marras, G.; Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Vij, A. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1397-1402.

⁶⁰ Vishnumurthy, K.; Guru Row, T. N.; Venkatesan, K. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 427-430.

Schéma 21 : Synthèse d'un [3]-ladderane par double cycloaddition de diènes phényle - perfluorophényle

En 2005, Liu a étudié la photocycloaddition de diènes trifluorométhylphényles substitués.⁶¹ L'organisation moléculaire générée par les groupements fluorés a permis la formation d'un cyclobutane à l'état solide (**Schéma 22**). Cependant, contrairement au perfluorophényle, le parfait alignement de deux molécules n'a pas été possible, et la cyclisation a donc eu lieu entre deux doubles liaisons C=C décalées, ne formant qu'un seul cyclobutane, au dépend du [3]-ladderane attendu.



Schéma 22 : Simple cycloaddition de diènes trifluorométhylphényles

En 2009, le groupe de Sonoda⁶² a testé la photocycloaddition [2+2] de triènes phényle - perfluorophényle de la même manière que Vishnumurthy (**Schéma 23**). Or, bien que le π - stacking permette un alignement quasi parfait des molécules, seule une simple cycloaddition a lieu. Les double ou triple cyclisations qui permettraient la formation de [3]- ou [5]-ladderanes ne sont pas observées et l'irradiation du dimère *rctt* **53** isolé conduit exclusivement au trimère **54** par cycloaddition intermoléculaire. Les auteurs argumentent par des calculs d'optimisation de géométrie qu'à l'inverse du monomère **52** très organisé, l'arrangement moléculaire du solide amorphe **53** est non planaire et non structurée, ce qui empêche d'autres cycloadditions intramoléculaires.

⁶¹ a) Liu, J.; Wendt, N. L.; Boarman, K. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1007–1010. b) Liu, J.; Boarman, K. J. *Chem. Commun.* **2005**, 340-341.

⁶² Sonoda, Y.; Goto, M.; Tsuzuki, S.; Akiyama, H.; Tamaoki, N. *J. Fluor. Chem.* **2009**, 130, 151–157.

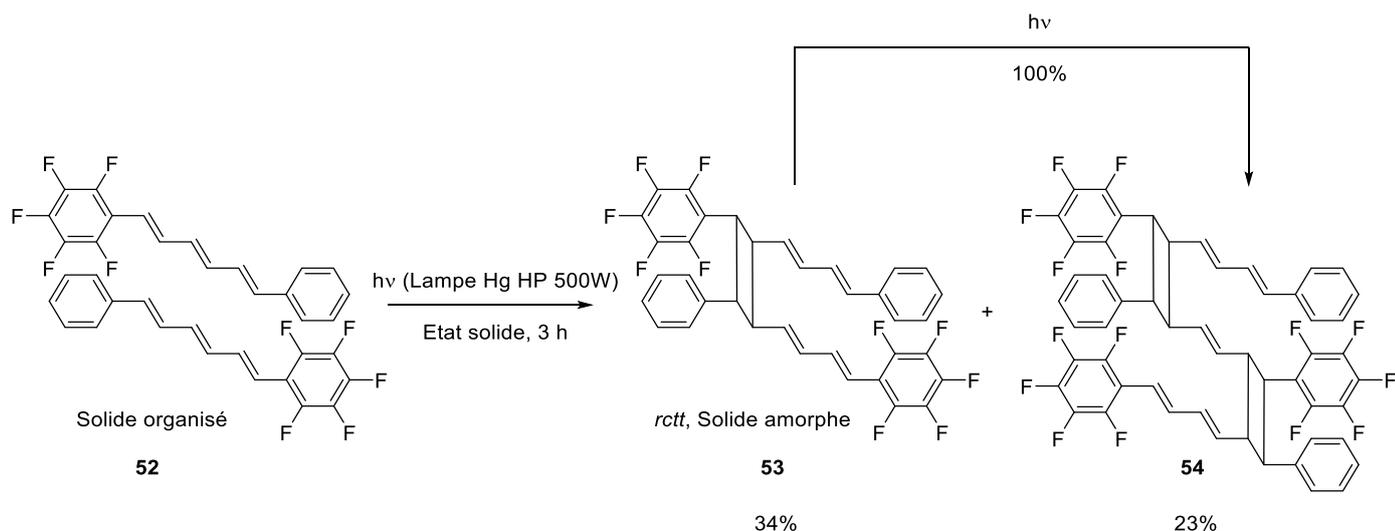


Schéma 23 : Photocycloaddition du triène phényle - perfluorophényle

II. A. c) Utilisation d'une plateforme non covalente

II. A. c) 1) Liaison hydrogène

Dans le but de contrôler la réactivité à l'état solide et de permettre la photocycloaddition selon le postulat topochimique de Schmidt, certains groupes,⁶³ notamment celui de MacGillivray,^{8,57a),64} ont étudié les assemblages supramoléculaires entre une plateforme et deux oléfines par cocrystallisation au moyen de liaisons hydrogènes. Cette organisation moléculaire aligne parallèlement les doubles liaisons C=C entre elles à une distance inférieure à 4,2 Å ce qui permet la formation d'un ou plusieurs cyclobutanes après cycloaddition [2+2]. L'utilisation de liaisons non covalentes peu énergétiques est intéressante car elles contrôlent la formation de liaisons covalentes entre deux oléfines lors de la photocycloaddition puis elles sont clivées par simple extraction en libérant le photodimère (**Schéma 24**).^{64c)}

⁶³ a) Feldman, K. S.; Campbell, R. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1924-1925. b) Ohba, S.; Hosomi, H.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6349-6352.

⁶⁴ a) MacGillivray, L. R.; Reid, J. L.; Ripmeester, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7817-7818. b) Papaefstathiou, G. S.; Kipp, A. J.; MacGillivray, L. R. *Chem. Commun.* **2001**, 2462-2463. c) MacGillivray, L. R. *CrystEngComm* **2002**, *4*, 37-41. d) Hamilton, T. D.; Papaefstathiou, G. S.; MacGillivray, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11606-11607. e) Papaefstathiou, G. S.; Zhong, Z.; Geng, L.; MacGillivray, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9158-9159. f) Friščić, T.; MacGillivray, L. R. *Chem. Commun.* **2005**, 5748-5750. g) Chu, Q.; Swenson, D. C.; MacGillivray, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3569-3572. h) Friščić, T.; MacGillivray, L. R. *Chem. Commun.* **2003**, 1306-1307. i) Papaefstathiou, G. S.; Friščić, T.; MacGillivray, L. R. *J. Supramol. Chem.* **2002**, *2*, 227-231. j) Friščić, T.; Drab, D. M.; MacGillivray, L. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4647-4650.

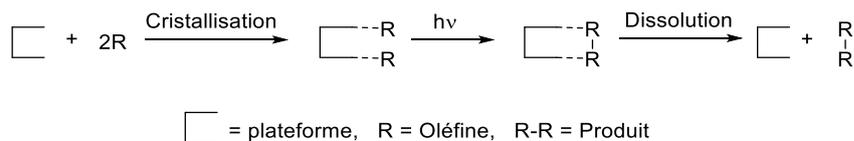


Schéma 24 : Contrôle de la photocycloaddition [2+2] par assemblage moléculaire de deux oléfines avec une plateforme linéaire liées par liaisons hydrogènes

Le succès de ce processus réside dans le choix de la plateforme permettant d'assembler et d'organiser les molécules d'intérêt à l'état solide. En 1995, Feldman^{63a)} a montré qu'un naphthalène disubstitué en forme de « J » maintenait parallèlement deux oléfines à une distance de 3,62 Å l'une de l'autre et permettait ainsi la cycloaddition (**Schéma 25**).

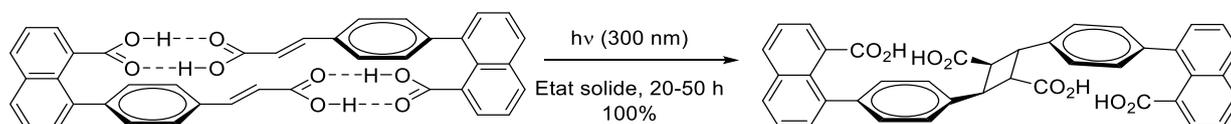


Schéma 25 : Assemblage moléculaire orientant parallèlement deux oléfines par une plateforme naphthalène disubstituée

MacGillivray a, quant à lui, proposé la plateforme benzène 1,3-dihydroxy, ou résorcinol, à la suite des travaux d'Ayoma montrant qu'un cocrystal de bis(resorcinol)anthracène maintenait par liaisons hydrogènes deux molécules d'antraquinone à une distance de 3,80 Å (**Figure 12**).^{57a),64i)}

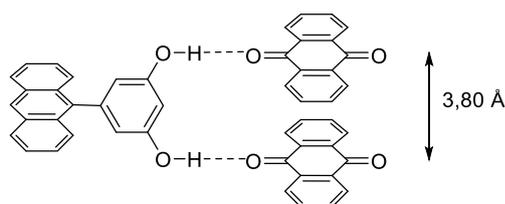


Figure 12 : Assemblage de deux molécules d'antraquinone à l'état solide maintenues parallèlement à une distance de 3,80 Å par liaisons hydrogènes avec une plateforme résorcinol

Cette plateforme donneuse de liaison hydrogène, pourrait donc aligner des groupements azotés. En 2000, MacGillivray a montré que la cocrystallisation du résorcinol avec le 1,2-bis(4-pyridyl)éthylène (*E*) (**4,4'-bpe**) conduisait à l'assemblage moléculaire comportant quatre composants reliés entre eux par liaisons hydrogène.^{64a)} Ce composé aza stilbénique a été choisi car il est photostable à l'état solide du fait de la distance entre ses doubles liaisons de 6,52 Å, et son irradiation

en solution forme quatre isomères différents.⁶⁵ Liées au résorcinol, les deux oléfines maintenues parallèlement à une distance de 3,65 Å fournissent après irradiation à l'état solide, le photodimère *rctt* (**Schéma 26**). L'assemblage supramoléculaire a donc permis d'effectuer la photocycloaddition [2+2] de manière quantitative après rapprochement des doubles liaisons, et de contrôler sa stéréosélectivité.

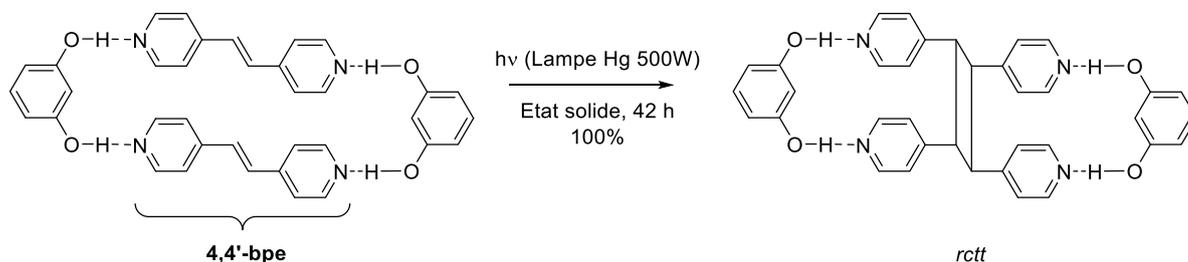
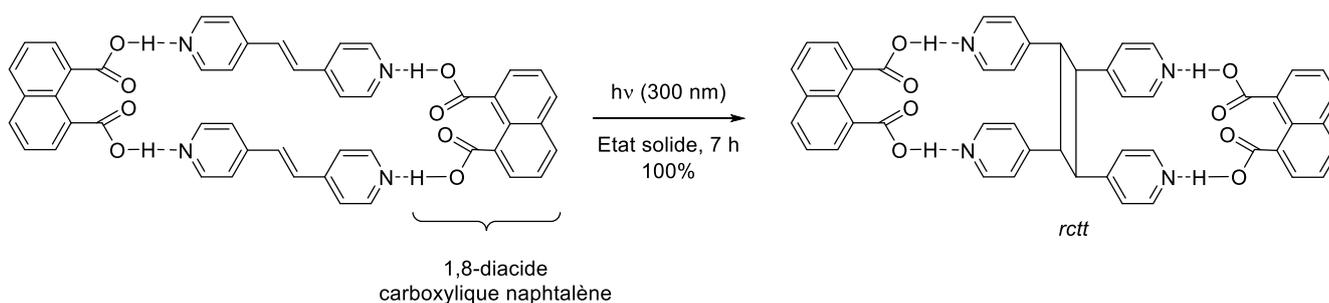


Schéma 26: photocycloaddition [2+2] quantitative et stéréosélective du **4,4'-bpe** au sein d'un assemblage moléculaire à quatre composants avec le résorcinol

A la suite de cette découverte, MacGillivray a établi une librairie de substrats et de plateformes pouvant contrôler la photocycloaddition [2+2] à l'état solide. Dans un premier temps, il a généralisé la cycloaddition du **4,4'-bpe** avec différentes plateformes. Le 1,8-diacide carboxylique naphthalène^{64b)} et l'imide de Rebek⁶⁶ ont montré leur efficacité en maintenant les oléfines à une distance de 3,72 et 3,76 Å respectivement dans un assemblage moléculaire à quatre composants. L'irradiation de ces derniers a conduit au photodimère *rctt* quantitativement (**Schéma 27**). L'imide de Rebek,⁶⁷ plateforme hétéroditipique, a été étudié du fait de la distance de 3.5 Å entre ses groupements terminaux et de sa capacité à donner des liaisons hydrogène.⁶⁸



⁶⁵ Vansant, J.; Toppet, S.; Smets, G.; Declercq, J.-P.; Germain, G.; Van Meerssche, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1565–1573.

⁶⁶ Varshney, D. B.; Gao, X.; Frišćić, T.; MacGillivray, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 646–650.

⁶⁷ a) Rebek Jr, J. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 399–404. b) Rebek Jr, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 245–255.

⁶⁸ a) Faraoni, R.; Castellano, R. K.; Gramlich, V.; Diederich, F. *Chem. Commun.* **2004**, 370–371. b) Castellano, R. K.; Gramlich, V.; Diederich, F. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 118–129. c) Pascal, R. A. Jr.; Ho, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8507–8508. d) Mori, K.; Murai, O.; Hashimoto, S.; Nakamura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8523–8526.

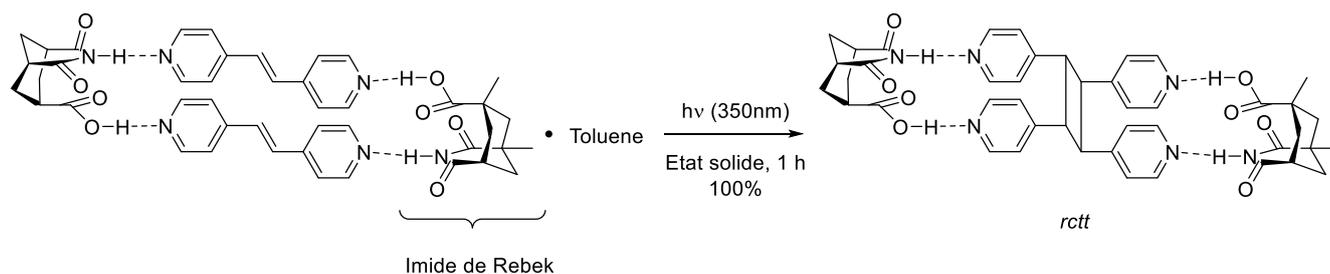


Schéma 27 : photocycloaddition [2+2] du **4,4'-bpe** en présence des plateformes 1,8-diacide carboxylique naphthalène et imide de Rebek

Après avoir défini les plateformes pouvant assembler et organiser les molécules de **4,4'-bpe** dans un arrangement favorable à la photocycloaddition [2+2] à l'état solide, MacGillivray a étudié différents substrats bipyridines, dérivés du **4,4'-bpe**.⁶⁴ⁱ⁾ Les substrats choisis sont non symétriques pour connaître la régiosélectivité de cette cycloaddition. Ainsi, l'irradiation du 1-(3-pyridyl)-2-(4-pyridyl)éthylène (*E*) (**3,4-bpe**) en présence de la plateforme naphthalène a conduit au photodimère HH *rctt* quantitativement (**Schéma 28**).⁶⁹ La distance maintenue entre les deux oléfines est de 3,58 Å.

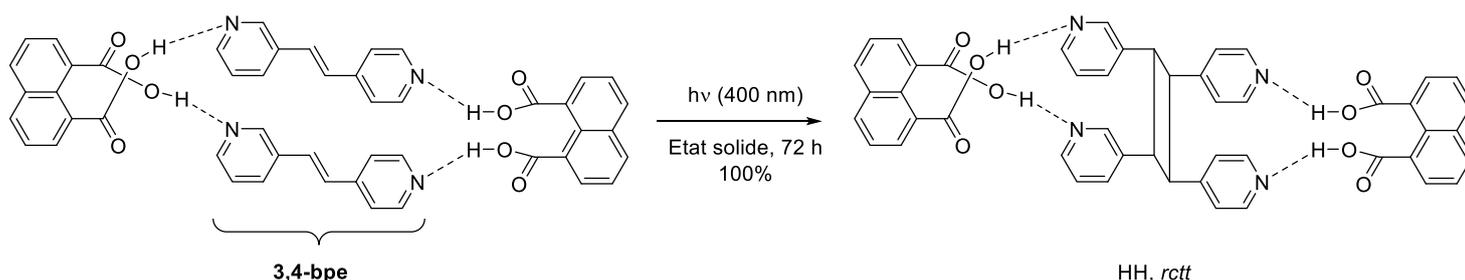


Schéma 28 : photocycloaddition [2+2] régiosélective et stéréosélective du **3,4-bpe** lié à la plateforme naphthalène

MacGillivray a analysé en 2002 l'influence d'un assemblage moléculaire à trois composants et ouvert en partie terminale.⁷⁰ Le 4-chlorostilbazole (**4-Cl-sbz**) est la molécule d'intérêt reliée par deux liaisons hydrogènes au résorcinol. La distance entre les doubles liaisons est de 3,75 Å du côté de la plateforme et 4,40 Å sur la partie ouverte, malgré une interaction chlore-chlore. De plus, les oléfines sont orientées antiparallèlement donc ne respectent pas les règles topochimiques de Schmidt. Cependant, l'irradiation de ce cocrystal conduit au photodimère *rctt* quantitativement (**Schéma 29**).

⁶⁹ Varshney, D. B.; Papaefstathiou, G. S.; MacGillivray, L. R. *Chem. Commun.* **2002**, 1964–1965.

⁷⁰ MacGillivray, L. R.; Reid, J. L.; Ripmeester, J. A.; Papaefstathiou, G. S. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2002**, *41*, 4494–4497.

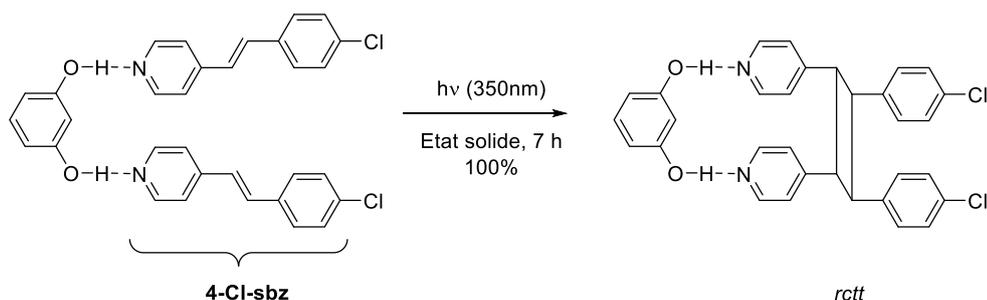


Schéma 29 : photocycloaddition [2+2] du **4-Cl-sbz** dans un assemblage moléculaire ne respectant pas les règles topochimiques de Schmidt

MacGillivray a donc défini une librairie de plateformes et substrats pouvant être utilisés pour effectuer la photocycloaddition [2+2] régio- et stéréosélectivement. Or, toutes les oléfines sont des bipyridines acceptrices de liaisons hydrogènes, et les plateformes sont les donneuses. En 2005, MacGillivray a inversé les rôles en étudiant l'irradiation de l'acide fumarique lié à la plateforme 2,3-bis(4-méthyléthiopyridyl)naphthalène (**2,3-nap**).^{64f)} L'assemblage moléculaire à quatre composants liés par liaisons hydrogènes est également possible dans ce sens-là et les deux oléfines sont séparées de 3,84 Å. La photocycloaddition [2+2] est donc permise pour former le photodimère *rctt* de manière stéréosélective avec un rendement de 70% (**Schéma 30**).

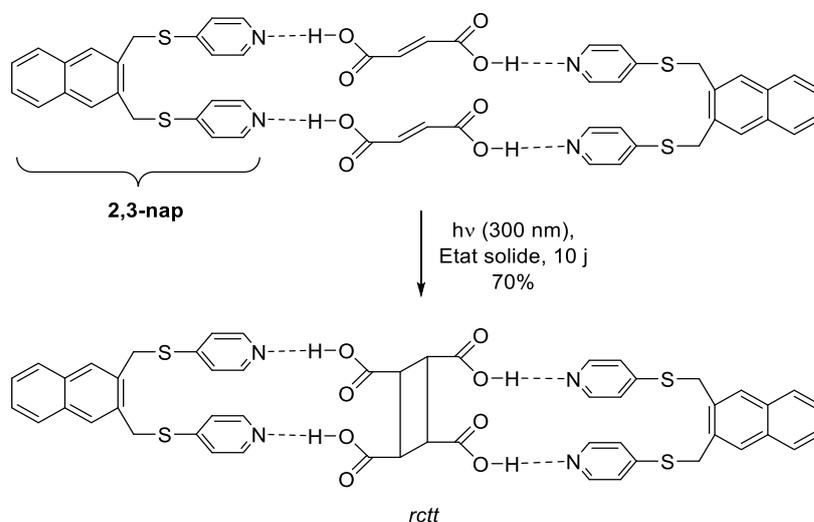


Schéma 30 : Photodimérisation [2+2] de l'acide fumarique lié à une plateforme bipyridine naphthalene

Après avoir réussi les simples et doubles cycloadditions de composés aza stilbéniques, MacGillivray a étudié en 2004 la formation de ladderanes par cette méthodologie à partir de dérivés di- et triéniques.⁸ Ainsi, en étendant le substrat à un bis(4-pyridyl)poly-m-ène (*E*) comportant deux ou trois doubles liaisons, les [3]- et [5]-ladderanes **55** et **56** ont pu être synthétisés quantitativement à l'échelle du gramme en une seule étape de photocycloaddition [2+2] stéréospécifique (**Schéma 31**).

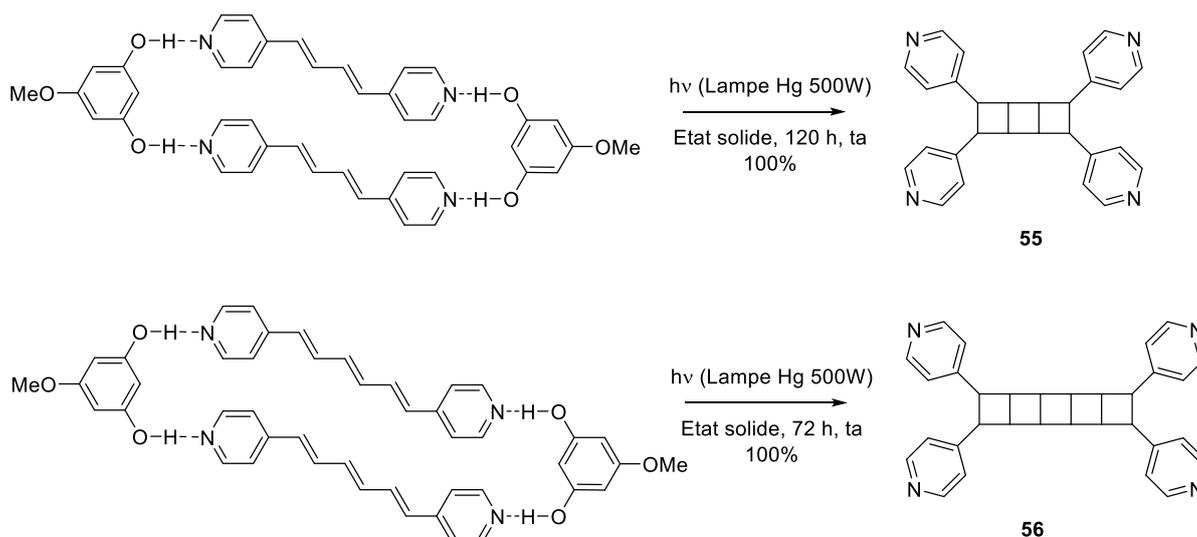


Schéma 31 : Formation de [3]- et [5]-ladderanes par photocycloaddition [2+2] de di- et triènes bipyridines liées au 5-méthoxy-résorcinol par liaisons hydrogène

Les structures RX des cocristaux de départ montrent une distance inférieure à 4,2 Å entre les doubles liaisons d'intérêt, ce qui a permis la photocycloaddition. En fin de réaction, la plateforme est clivée par traitement au KOH et extraction au dichlorométhane. Le suivi RMN des réactions a montré que la fermeture des cyclobutanes n'était pas concertée mais se faisait par étapes de simple, double puis triple cycloaddition. Ce résultat prouve que les liaisons hydrogènes sont assez fortes pour aligner parallèlement les oléfines même après les premières cycloadditions. Ceci est rarement le cas des solides seuls dont la cycloaddition s'arrête après la formation d'un cyclobutane.^{58d),71} Ce résultat dépend du substrat utilisé, comme l'a rapporté le groupe de Wang récemment.^{53d)} En effet, en utilisant des groupements imidazoles à la place des pyridines, l'irradiation s'arrête après une simple photocycloaddition, bien que l'arrangement moléculaire maintienne parallèlement deux oléfines à une distance de 3,8 Å (**Schéma 32**).

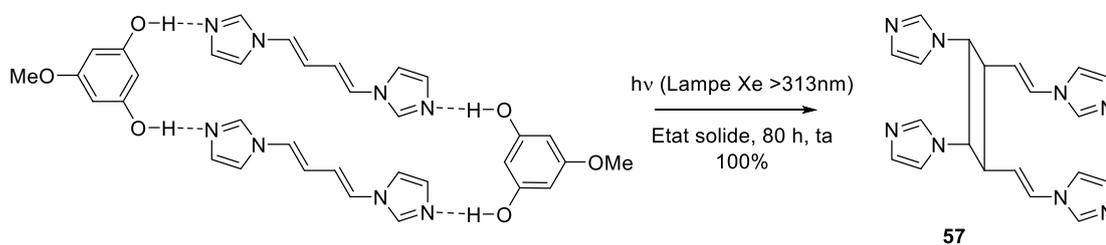


Schéma 32 : photocycloaddition [2+2] d'un diimidazole butadiène dans un assemblage moléculaire à quatre composants avec le 5-méthoxy-résorcinol

⁷¹ Cohen, M. D.; Elgavi, A.; Green, B. S.; Ludmer, Z.; Schmidt, G. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6776 – 6779.

De manière intéressante, le composé **57** est obtenu quantitativement en utilisant une lampe au xénon, alors qu'il se trouve en mélange avec le macrocycle résultant d'un réarrangement de Cope par irradiation au mercure.

II. A. c) 2) Liaisons par métaux

Avec la même approche que les liaisons hydrogènes, MacGillivray a étudié les complexes bimétalliques comme plateforme pouvant lier deux oléfines dans un assemblage moléculaire par coordination métal – substrat, favorable à la photocycloaddition [2+2] à l'état solide (**Schéma 33**).^{64e)}

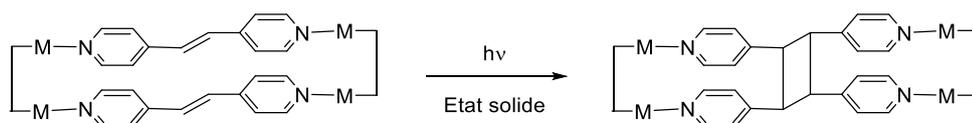


Schéma 33 : Assemblage moléculaire entre deux oléfines et une plateforme bimétallique permettant la photocycloaddition [2+2]

Ainsi, la coordination entre le complexe de zinc cationique dinucléaire $[\text{Zn}_2\text{L}(\text{OH})]^{2+}$ (où LH = 2,6-bis[N-(2-pyridyléthyl)formimidoyl]-4-méthylphénol) avec le **4,4'-bpe** forme un assemblage moléculaire à quatre composants où les doubles liaisons sont séparées de 3.64 Å. La position des oléfines est dictée par la distance de séparation de 3.14 Å entre les deux ions zinciques. La photocycloaddition [2+2] est donc possible et conduit au photodimère *rctt* quantitativement (**Schéma 34**).

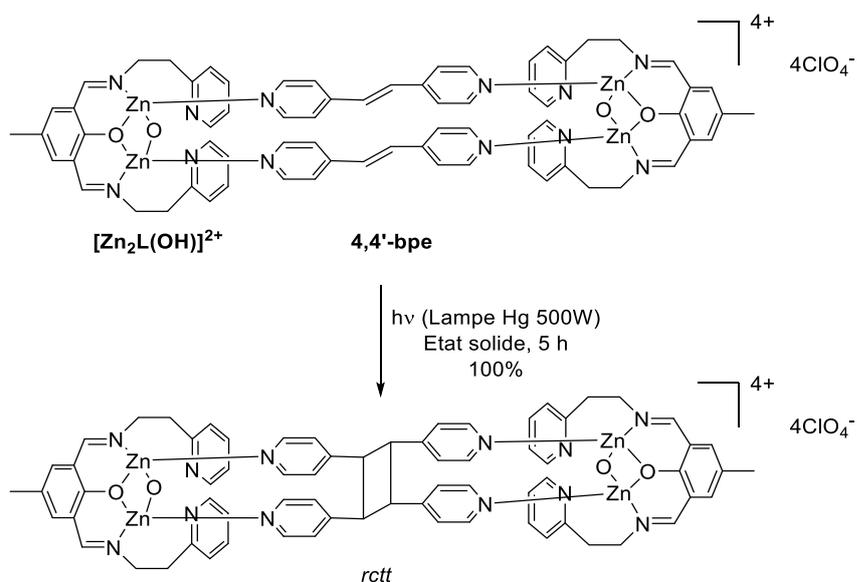


Schéma 34 : Assemblage moléculaire d'une bipyridine et d'un complexe de zinc cationique dinucléaire permettant la photocycloaddition [2+2] à l'état solide

Pour étendre cette approche, MacGillivray a étudié la coordination de l'ion argent (I) avec le (*E*)-4-styrylpyridine.^{64g)} L'ion Ag (I) a été choisi car il est connu pour lier par le biais de forces argentophiles deux métaux Ag-Ag à une distance inférieure à 3.4 Å.⁷² Ainsi, l'assemblage moléculaire formé entre la molécule AgCO₂CF₃ et le 4-styrylpyridine maintenant une distance de 3.41 Å entre les deux ions Ag et 3.82 Å entre les deux doubles liaisons, a permis de réaliser la réaction de photocycloaddition à l'état solide quantitativement (**Schéma 35**). La photodimérisation s'est accompagnée d'une coupure de la liaison Ag-Ag puis d'un éloignement de ces deux ions métalliques l'un de l'autre de 1.16 Å.

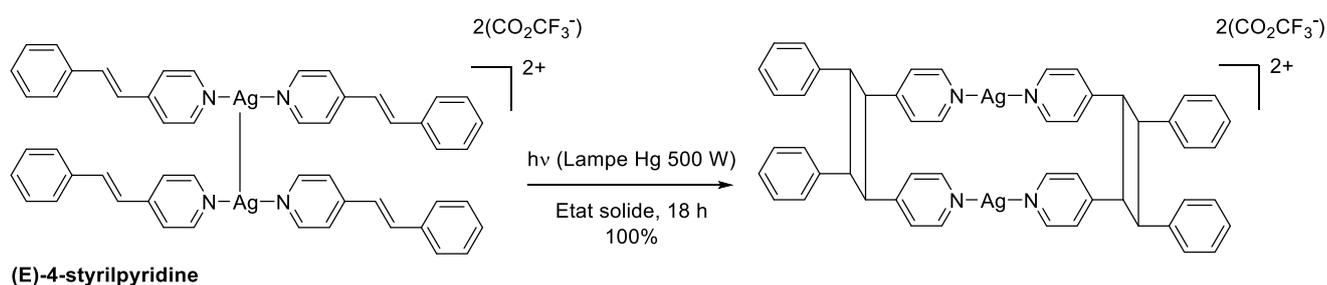


Schéma 35 : photocycloaddition [2+2] du 4-stilbz lié à un ion Ag (I)

En 2006, le groupe de Erker a orienté deux butadiènes en les attachant sur des métallocènes de zirconium permettant la photocycloaddition [2+2] en solution (**Schéma 36**).⁷³ L'irradiation du bis(butadienylcyclopentadienyl) dichlorozirconium **58** dans le dichlorométhane deutéré à - 80 °C a permis la formation du [3]-ladderane **59** avec un rendement de 35%, ainsi que le macrocycle cyclooctadiène à 25%.

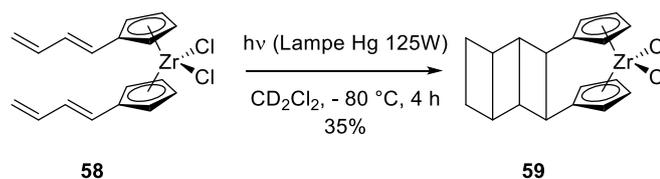


Schéma 36 : Synthèse d'un [3]-ladderane par photocycloaddition de butadiènes liés à des métallocènes de zirconium

⁷² a) Brandys, M.-C.; Puddephatt, R. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1508–1509. b) Blake, A. J.; Champness, N. R.; Chung, S. S. M.; Li, W.-S.; Schröder, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1675-1676.

⁷³ Paradies, J.; Greger, I.; Kehr, G.; Erker, G.; Bergander, K.; Fröhlich, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7630–7633.

II. B. En solution

II. B. a) Utilisation d'une plateforme rigide covalente

L'utilisation d'une plateforme rigide liée aux substrats par liaisons covalentes énergétiques permet de bien organiser le système pour permettre la photocycloaddition [2+2] en solution.

II. B. a) 1) Ethers couronnes

Le premier exemple de fermeture d'un cyclobutane à partir de deux doubles liaisons maintenues parallèlement par une plateforme rigide a été décrit par le groupe de Akabori dans la fin des années 80.⁷⁴ Les oléfines sont liées à une plateforme biphenyle d'un côté et diaza ether couronne de l'autre, et sont séparées de 4,7 - 4,8 Å pour $n = 1$ (**Schéma 37**). La réaction de photocycloaddition [2+2] n'est donc pas possible à l'état solide, mais conduit en solution au photodimère **60** avec un rendement dépendant de la taille de l'aza ether couronne.

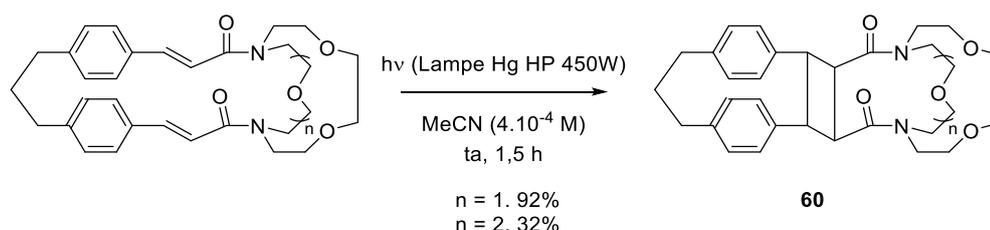


Schéma 37 : Photocycloaddition [2+2] de deux oléfines maintenues par une plateforme biphenyle avec un pont éthyle d'un côté, et diaza ether couronne de l'autre.

II. B. a) 2) [2.2]paracyclophane

Hopf choisit d'utiliser une plateforme [2.2]paracyclophane pseudo-géminal pour maintenir parallèlement des polyènes à une distance inférieure à 4,2 Å.^{75a),75} Cette plateforme est connue pour être très rigide grâce à ses deux noyaux aromatiques maintenus par deux ponts éthylènes en para à une distance de 3,1 Å. Elle est soluble dans les solvants organiques et sa substitution est relativement facile. Hopf montre qu'il est possible de synthétiser des ladderanes de tailles différentes par simple, double et triple photocycloaddition [2+2] à l'état solide et en solution sur des dérivés de cinnamates.

⁷⁴ a) Akabori, S.; Kumagai, T.; Habata, Y.; Sato, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1497-1505. b) Akabori, S.; Habata, Y.; Nakasawa, M.; Yamada, Y.; Shindo, Y.; Sugimura, T.; Sato, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1987**, 3453-3455. c) Akabori, S.; Kumagai, T.; Habata, Y.; Sato, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 661-663.

⁷⁵ a) Greiving, H.; Hopf, H.; Jones, P. G.; Bubenitschek, P.; Desvergne, J. P.; Bouas-Laurent, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1075-1076. b) Meyer, U.; Lahrahar, N.; Marsau, P.; Hopf, H.; Greiving, H.; Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H. *Liebigs Ann./Recueil*, **1997**, 381-384. c) Zitt, H.; Dix, I.; Hopf, H.; Jones, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2298-2307. d) Hopf, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2822-2825. e) Greiving, H.; Hopf, H.; Jones, P. G.; Bubenitschek, P.; Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 558-566. f) Hopf, H.; Liebman, J. F.; Perks, H. M. In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*; Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2009.

En 1994, il décrit la cycloaddition du méthyl et de l'éthyl cinnamophane **61** (Schéma 38).^{75a)} Les deux bras vinyliques de cette molécule sont maintenus à une distance de 3,5 Å par la plateforme paracyclophane.

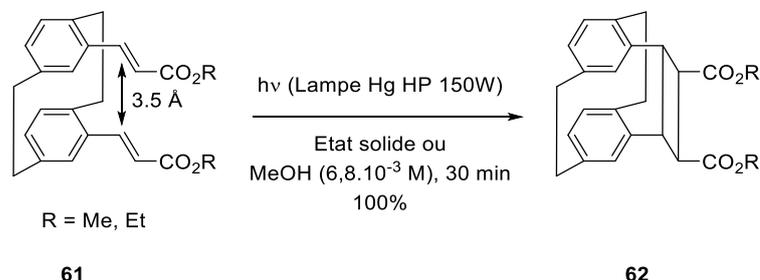


Schéma 38 : photocycloaddition [2+2] de cinnamophanes maintenus à une distance de 3.5 Å par la plateforme [2.2]paracyclophane

La séparation de 5 Å entre deux molécules voisines empêche toute réaction intermoléculaire. Cette fermeture s'accompagne d'un effet hypsochrome de la bande d'absorption du fait de la perte de conjugaison (**Figure 13**).⁷⁶ En effet, le composé **61** montre une forte bande d'absorption à 285 – 295 nm alors que **62** n'absorbe qu'en dessous de 250 nm. En plus d'être quantitative du point de vue chimie, cette transformation montre un rendement quantique très élevé de 0.8 à 290 nm, indépendant du solvant et de la température utilisés. Le rendement de fluorescence du réactif de départ est, quant à lui, très faible, de 0,06 ce qui suggère une excitation dans l'état triplet de cet ester insaturé.

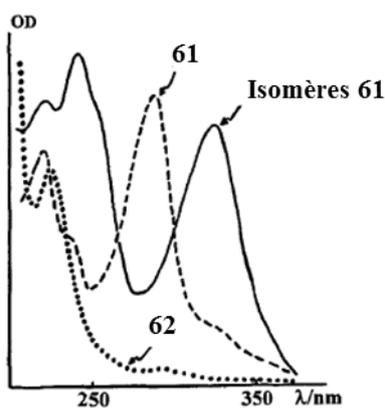


Figure 13 : Spectres d'absorption UV du cinnamophane avant et après irradiation dans le méthanol.

Image issue de l'article *Liebigs Ann.* **1995**, 1949–1956.

⁷⁶ Greiving, H.; Hopf, H.; Jones, P. G.; Bubenitschek, P.; Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H. *Liebigs Ann.* **1995**, 1949–1956.

Les réactions de photocycloaddition sont généralement réversibles à basse longueur d'ondes. Ce n'est pas le cas ici car l'irradiation de **62** à 254 nm ne régénère pas le substrat de départ **61** mais seulement de la photodégradation.

Après le succès de la simple photocycloaddition de ses cinnamophanes, Hopf a étudié la double et triple cycloaddition des systèmes di- et triéniques.⁷ L'irradiation de ces systèmes en solution a permis la synthèse des [3]- et [5]-ladderanes **64** et **66** avec de très bons rendements de 90% et 80% respectivement (**Schéma 39**). La plateforme rigide [2.2]paracyclophane permet de maintenir alignés à une distance inférieure à 4,2 Å non seulement une mais aussi deux et trois doubles liaisons. La structure RX des ladderanes montre que tous les cyclobutanes formés sont de configurations *rcctt*. De manière intéressante, l'irradiation du cinnamophane tétraène n'a jamais conduit au [7]-ladderane mais à un mélange d'oléfines malgré l'orientation parallèle des doubles liaisons.^{53a)}

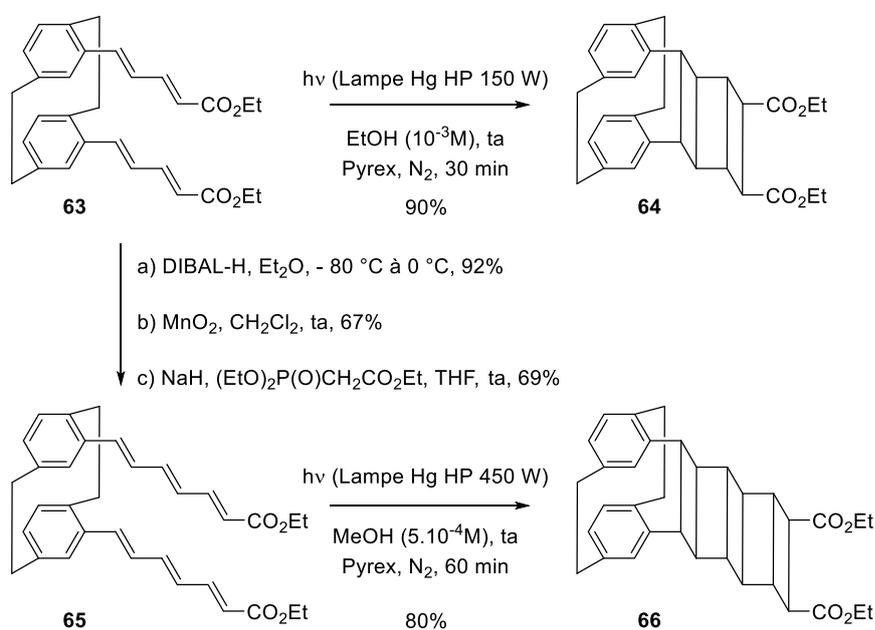


Schéma 39 : Synthèse de ladderanes par double et triple photocycloaddition [2+2] des cinnamophanes di- et triènes.

Les spectres UV des cinnamophanes mono-, di-, tri-, et tétraène dans l'acétonitrile (10⁻⁴ M) montrent un effet bathochrome et hyperchrome avec l'augmentation du nombre de doubles liaisons (**Figure 14**).^{53a)}

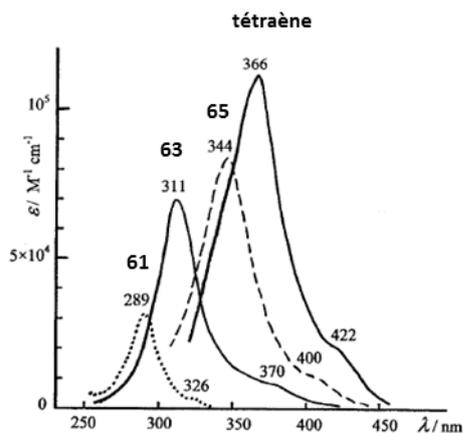


Figure 14 : Spectres d'absorption UV des cinnamophanes mono, di, tri et tétraène dans l'acétonitrile (10^{-4} M). Image issue de l'article *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 567–581.

Le suivi UV de ces réactions présente un effet hypsochrome lors de la formation des ladderanes, passant de 313 nm pour **63** et 344 nm pour **65** à 230 nm pour les ladderanes **64** et **66** (**Figure 15**). Cette transformation passe par un intermédiaire possédant une bande d'absorption à 270 nm pour **63** et entre 240 et 290 nm pour **65**. Les rendements quantiques de ces réactions dans l'acétonitrile sont de 0,20 pour **63** à 320 nm et 0,08 pour **65** à 345 nm.

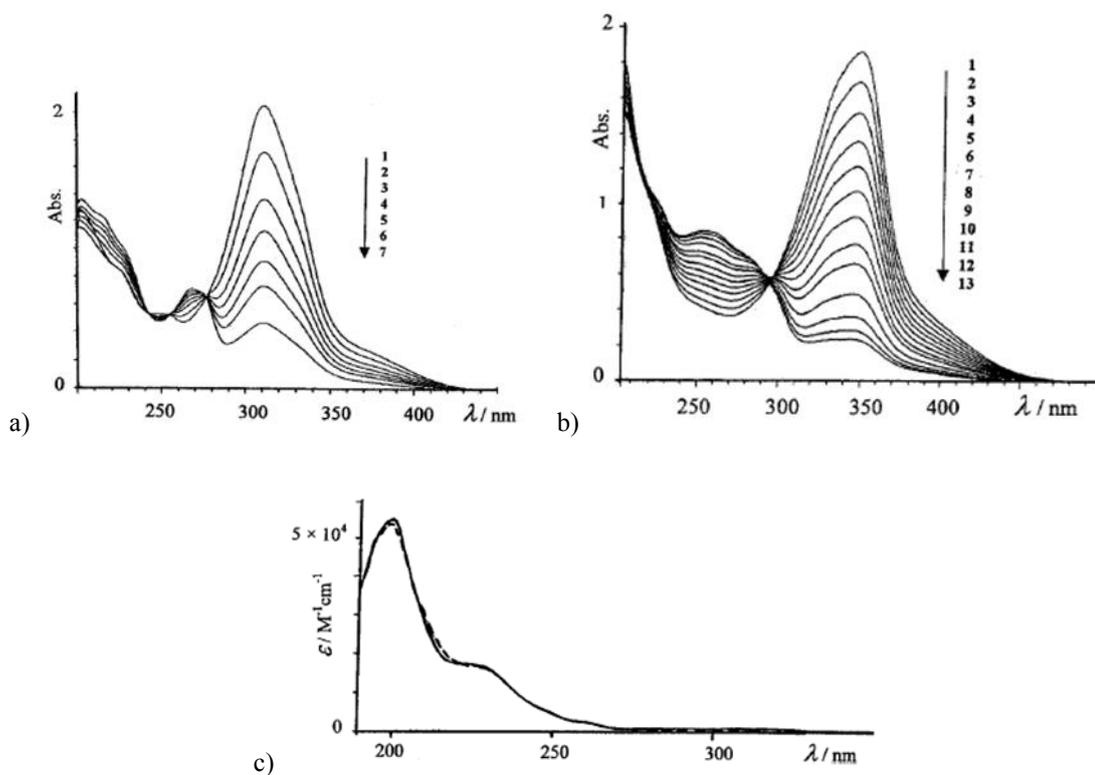


Figure 15 : Suivis UV de la photocycloaddition des cinnamophanes a) diène **63** b) triène **65** dans le méthanol (10^{-5} M) à 345 nm en fonction du temps (intervalles de 10 s) c) Spectres UV des [3]- et [5]-ladderanes **A-6** et **A-8** dans l'acétonitrile. Images issues de l'article *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 567–581.

L'irradiation du cinnamophane diène **63** a également été menée sous le soleil pendant 6 h, et le [3]-ladderane **64** a été obtenu ainsi que le macrocycle cyclooctadiène **68** avec des rendements de 52% et 33% respectivement, après formation d'un intermédiaire monocyclique **67** (**Schéma 40**). Le macrocycle provient d'un réarrangement de Cope thermique,⁷⁷ qui entre en compétition avec la 2nde cycloaddition du fait d'un faible flux de photon envoyé par le soleil. A l'inverse, l'utilisation de la lampe à mercure haute pression envoie un flux de photons suffisamment élevé pour empêcher un contrôle thermique. Hopf propose une structure relativement conjuguée pour l'intermédiaire monocyclique non isolé **67**, avec le cyclobutane en extrémité de chaîne car il absorbe à la longueur d'ondes élevée de 270 nm.

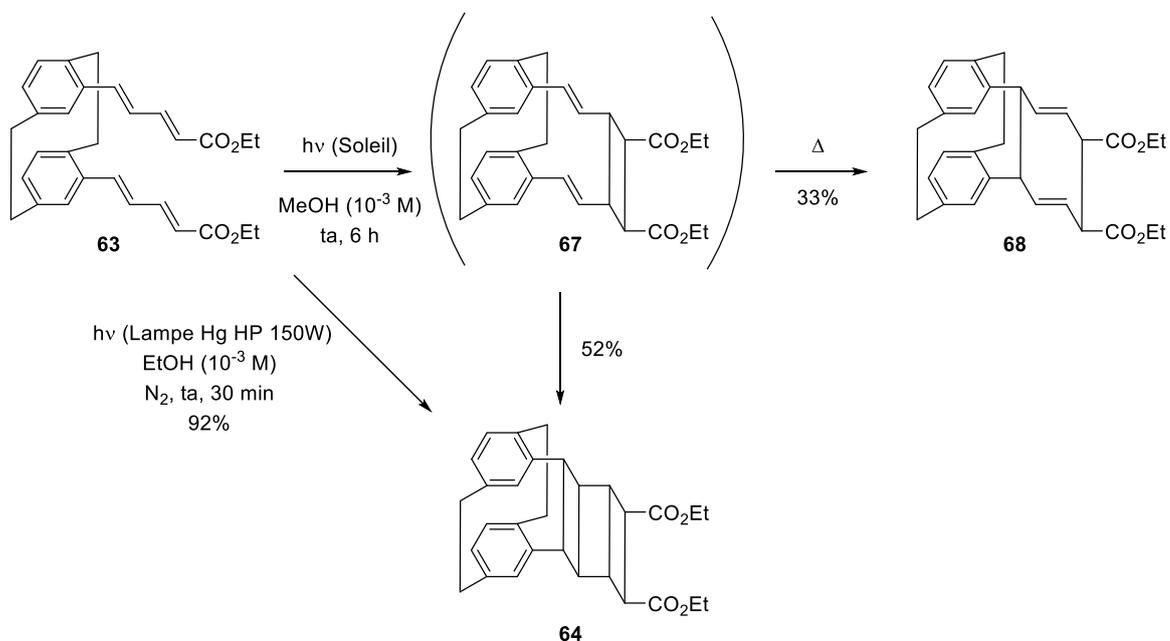


Schéma 40 : Irradiation du cinnamophane diène sous lampe Hg HP 150W ou sous le soleil

Après la synthèse des [3]- et [5]-ladderanes, Hopf a analysé l'influence de la substitution de la chaîne polyénique sur la réactivité de la photocycloaddition [2+2].^{75e)} Ainsi, après avoir synthétisé et caractérisé par RX (distance entre deux doubles liaisons 3,45 et 3,85 Å) et par absorbance ($\lambda_{\text{max}} = 314$ nm), le cinnamophane diène diméthoxy **69** a été irradié sous différentes conditions de filtre UV (**Schéma 41**).

⁷⁷ Green, B. S.; Lahav, M.; Schmidt, G. M. J. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 1552-1564.

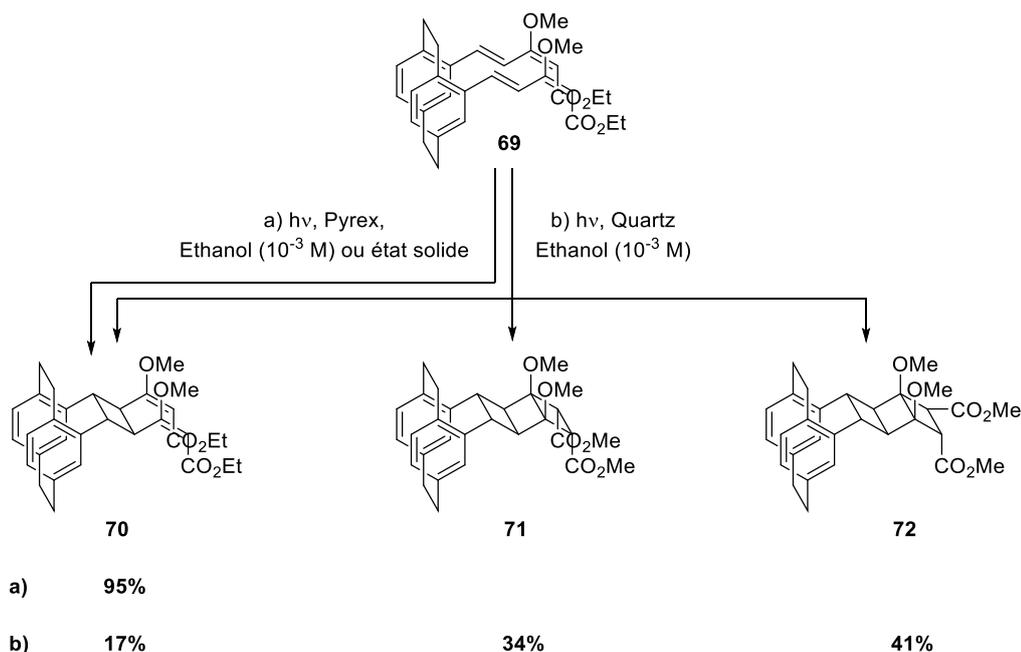


Schéma 41 : photocycloaddition [2+2] du cinnamophane diène diméthoxy sous différentes conditions de filtres a) pyrex b) quartz

Alors que l'irradiation à l'état solide ou en solution éthanolique (10^{-3} M) par une lampe au mercure haute pression de 450 W dans le pyrex conduit à la formation exclusive du composé monocyclique **70**, cette même irradiation dans le quartz permet la formation de [3]-ladderanes **71** et **72**. Cette observation est due au large effet hypsochrome de la bande d'absorption lors de la première photocycloaddition, déplaçant la longueur d'ondes maximale de 315 à 230 nm (**Figure 16**). Le pyrex, bloquant la lumière en dessous de 300 nm, a donc empêché l'excitation de **69** et la 2nde photocycloaddition. Le quartz ne bloquant pas la lumière, a permis la formation de [3]-ladderanes par fermetures successives des cyclobutanes.

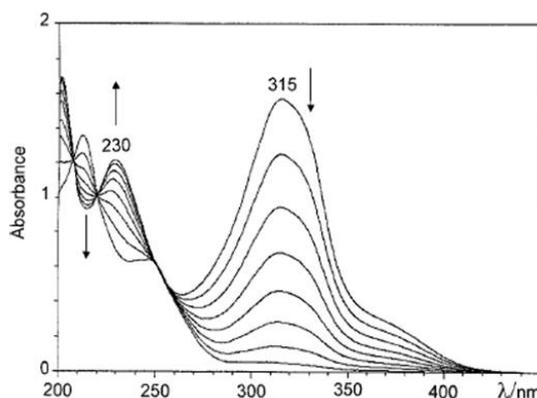


Figure 16 : Suivi UV de la photocycloaddition du cinnamophane **69** dans le méthanol (10^{-5} M) à 320 nm en fonction du temps (intervalles de 15 s). Image issue de l'article *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 558–566.

L'obtention du composé **72** montre que la seconde cycloaddition s'est trouvée en compétition avec la photoisomérisation (*Z/E*) de la deuxième double liaison.

Nous venons de voir que les travaux de Hopf sur le [2.2]paracyclophane ont montré que cette plateforme alignait des systèmes polyéniques parallèlement à une distance inférieure à 4,2 Å, et que les recommandations topochimiques de Schmidt étaient transposées en solution. Or les molécules d'intérêt sont connectées à la plateforme par des liaisons covalentes C-C à priori impossibles à cliver sélectivement. En 2002, Hopf a donc étudié la possibilité d'introduire une plateforme [2.2]paracyclophane clivable et recyclable.^{75c)} Celle-ci se fixerait à deux oléfines par liaisons covalente, ionique ou hydrogène avec un connecteur C et serait détachée après photocycloaddition (**Schéma 42**).

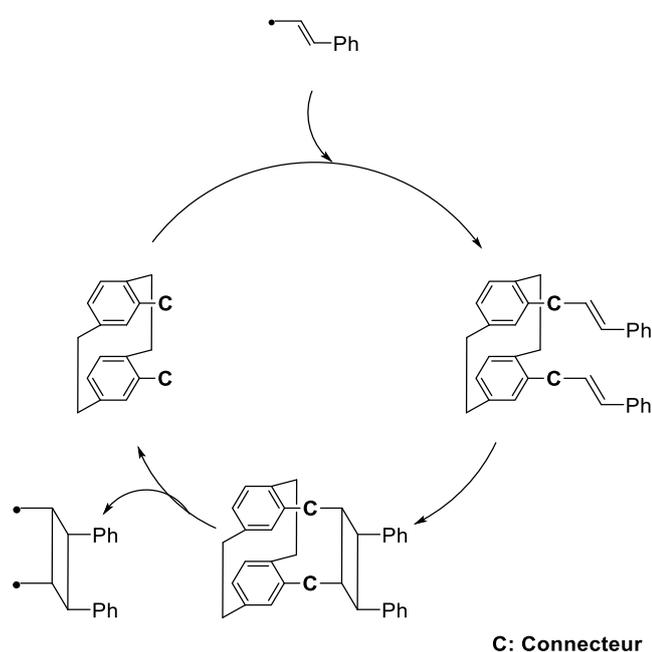


Schéma 42 : Cycle de photocycloaddition [2+2] envisagé pouvant cliver et recycler la plateforme

Ainsi, Hopf a étudié la cycloaddition de l'acide cinnamique liée à la plateforme 4,15-diamino[2.2]paracyclophane **73** par liaisons amides, introduites par couplage entre la diamine et deux chlorures de cinnamoyles (**Schéma 43**). L'intermédiaire insaturé obtenu **74** se transforme par photocycloaddition [2+2] intramoléculaire en photodimère *rcit* **75** avec un rendement de 76%. Puis l'hydrolyse acide des deux amides a conduit à l'acide β -truxinique de manière quasi quantitative. La plateforme diamino paracyclophane a ensuite été régénérée à 97% en neutralisant le filtrat acide de l'hydrolyse de l'amide. Cette stratégie très encourageante pourrait permettre l'accès au [5]-ladderane libre.

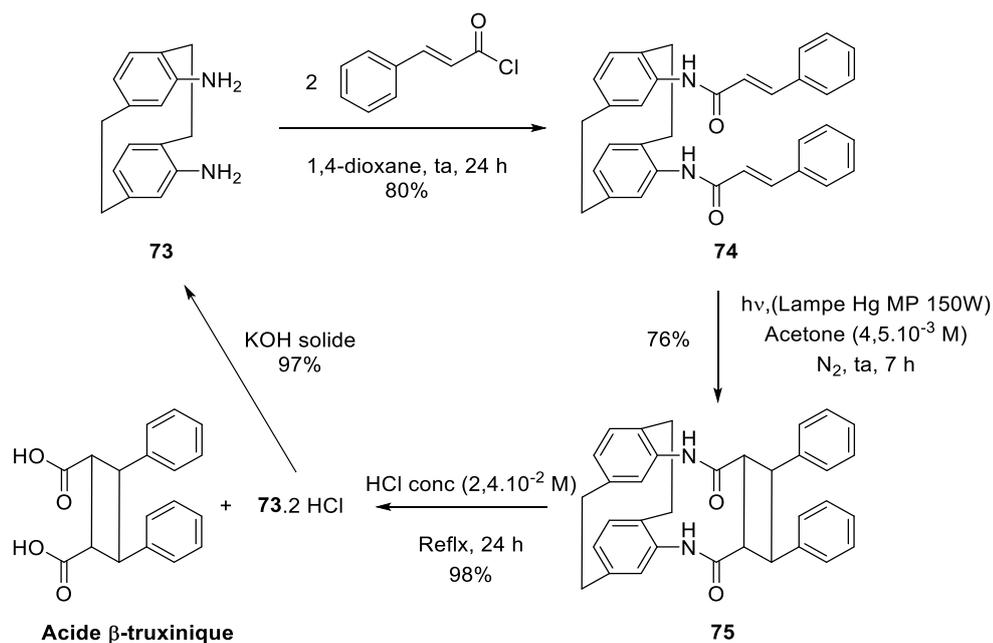


Schéma 43 : Utilisation d'une plateforme recyclable dans la photocycloaddition de l'acide cinnamique lié au paracyclophane par liaisons amides

En 2010, le groupe de Wolf a repris la même stratégie pour effectuer la photocycloaddition de l'acide cinnamique relié par liaisons amides à une plateforme 1,8-bis(4'-anilino)naphthalène (**Schéma 44**).⁷⁸ Ainsi, après cycloaddition régio- et diastéréosélective formant le composé *rc,t,t* **76** avec un rendement de 80%, le clivage des deux liaisons amides dans des conditions acides a permis d'isoler l'acide β-truxinique avec un rendement de 90% et de régénérer la plateforme quantitativement.

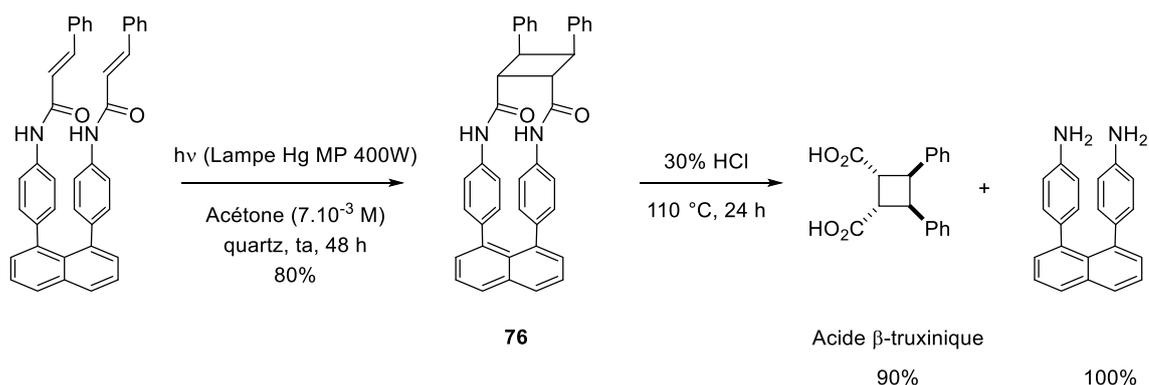


Schéma 44 : photocycloaddition [2+2] de l'acide cinnamique en présence d'une plateforme naphthalène recyclable

⁷⁸ Ghosn, M. W.; Wolf, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6653–6659.

II. B. b) Catalyse cuivre (I)

Si la photocycloaddition [2+2] ne fonctionne pas par irradiation directe, la catalyse au cuivre (I) peut l'aider par le biais de la complexation entre le métal et les oléfines.^{49h),79} En effet, le Cu(I), notamment le triflate de cuivre CuOTf synthétisé par Salomon et Kochi dans les années 70,⁸⁰ peut se coordiner à deux doubles liaisons. Le complexe créé peut être excité par transfert de charge du métal au ligand (MLCT) ou du ligand au métal (LMCT) présentant deux bandes d'absorption majoritaires à 233 - 241 nm et à 272 - 282 nm respectivement.^{79a)} CuOTf est commercialisé sous forme d'un complexe avec le toluène [(CuOTf)₂C₆H₆] **77** (**Figure 17**). Ce sel de cuivre a la particularité de se coordiner très facilement aux oléfines, et de former des complexes stables et isolables, solubles dans les solvants organiques polaires.^{80b)}

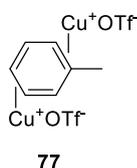


Figure 17 : Complexe [(CuOTf)₂C₆H₆]

Le CuOTf a été testé dans les réactions de photocycloaddition [2+2] intermoléculaires et a montré de très bons résultats, meilleurs que les complexes de cuivre (I) halogéné, comme le prouve l'irradiation du bicyclo[2.2.1]hept-2-ène (**BH**) (**Schéma 45**).⁸¹

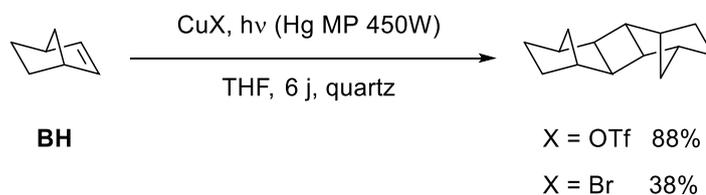


Schéma 45 : Photodimérisation du BH catalysée par Cu(I) halogène ou triflate

Les alcools sont tolérés lors de cette photocycloaddition [2+2] au Cu(I). Ainsi, le BH réagit avec l'alcool allylique en présence de CuOTf pour former le composé cyclobutanique correspondant avec un rendement de 76% (**Schéma 46**).^{79a)}

⁷⁹ a) Salomon, R. G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 4, 485-575. b) Marotta, E.; Righi, P.; Rosini, G. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 206-219.

⁸⁰ a) Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 559-560. b) Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1889-1897.

⁸¹ Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 27, 2529-2532.

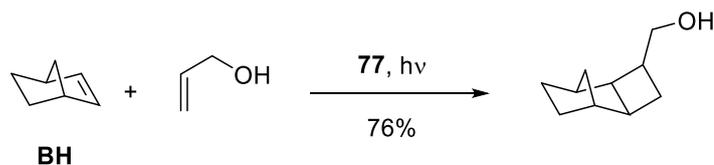


Schéma 46 : Photocycloaddition entre le BH et l'alcool allylique catalysée au Cu(I)

CuOTf peut catalyser les réactions inter- mais aussi intramoléculaires sur des diènes à 7 chaînons, formant des bicyclo[3.2.0]heptanes. En 1982, le groupe de Salomon a rapporté la photobicyclisation des composés alcools alcénylallyliques γ catalysée par le CuOTf (**Schéma 47**).⁸²

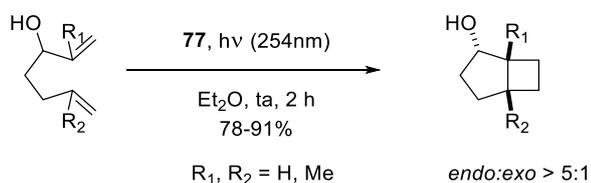


Schéma 47 : Photobicyclisation des alcools alcénylallyles γ

Le mécanisme proposé passe par un état endo favorisé par la coordination du cuivre avec les deux alcènes et l'atome d'oxygène de l'alcool, bien que l'état exo soit le plus stable du fait du positionnement en équatorial de l'oxygène (**Figure 18**). Ceci confère donc des propriétés stéréosélectives à cette réaction.

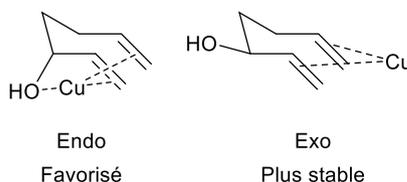


Figure 18 : Mécanisme endo favorisé pour la photobicyclisation

La catalyse au Cu(I) permet d'effectuer les photocycloadditions [2+2] de composés héptadiéniques mais aussi de ses analogues possédant un hétéroatome. En 2002, le groupe de Koenig a étudié la cycloaddition du diallylsilane **78** en présence de 5 %mol de CuOTf et a montré l'obtention exclusive du bicyclic *cis* **79** avec un rendement de 44% (**Schéma 48**).⁸³ Les deux oléfines se coordinent au cuivre dans le même alignement au sein d'un intermédiaire de conformation chaise, ce qui oriente les deux atomes d'hydrogènes en position *cis* l'un de l'autre et rend la cycloaddition stéréosélective.

⁸² Salomon, R. G.; Coughlin, D. J.; Ghosh, S.; Zagorski, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4, 998-1007.

⁸³ Oba, G.; Moreira, G.; Manuel, G.; Koenig, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 324-330.

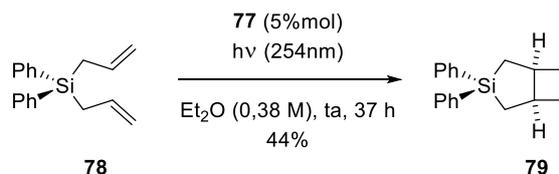
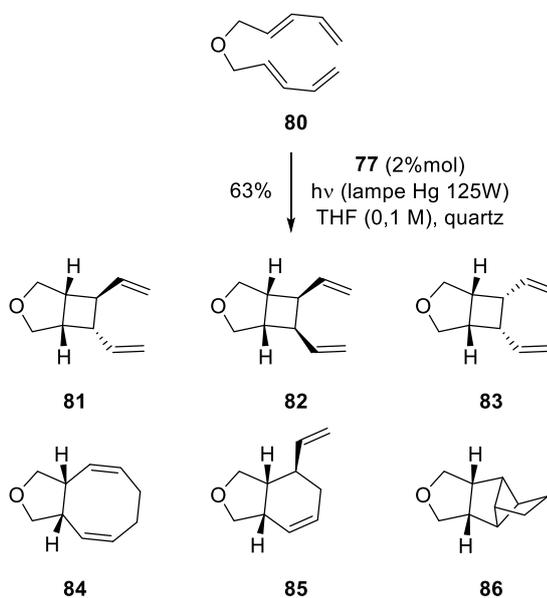


Schéma 48 : Photocycloaddition d'un diallylsilane catalysée par CuOTf

La catalyse au Cu(I) a également été étudiée sur la cycloaddition de tétraènes éthers par le groupe de Mattay.⁸⁴ L'irradiation du composé **80** aboutit dans un premier temps au mélange des trois produits cyclobutaniques **81**, **82** et **83** après simple cycloaddition non stéréosélective (Tableau 3). Après 120 h d'irradiation, ces composés ne subissent pas une 2^{nde} cycloaddition pour former les [3]-ladderanes correspondants, même si la configuration *cis* des composés **82** et **83** y est propice, mais un réarrangement qui conduit aux produits **85** et **86**.



Temps (h)	80	81	82	83	84	85	86
3	58	18	18	1	2	3	-
6	4	38	36	3	4	14	1
43	-	32	2	1	3	46	16
120	-	-	-	-	-	71	29

Tableau 3 : Photocycloaddition intramoléculaire d'un tétraène éther catalysée par CuOTf

⁸⁴ Hertel, R.; Mattay, J.; Runsink, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 657–665.

Le produit **84** issu du réarrangement de Cope des composés **81** et **82** est obtenu après thermolyse à 210 °C avec un rendement de 75%.

La catalyse au Cu(I) a donc montré toute son importance pour la photocycloaddition [2+2]. Cependant, le choix est limité aux composés héptadiènes formant des bicyclo[3.2.0]heptanes. En 2002, Bach s'est intéressé à la photocycloaddition intramoléculaire d'un heptadiène lié à un cyclopentane.⁸⁵ Ainsi, il a pu accéder rapidement à des composés tricycliques complexes grâce à la photocycloaddition [2+2] diastéréosélective catalysée au Cu(I) (**Schéma 49**).

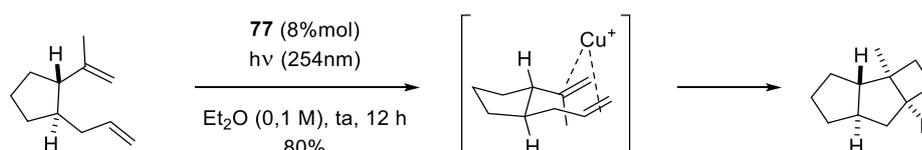


Schéma 49 : Formation diastéréosélective de tricycles par photocycloaddition [2+2] catalysée au Cu(I)

Bach a également montré que la catalyse au Cu(I) permettait d'accéder à des nouveaux bicycles, les bicyclo[4.2.0]octanes.⁸⁶ En effet, l'irradiation du 1,3-divinylcyclopentane **87** conduit après photocycloaddition diastéréosélective en présence de 10 %mol de CuOTf au bicyclo[4.2.0]octane **88** (**Schéma 50**).

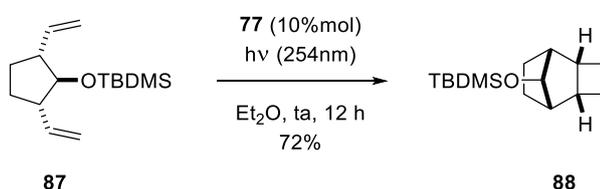


Schéma 50 : Formation d'un bicyclo[4.2.0]octane par photocycloaddition catalysée au CuOTf

II. B. c) Photoredox

Il est également possible d'initier la photocycloaddition [2+2] par transfert d'un électron par le biais d'un catalyseur photoredox. Ce processus peut être appelé transfert d'électron photoinduit (PET) ou catalyse photoredox.^{49h)} Lors de cette réaction, ce n'est pas le substrat mais un catalyseur photoredox qui est activé photochimiquement (**Schéma 51**). Puis, suivant sa nature et celle de l'oléfine, il va soit lui donner un électron, soit en accepter un. Un catalyseur oxydant (CO) forme un radical cation alors qu'un réducteur (CR) crée un radical anion. Ensuite, la cycloaddition [2+2] a lieu par voie radicalaire de manière intra- ou intermoléculaire avec une autre oléfine, et le produit

⁸⁵ Bach, T.; Spiegel, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 645–654.

⁸⁶ Braun, I.; Rudroff, F.; Mihovilovic, M. D.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5541–5543.

cyclobutanique est obtenu après avoir régénéré le catalyseur par transfert d'électron. Si l'intermédiaire radicalaire réagit avec l'oléfine de départ, un processus de polymérisation peut être enclenché.

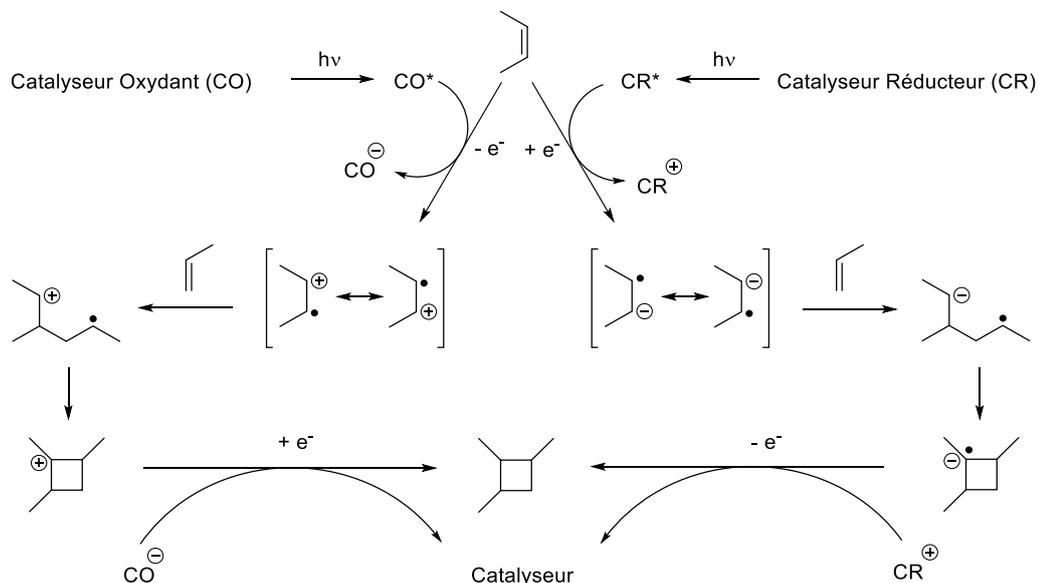


Schéma 51 : Mécanisme de la photoredox oxydante ou réductrice

Une fois excité, un catalyseur possédant une LUMO de haute énergie sera oxydé en donnant un électron au substrat (Figure 19). A l'inverse, s'il possède une HOMO de basse énergie, il sera réduit en captant un électron à l'état fondamental du substrat.

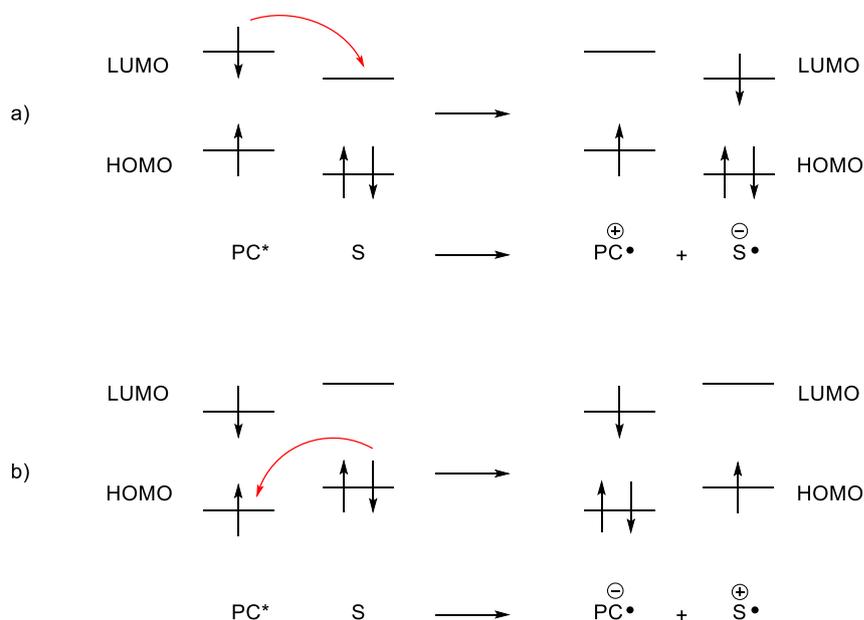
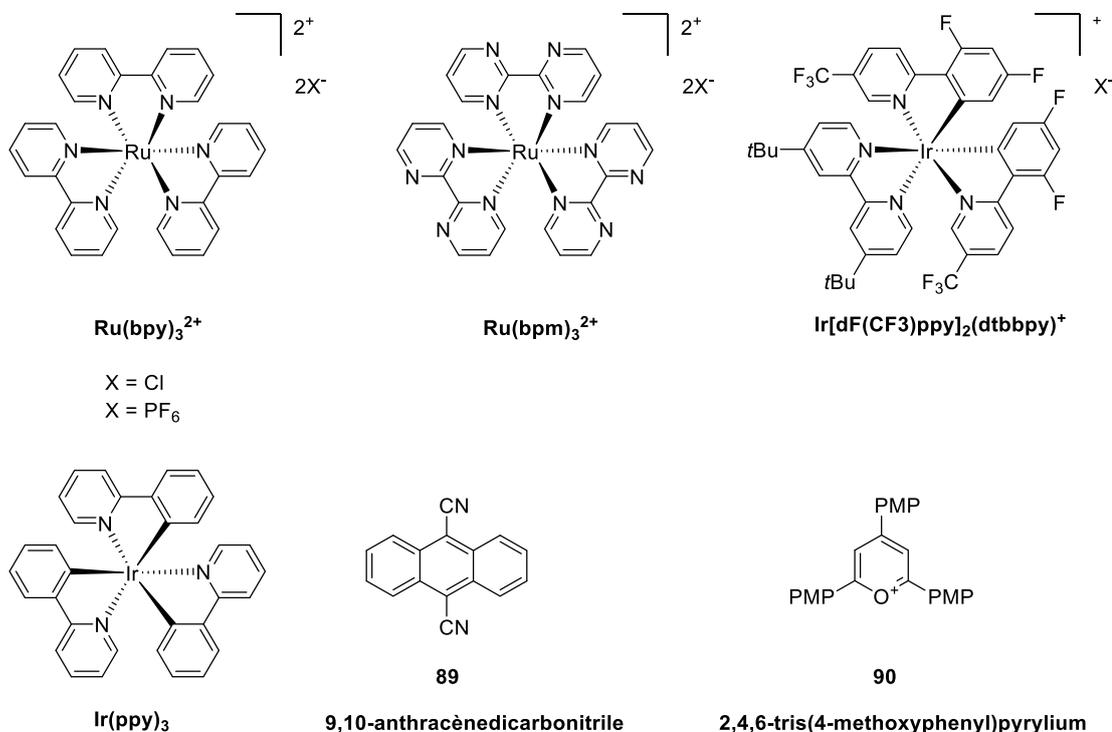


Figure 19 : Mécanisme de transfert d'électron photoinduit. PC : photocatalyseur, S : substrat

Les catalyseurs photoredox les plus utilisés sont à base de ruthénium ou d'iridium, connus pour avoir un fort caractère oxydant ou réducteur, mais on trouve également des organocatalyseurs (**Tableau 4**).



Photocatalyseur	$E_{1/2} (\text{M}^+/\text{M}^*)^a$	$E_{1/2} (\text{M}^*/\text{M}^-)^a$	$E_{1/2} (\text{M}^+/\text{M})^a$	$E_{1/2} (\text{M}/\text{M}^-)^a$
$\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$	-0,81	+0,77	+1,29	-1,33
$\text{Ru}(\text{bpm})_3^{2+}$	-0,21	+0,99	+1,69	-0,91
$\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})^+$	-0,89	+1,21	+1,69	-1,37
$\text{Ir}(\text{ppy})_3$	-1,73	+0,31	+0,77	-2,19
89	-	+1,97	-	-0,97
90	-	+1,98 ^b	-	-0,36 ^b

^a Les potentiels sont donnés en volts par rapport à l'électrode au calomel saturé (SCE) ^b Les potentiels sont donnés en volts par rapport à l'électrode standard à hydrogène (NHE)

Tableau 4 : Catalyseurs photoredox les plus utilisés

II. B. c) 1) Intermédiaires radical cation

La présence d'un intermédiaire radical cation dans le mécanisme de la catalyse photoredox témoigne de l'oxydation d'une oléfine et de la réduction du catalyseur. Les sels de triaryle pyrylium

sont de bons organocatalyseurs photoredox car ils sont facilement excités sous irradiation UV et possèdent un fort pouvoir oxydant.⁸⁷ En version intermoléculaire, le groupe de Steckhan a décrit la photocycloaddition [2+2] du 2-vinyl-benzofurane avec le styrène en utilisant le sel de pyrylium **90** pour conduire au produit cyclobutanique *trans* avec un rendement de 13% (**Schéma 52**).⁸⁸ Le mécanisme proposé passe par un intermédiaire radical cation soit sur le vinyl benzofurane, soit sur le styrène. Cette réaction est en compétition avec la [4+2] cycloaddition faisant intervenir deux doubles liaisons du vinylbenzofurane pour former un cyclohexène.

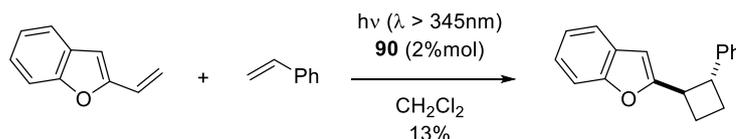


Schéma 52 : photocycloaddition [2+2] du 2-vinyl-benzofurane et du styrène en présence d'organocatalyseur photoredox A-2

En 2012, le groupe de Yoon a rapporté la photocycloaddition [2+2] intermoléculaire de dérivés du styrène **91** et **92** en présence du catalyseur photoredox $\text{Ru}(\text{bpm})_3^{2+}$ et de l'air comme cooxydant, sous lumière visible avec de bons rendements (**Schéma 53**).⁸⁹ Cette réaction tolère un large choix de substituants tels que des hétéroatomes, des halogènes ou encore une tosylamine. Les produits **93** sont obtenus avec de très bons ratios diastéréomériques > 90/10.

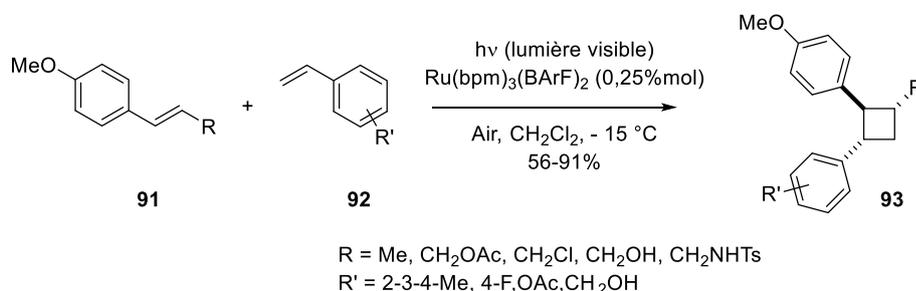


Schéma 53 : photocycloaddition [2+2] de dérivés du styrène en présence du catalyseur photoredox $\text{Ru}(\text{bpm})_3^{2+}$, de l'air et de la lumière visible

En version intramoléculaire, le groupe de Miyashi a décrit la photocycloaddition [2+2] du 2,6-diphénylhepta-1,6-diène en présence de l'organocatalyseur dérivé d'anthracène **89** (**Schéma 54**).⁹⁰ Après passage par l'intermédiaire radical cation cyclique, le produit bicyclique *cis* est obtenu avec un rendement de 76%.

⁸⁷ Martiny, M.; Steckhan, E.; Esch, T. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1671–1682.

⁸⁸ Botzem, J.; Haberl, U.; Steckhan, E.; Blechert, S. *Acta. Chem. Scand.* **1998**, *52*, 175-193.

⁸⁹ Ischay, M. A.; Ament, M. S.; Yoon, T. P. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2807-2811.

⁹⁰ Takahashi, Y.; Okitsu, O.; Ando, M.; Miyashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3953-3956.

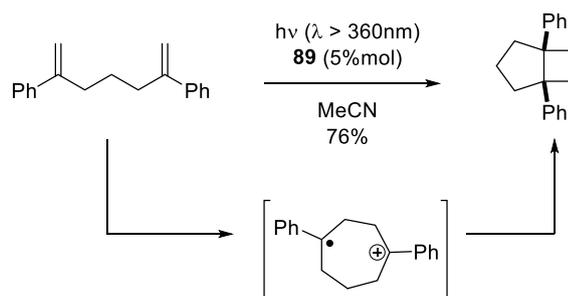


Schéma 54 : photocycloaddition [2+2] du 2,6-diphénylhepta-1,6-diène passant par un intermédiaire radical cation

En 2015, le groupe de Chen a étudié la photocycloaddition [2+2] du vinylimidazole **94** par catalyse photoredox en utilisant le complexe d'iridium Ir(ppy)_3 (**Schéma 55**).⁹¹ L'utilisation de catalyseur de ruthénium cationique n'a conduit qu'à des produits indésirables, probablement du fait de la coordination du métal avec le groupement imidazole basique. Ainsi, l'utilisation du complexe neutre d'iridium a abouti au produit de cycloaddition attendu **95** majoritairement avec un rendement de 53%. L'obtention des épimères **96** et **97** suggère un mécanisme non concerté mais par étapes, passant par un intermédiaire radical cation.

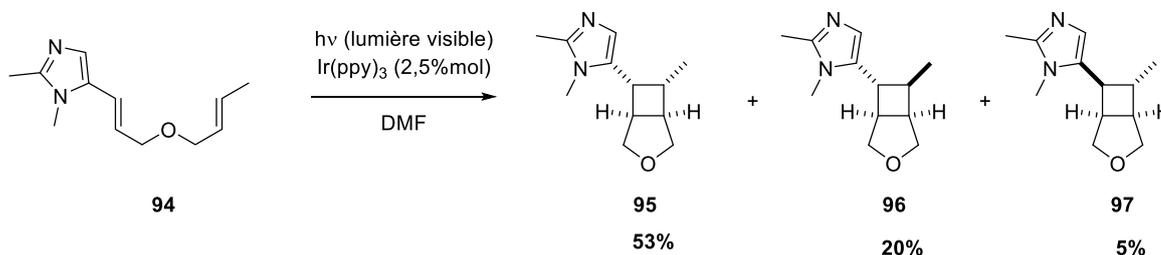


Schéma 55 : photocycloaddition [2+2] du vinylimidazole **94** par catalyse photoredox en présence d' Ir(ppy)_3

II. B. c) 2) Intermédiaire radical anion

A l'inverse de l'intermédiaire radical cation obtenu par oxydation d'une oléfine par un catalyseur photoredox, le radical anion provient de sa réduction. Le catalyseur Ru(bpy)_3^{2+} peut être réduit en Ru(bpy)_3^+ par des amines riches en électrons comme la triéthylamine, pour ensuite réduire des oléfines pauvres en électrons telles que des cétones α,β insaturées. En 2008, Yoon a développé une méthode de cycloaddition intramoléculaire d'étones **98** en présence de Ru(bpy)_3^{2+} , de base de Hünig et d'acide de Lewis LiBF_4 pour activer la cétone (**Schéma 56**).⁹² Le mécanisme passe par la réduction

⁹¹ Wang, X.; Chen, C. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3690–3693.

⁹² Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887.

du catalyseur de ruthénium une fois excité, par la base de Hünig, puis son retour à l'état initial après avoir réduit l'énone en radical anion, précurseur de la cycloaddition. Le produit bicyclo[3.2.0]heptane **99** est obtenu avec de bons à très bons rendements et d'excellents ratios diastéréomériques > 10 : 1. La portée de la réaction est étendue à de nombreux phényles substitués donneurs ou accepteurs d'électrons, et quelques fonctions cétone, amine et ester pour le groupement R. Cependant, les bis(énones) aliphatiques et les bis(énoates) ne cyclisent pas, probablement du fait de leur potentiel de réduction plus négatif ce qui empêche la formation du radical anion correspondant.

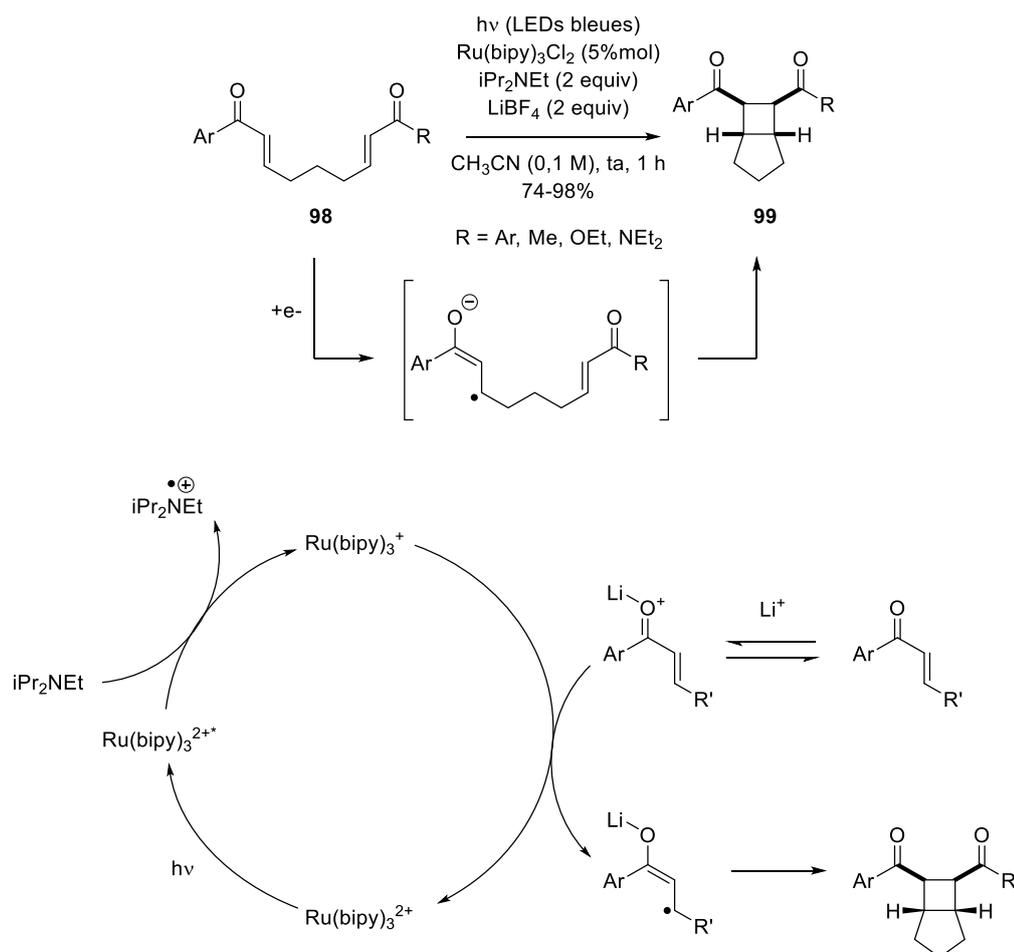


Schéma 56 : réaction et mécanisme de photocycloaddition [2+2] en photoredox sur une dicétone phénylique

II. B. d) Photosensibilisation

La photocycloaddition [2+2] peut être également engendrée après transfert d'énergie d'un photosensibilisateur à l'état triplet de la molécule d'intérêt. Cette technique est appelée photosensibilisation.

II. B. d) 1) Principe

Avant d'effectuer une réaction de photocycloaddition, il est important de connaître l'état d'excitation singulet ou triplet de la molécule à irradier. En effet, une molécule fluorescente excitée dans son état singulet va revenir à l'état fondamental très rapidement (10^{-9} à 10^{-6} s) et n'aura pas forcément le temps nécessaire pour réaliser la photocycloaddition. À l'inverse, excitée à l'état triplet, elle retournera dans son état fondamental par un processus plus lent de phosphorescence (10^{-3} à 1 s) ce qui lui laissera le temps de réagir pour la photocycloaddition. Si une molécule n'est pas excitée dans son état triplet par irradiation directe, elle peut y accéder par transfert d'énergie d'une autre molécule photoexcitée, appelée photosensibilisateur. Connus pour passer rapidement à l'état triplet une fois excités, les photosensibilisateurs sont capables de fournir leur énergie à l'état triplet de la molécule d'intérêt par un mécanisme d'échange d'électrons de Dexter (**Figure 20**).^{49h)}

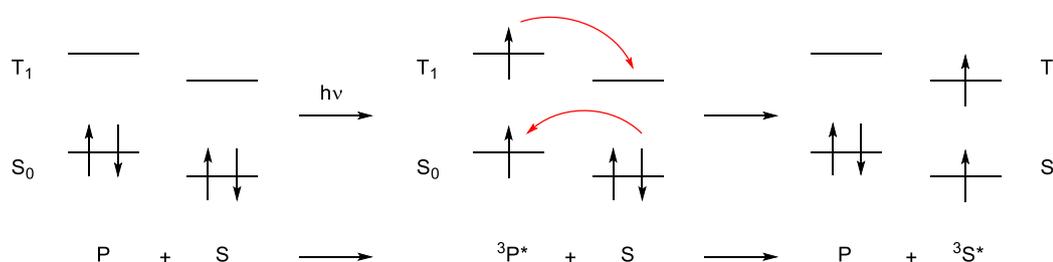


Figure 20 : Principe de la photosensibilisation par mécanisme de Dexter. P : photosensibilisateur, S : substrat

Un bon photosensibilisateur doit posséder un niveau d'énergie T_1 élevé. Il doit passer rapidement de l'état singulet à l'état triplet une fois excité par croisement intersystème. L'état triplet du photosensibilisateur doit être plus haut en énergie mais relativement proche de celui du substrat, et sa longueur d'onde d'excitation différente pour éviter d'irradier directement la molécule d'intérêt. De nombreux photosensibilisateurs sont connus et répertoriés, se différenciant par l'énergie de leur état triplet et leur longueur d'onde maximale d'absorption.⁹³ Les plus courants sont des cétones aliphatiques ou aromatiques (**Tableau 5**).

Molécule	Acétone	Acéophénone	Benzophénone
E_T (kcal/mol)	79.4	74	69
λ_{max} (nm)	280	319	333

Tableau 5 : Longueur d'onde maximale et énergie de l'état triplet de photosensibilisateurs classiques

⁹³ Dilling, W. L. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 845–877.

La photosensibilisation permet d'initier la photocycloaddition [2+2] sur des composés possédant une longueur d'onde maximale très basse. Elle s'effectue généralement en présence d'acétone comme solvant^{84,94} ou d'acétophénone, benzophénone en quantité catalytique⁹⁵ ou stœchiométrique.⁹⁶ Après s'être intéressé à la catalyse au Cu(I) (**Tableau 3**), le groupe de Mattay a étudié la cycloaddition de tétraènes éthers par photosensibilisation à l'acétone.⁸⁴ Cette fois encore, les composés **81** et **82** de simple cycloaddition sont obtenus majoritairement avec un rendement de 88% et une proportion de 34% et 58% respectivement après 3 h d'irradiation. En présence de benzophénone, cette même photocycloaddition conduit aux produits **81** et **82** avec un rendement de 50% dans un ratio 1 : 1.⁹⁷

En 2009, le groupe de Mykhailiuk a décrit la photocycloaddition [2+2] intramoléculaire de l'acrylate **100** en présence des photosensibilisateurs benzophénone et acétophénone en quantités catalytiques dans le cadre de la synthèse totale du 4-fluoro-2,4-méthanoproline (**Schéma 57**).^{95a)}

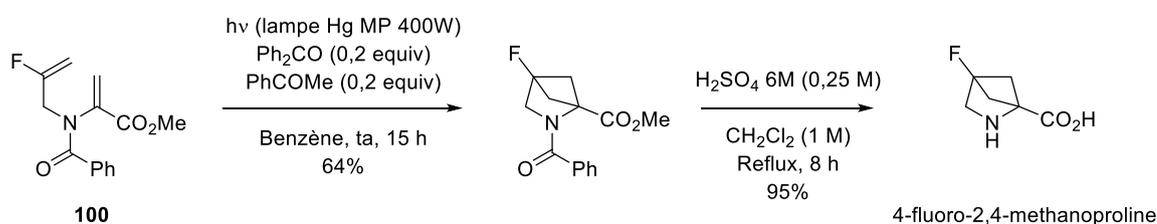


Schéma 57 : photocycloaddition [2+2] intramoléculaire de l'acrylate **100** en présence de benzophénone et d'acétophénone

En 2014, le groupe de Aitken a rapporté la photocycloaddition [2+2] intermoléculaire de l'alcool allylique avec l'anhydride maléique en présence du photosensibilisateur acétophénone (**Schéma 58**).^{95b)} L'anhydride maléique possède une longueur d'onde maximale d'absorption très basse, de 208 nm, et une énergie de son état triplet de 71 kcal/mol. L'acétophénone, d'énergie triplet légèrement supérieure, de 74 kcal/mol a donc été choisie comme photosensibilisateur.⁹⁸ Celle-ci a permis l'hétérodimérisation quantitative formant les produits cyclobutaniques *exo cis* **101** et *endo cis* **102** dans un ratio 4 : 1.

⁹⁴ Hoffmann, N.; Buschmann, H.; Raabe, G.; Scharf, H.-D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11167-11186.

⁹⁵ a) Tkachenko, A. N.; Radchenko, D. S.; Mykhailiuk, P. K.; Grygorenko, O. O.; Komarov, I. V. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5674-5676. b) Hernvann, F.; Rasore, G.; Declerck, V.; Aitken, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8212-8222.

⁹⁶ a) Roscini, C.; Cabbage, K. L.; Berry, M.; Orr-Ewing, A. J.; Booker-Milburn, K. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8716-8720. b) Sakamoto, M.; Kato, M.; Aida, Y.; Fujita, K.; Mino, T.; Fujita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1132-1133.

⁹⁷ Wender, P. A.; Correia, C. R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2523-2525.

⁹⁸ Hardham, W. M.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3200-3205.

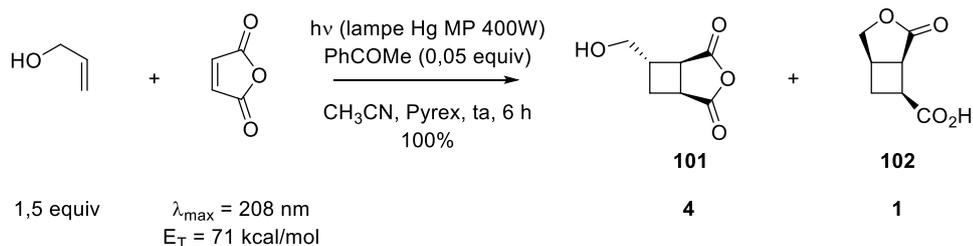


Schéma 58 : photocycloaddition [2+2] de l'alcool allylique avec l'anhydride maléique en présence du photosensibilisateur acétophénone

La photosensibilisation peut également montrer une réactivité différente par rapport à l'irradiation directe. En effet, le groupe de Booker-Milburn a exploité la photocycloaddition du composé maléïmide **103** dans différentes conditions (**Schéma 59**).^{96a} Alors que l'irradiation directe donne un mélange des composés **104** et **105** issus de la [5+2] et photocycloaddition [2+2] respectivement, avec un rendement de 20% et 75%, la photosensibilisation en présence de benzophénone conduit exclusivement au composé de cycloaddition [2+2] **105** quasi quantitativement.

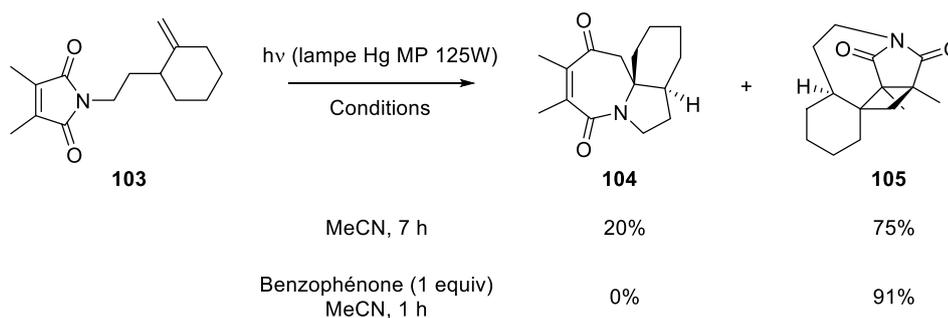


Schéma 59 : Photocycloaddition du maléïmide **A-1** avec et sans photosensibilisateur

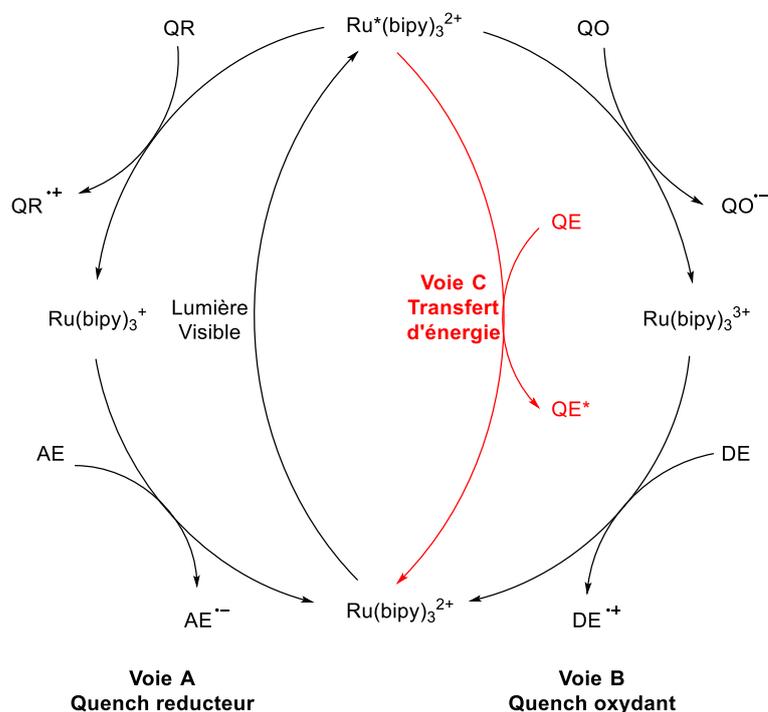
II. B. d) 2) Transfert d'énergie par catalyseur photoredox

Comme vu précédemment,^{49e),g-h),92),99} les catalyseurs photoredox se sont montrés très efficaces pour initier les réactions de cycloaddition [2+2] par transfert d'électrons photoinduits. Ils possèdent une grande capacité à capter ou donner un électron, une fois excités à de hautes longueurs d'ondes, dans le domaine du visible. Ils sont donc réduits ou oxydés en présence d'une oléfine, par mécanisme de SET (« single electron transfert ») (**Figure 21** voies A et B).¹⁰⁰ Cependant, le haut niveau d'énergie de leur état excité leur confère également des propriétés de photosensibilisateurs (**Figure 21**, voie

⁹⁹ a) Reckenthäler, M.; Griesbeck, A. G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727–2744. b) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622.

¹⁰⁰ Zou, Y.-Q.; Duan, S.-W.; Meng, X.-G.; Hu, X.-Q.; Gao, S.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6914–6919.

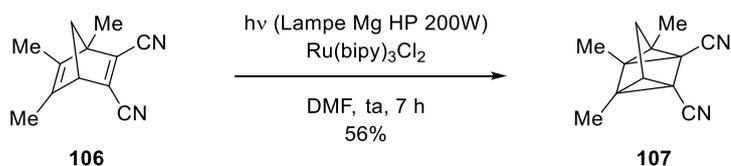
C).^{100,101} En effet, ils vont être capables de transmettre de l'énergie à une oléfine pour initier la cycloaddition [2+2] par mécanisme de photosensibilisation.^{100,102}



QR = quench reducteur. QO = quench oxydant. QE = quench d'énergie. AE = accepteur d'électrons. DE = donneur d'électrons

Figure 21 : Mécanisme de transfert d'électrons (voie A et B) ou d'énergie (voie C) par le catalyseur photoredox $\text{Ru}(\text{bipy})_3^{2+}$ une fois excité par la lumière visible

En 1986, le groupe de Kutal s'est servi du transfert d'énergie de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ pour induire la cycloaddition [2+2] du norbornadiène substitué **106** en quadricyclène **107** avec un rendement de 56% (Schéma 60).^{102a)} Dans ce processus, le mécanisme de SET n'est pas possible car le potentiel d'oxydation ($E_{1/2}^{+1/0} = +1,82 \text{ V vs SCE}$) et de réduction ($E_{1/2}^{0/-1} = -1,39 \text{ V vs SCE}$) de **106** ne permet pas le quench oxydant ou réducteur de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ ($E_{1/2}^{2+*/+} = +0,77 \text{ V vs SCE}$ et $E_{1/2}^{2+*/3+} = -0,81 \text{ V vs SCE}$). De plus, l'irradiation directe de **106** dans l'acétonitrile n'entraîne que la photoisomérisation.



¹⁰¹ a) Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P. I.; Von Zelewsky, A. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85–277. b) Wrighton, M.; Markham, J. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 3042–3044.

¹⁰² a) Ikezawa, H.; Kutal, C.; Yasufuku, K.; Yamazaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1589–1594. b) Lu, Z.; Yoon, T. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10329–10332.

Schéma 60 : photocycloaddition [2+2] du norbornadiène substitué A-1 par transfert d'énergie de $\text{Ru}(\text{bipy})_3^{2+}$

En 2012, le groupe de Xiao a décrit la réaction de cycloaddition [2+2] de motifs indoliques **1** tolérant de nombreux substituants avec de bons rendements et d'excellents excès diastéréomériques par transfert d'énergie du catalyseur $\text{Ru}(\text{bipy})_3^{2+}$ (**Schéma 61**).¹⁰⁰

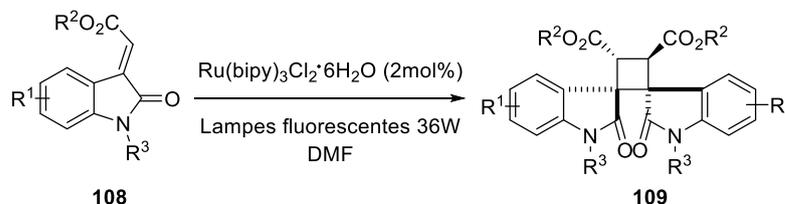


Schéma 61 : cycloaddition [2+2] de motifs indoliques

Le mécanisme proposé pour cette transformation est le même que celui de la photosensibilisation où le catalyseur excité $\text{Ru}^*(\text{bipy})_3^{2+}$ donne son énergie à l'état triplet du substrat **108** (**Schéma 62**). Celui-ci réagit avec l'état fondamental S_0 d'une autre molécule pour donner un intermédiaire biradical, qui, après réarrangement, conduit au photodimère **109**.

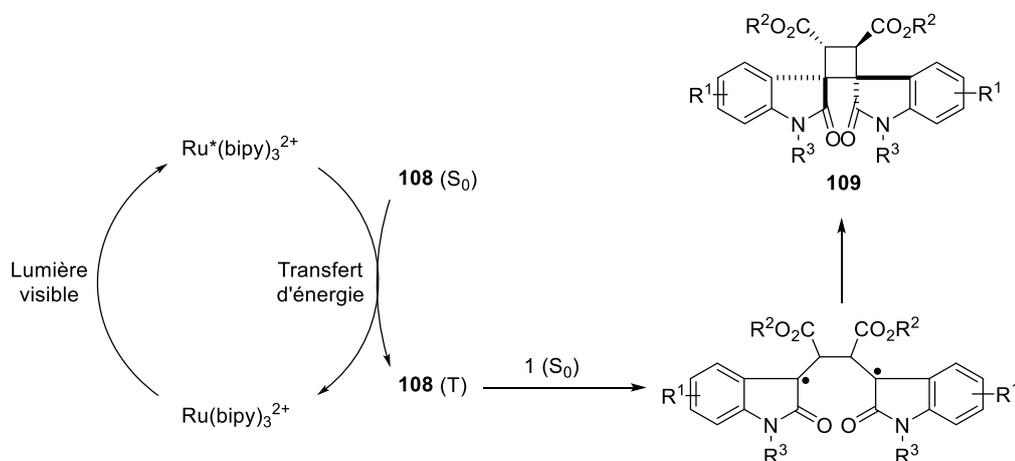


Schéma 62 : Mécanisme de la cycloaddition [2+2] par transfert d'énergie de $\text{Ru}(\text{bipy})_3^{2+}$

La même année, Yoon a rapporté la réaction de cycloaddition [2+2] intramoléculaire de diènes éther substitués **110** avec de bons rendements, utilisant des catalyseurs redox au ruthénium ou à l'iridium (**Schéma 63**).^{102b)}

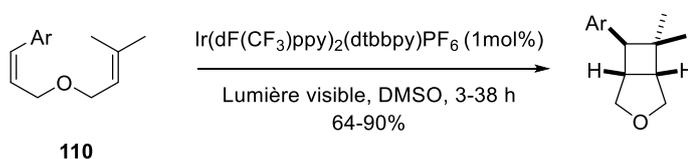


Schéma 63 : cycloaddition [2+2] de diènes éther par transfert d'énergie

Par ailleurs, il a démontré toute l'importance du photosensibilisateur dans ses réactions de cycloaddition sur un exemple d'irradiation d'un diène tosyl amine **111**. L'utilisation d'un catalyseur d'iridium comme photosensibilisateur donne après 15 h d'irradiation dans la lumière visible, un rendement de 90% du photodimère **112**, alors que l'absence de photosensibilisateur n'aboutit qu'à de la dégradation à 254 nm (**Schéma 64**).

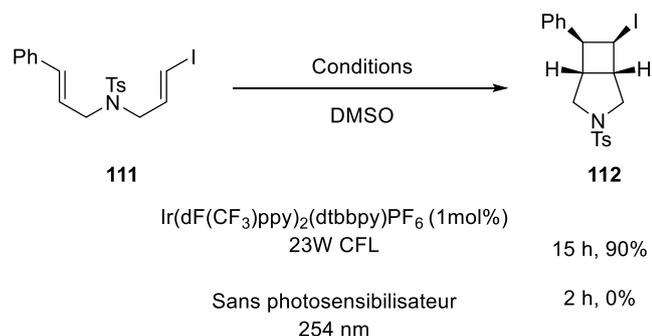


Schéma 64 : Cycloaddition d'un diène amine avec et sans photosensibilisateur

Conclusion

Nous venons de voir dans ce chapitre que la réaction de photocycloaddition [2+2] a été très étudiée à l'état solide comme en solution. De nature très complexe, elle entre souvent en compétition avec des isomérisations et réarrangements thermiques, et peut former une multitude d'isomères cyclobutaniques. Alors que l'irradiation directe en solution est connue pour favoriser l'isomérisation (*Z/E*) des oléfines, des techniques ont été développées pour avantager la cycloaddition. L'état solide a permis un contrôle de cette dernière, et a montré une grande régio- et diastéréosélectivité. Cependant, des critères assez sélectifs sont imposés. Hormis le fait que le solide doit être dans un état cristallin pour permettre une irradiation efficace, Schmidt a indiqué dans son postulat topochimique que l'arrangement moléculaire doit parfaitement aligner les deux oléfines parallèlement et à une distance comprise entre 3,6 et 4,2 Å. En version intermoléculaire, ces critères ont pu être respectés à l'aide d'interactions phényle - perfluorophényle, ou en utilisant une plateforme rigide liée à deux doubles liaisons C=C par liaisons non covalentes hydrogènes, halogènes ou par coordination avec un métal. Cela a été également possible en attachant par liaison covalente une plateforme de type [2.2]paracyclophane. En solution, la photocycloaddition [2+2] a été facilitée par l'utilisation de la catalyse au cuivre (I), de la photosensibilisation avec des sensibilisateurs classiques cétones ou catalyseurs photoredox, et du transfert d'électrons avec la photoredox.

CHAPITRE 3

**Synthèse de composés polyéniques soufrés et
étude de la photocycloaddition [2+2]. Résultats
et discussion**

Introduction

Après avoir passé en revue l'étude bibliographique sur la formation de cyclobutanes par différentes techniques, nous nous sommes tournés vers la photocycloaddition [2+2] qui semble être la méthode la plus rapide et la plus efficace pour accéder aux ladderanes.^{7,8} Cependant, le contrôle de cette réaction montre de nombreuses difficultés. Pour permettre cette étape, nous avons donc envisagé l'utilisation d'une plateforme rigide pouvant maintenir parallèlement deux entités triéniques dans l'espace avec une distance comprise entre 3,6 et 4,2 Å.¹⁰³ De plus, celle-ci a été choisie de manière à pouvoir être clivée après la formation du [5]-ladderane.

Dans ce chapitre, nous allons expliquer le choix de la plateforme utilisée ainsi que la synthèse des précurseurs polyéniques et leur photocycloaddition [2+2]. Ayant rencontré des difficultés pour obtenir des ladderanes, nous détaillerons les différentes stratégies employées pour accéder à ces hydrocarbures.

I. Plateforme envisagée

Comme nous venons d'expliquer, la plateforme envisagée devait non seulement maintenir deux triènes dans la bonne orientation, mais aussi pouvoir être clivée après formation des cinq cyclobutanes pour libérer le [5]-ladderane. Pour satisfaire cette condition, une plateforme reliant les systèmes triéniques par une liaison carbone - soufre, idéalement carbone - sulfone, connue pour être clivable avec par exemple un amalgame sodium / mercure,¹⁰⁴ a été proposée. Des calculs théoriques ont été effectués par le par le Dr. François Volatron du Laboratoire de Chimie Théorique LCT, UMR-CNRS 7616, UPMC. La méthode de calcul PM6 permettant d'optimiser la géométrie des molécules par le biais des énergies relatives, a indiqué qu'une plateforme phénylsulfone devrait être capable de satisfaire les deux conditions (**Figure 22**). En effet, elle permettrait de relier les triènes à la plateforme par liaisons carbone - sulfone, et d'aligner les deux systèmes polyéniques parallèlement dans l'espace, séparés d'une distance comprise entre 3,71 et 3,76 Å favorable à la réaction de photocycloaddition [2+2].

¹⁰³ Cohen, M. D.; Schmidt, G. M. *J. Chem. Soc. Resumed* **1964**, 1996–2000.

¹⁰⁴ Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836.

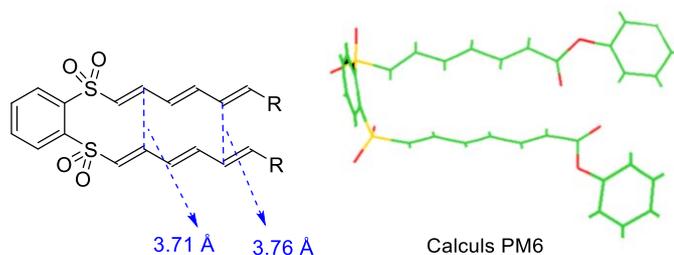


Figure 22 : Plateforme phényle sulfone envisagée pour la fermeture du [5]-ladderane

II. Modélisation

II. A. Prérequis sur les méthodes de calculs

Les méthodes de calculs permettent de trouver l'énergie la plus basse d'une molécule ainsi que sa géométrie associée. Il existe de nombreuses méthodes de calculs répertoriées dans deux catégories : Hartree-Fock et DFT (Density Functional Theory). Dans cette introduction, nous allons les décrire brièvement. Ce prérequis s'appuie sur le livre « Computational Organic Chemistry » de Steven Bachrach, 2007.

II. A. a) Hartree-Fock

La méthode de Hartree-Fock dans l'approximation de Born - Oppenheimer utilise une fonction d'onde qui est un déterminant de Slater. L'énergie de deux noyaux a et b et de deux électrons décrits par deux orbitales φ_1 et φ_2 , associée à ce déterminant, s'écrit de la manière suivante :

$$E = \frac{1}{r_{ab}} + h_{11}^c + h_{22}^c + J_{12} - K_{12}$$

Où r_{ab} est la distance entre a et b, h^c l'opérateur h cœur regroupant les termes monoélectroniques, J l'intégrale coulombienne représentant les répulsions entre les électrons et K une intégrale d'échange. Cette dernière sera non nulle, ce qui stabilisera l'énergie du système, seulement si le spin des deux électrons est le même. Cela est illustré par la règle de Hund selon laquelle la configuration électronique de plus faible énergie est celle maximisant le spin total. J et K sont appelés intégrales biélectroniques. De manière générale, pour tout système à plusieurs électrons et noyaux, l'énergie est définie selon Hartree-Fock par :

$$E = V_{NN} + \sum_{i \text{ occ}} h_{ii}^c + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j (J_{ij} - K_{ij})$$

Où V_{NN} représente le terme de répulsion entre les noyaux.

Dans la méthode Hartree-Fock il existe deux types de calculs : semi-empirique fiable à environ 80% et *ab initio* plus exacte, à partir de laquelle découle les méthodes post Hartree-Fock variationnelle, perturbative et de Cluster Couplé (CC) (**Figure 23**).

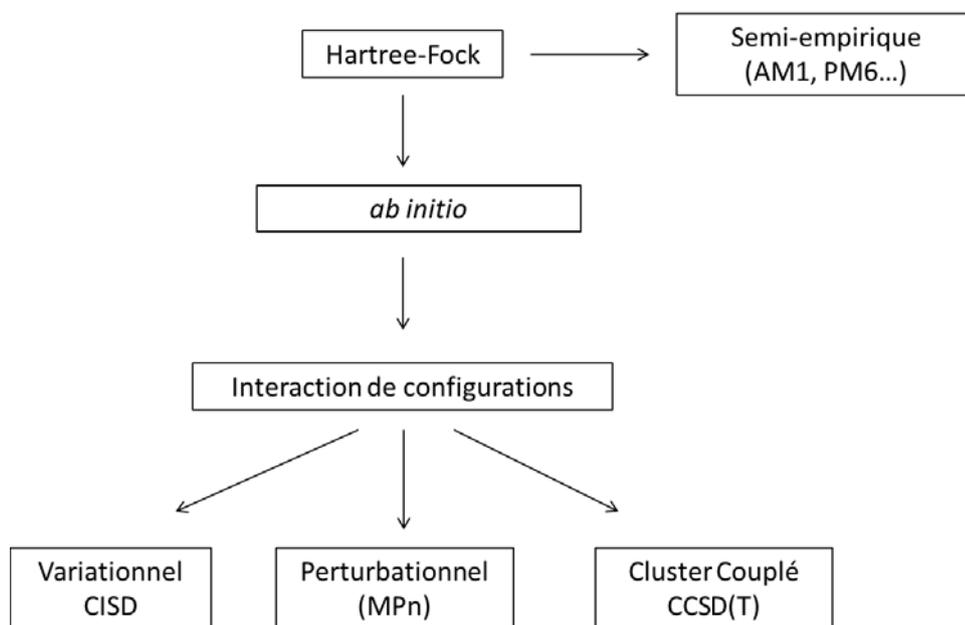


Figure 23 : Les différentes méthodes de calculs Hartree-Fock et post Hartree-Fock

II. A. a) 1) La méthode semi-empirique

Au début des calculs informatiques, les ordinateurs n'étaient pas assez puissants pour faire les calculs d'énergie avec tous les termes associés dans un temps raisonnable. Ainsi, pour gagner du temps, il a fallu faire des approximations basées sur des faits expérimentaux. Celles-ci ont été faites sur les intégrales biélectroniques, pour diminuer grandement le nombre d'intégrale à calculer. Les méthodes semi-empiriques reposent sur les approximations suivantes :

- Les électrons de cœur sont gelés et seuls les électrons de valence sont traités
- Les intégrales calculées (mono ou biélectroniques) sont déterminées à partir de valeurs expérimentales
- Les intégrales biélectroniques à 3 ou 4 centres sont souvent négligées et beaucoup d'intégrales à 1 et 2 centres aussi.

Les différentes méthodes semi-empiriques se différencient suivant le type d'approximation utilisée. On distingue les méthodes CNDO (Complete), INDO (Intermediate), MINDO (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap), AM1 (Austin Model 1), PM6 et d'autres encore.

Exemple pour le nombre d'intégrales calculées pour le propane :

Intégrales	<i>ab initio</i> base minimale	MINDO	INDO	CNDO
1 centre	368	173	26	11
2 centres	6652	568	55	55
3,4 centres	31206	0	0	0

L'avantage des méthodes semi-empiriques est qu'elles fournissent une géométrie optimale rapidement. De nos jours, les deux méthodes semi-empiriques qui ont survécu malgré l'arrivée des méthodes *ab initio* sont AM1 et PM6 car ce sont les plus élaborées du fait de nombreux travaux de paramétrisations. Elles sont encore très utilisées pour prédire la géométrie de gros systèmes tels que des protéines. Le gros défaut de ces méthodes reste que la géométrie qu'elles fournissent peut différer de la géométrie expérimentale.

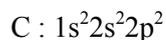
II. A. a) 2) Les bases d'orbitales

La méthode Hartree-Fock *ab initio* est bien plus exacte car elle calcule toutes les intégrales biélectroniques. Elle se base sur la théorie CLOA (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques) pour décrire les orbitales moléculaires.

Les bases utilisées pour effectuer les calculs sont composées d'un nombre fini d'orbitales atomiques, centrées sur chaque noyau. La méthode *ab initio* utilise généralement des fonctions gaussiennes pour définir les orbitales atomiques ce qui permet le calcul rapide et simple des intégrales biélectroniques. Plus le nombre de gaussiennes est important, plus le calcul sera proche du résultat exact.

La méthode de base à valence éclatée (« split valence ») est utilisée avec des fonctions gaussiennes. Elle consiste à partager chaque orbitale atomique de valence en plusieurs sous-orbitales, ces dernières étant définies par 1 ou 3 gaussiennes. Une notation de ces bases à valence éclatée a été définie par le groupe de Pople, et s'écrit X-YZG. X représente le nombre de gaussiennes associées aux orbitales atomiques de cœur. Le terme YZ indique que chaque orbitale de valence est définie par deux sous-orbitales. On parlera ici de base de valence double zéta car il n'y a que deux sous orbitales Y et Z dans cette notation, mais il existe aussi des bases de valence triple ou quadruple zéta. Le chiffre Y et Z, généralement de 1 ou 3, indique le nombre de fonctions gaussiennes associées à cette sous orbitale. Ainsi, plus il y a de sous orbitales, plus le nombre de gaussiennes est élevé, et plus la méthode est précise. G est le terme signifiant « Gaussienne ». Le nom de la méthode 6-31G double zéta que nous

utilisons se caractérise ainsi par la présence de 6 gaussiennes pour les orbitales de cœur et de 2 sous-orbitales par orbitale de valence dont l'une est caractérisée par 3 gaussiennes, et l'autre par 1 gaussienne. Nous pouvons prendre l'exemple des atomes de carbone et d'hydrogène pour cette méthode 6-31G :



1s : orbitale de cœur définie par 6 gaussiennes

2s, 2p : orbitales de valence partagées en 2 sous-orbitales : 2s, 2p définies par 3 gaussiennes et 2s', 2p' définies par 1 gaussienne



1s : orbitale de valence partagée en 2 sous-orbitales : 1s définie par 3 gaussiennes et 1s' définie par 1 gaussienne

Ce nom de base peut donc différer selon le nombre de sous-orbitales. Il existe par exemple la base 6-311G qui présente un triple éclatement des orbitales de valence (3, 1 et 1 gaussiennes), les orbitales de cœur étant décrites par 6 gaussiennes.

On améliore la qualité des bases précédemment décrites en ajoutant des fonctions de polarisation, notées par une *. Si la méthode prend en compte l'orbitale atomique 3d du carbone, on la notera 6-31G* et l'orbitale 2p de l'hydrogène, on la notera 6-31G** ou 6-31G(dp), dp signifiant que la méthode prend en compte l'orbitale d de l'atome lourd et l'orbitale p de l'atome d'hydrogène. Dans les calculs présentés, nous avons utilisé un autre type de base, plus étendues que celles de Pople, notées cc-pVTZ (Correlation Consistent-Polarised Valence Triple Zeta). Elles possèdent une valence triplement éclatée ainsi que des fonctions de polarisation sur chaque atome.

II. A. a) 3) Les méthodes post Hartree-Fock

Dans les méthodes post Hartree-Fock, la fonction d'onde s'exprime comme combinaison de plusieurs déterminants de Slater. La différence énergétique entre le calcul Hartree-Fock et le calcul des interactions de configurations s'appelle « l'énergie de corrélation ». Il existe trois types de calculs dans l'interaction de configurations (**Figure 23**) :

- Variationnel : Permet de minimiser l'énergie par la méthode variationnelle
- Perturbationnel : Méthode moins précise qui permet de décrire un système quantique complexe de façon simplifiée par le biais d'approximations liées à une perturbation (méthode de Rayleigh - Schrödinger)

- Cluster Couplé CC (Coupled Cluster) prenant en compte les deux méthodes ci-dessus. Elle est définie avec un nombre d'excitations simple (S), double (D) ou triple (T). Les termes entre parenthèses indiquent qu'ils sont calculés en se basant sur la théorie des perturbations, et les autres avec la méthode variationnelle. Ainsi, la méthode CCSD(T) que nous utilisons signifie que les simples et doubles perturbations sont totalement prises en compte (méthode variationnelle) et les triples perturbations sont calculées par la théorie de la perturbation. Cette méthode de calcul est extrêmement précise et est actuellement considérée comme la référence des calculs quantiques.

II. A. b) DFT

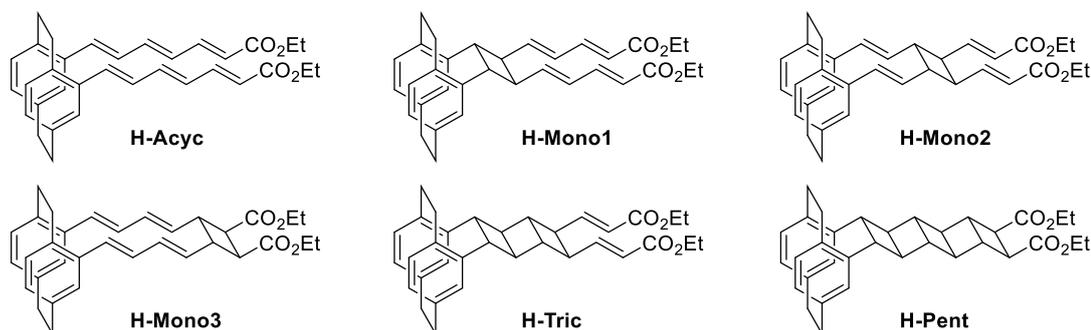
Mise au point en 1960 par Walter Kohn, Lu Sham et Pierre Hohenberg, la DFT est une méthode de calcul qui raisonne uniquement sur la densité électronique et non sur la fonction d'onde, contrairement à la méthode Hartree-Fock. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de $3N$ variables (où N est le nombre total de particules du système), la densité est seulement fonction de 3 variables, ce qui simplifie grandement les calculs. Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à N corps en un problème monocorps, avec pour paramètre la densité électronique. L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables, comme l'énergie.

La méthode DFT la plus utilisée aujourd'hui est la méthode de Kohn-Sham qui calcule la densité avec les orbitales atomiques selon la théorie CLAO. On peut alors utiliser les mêmes bases de gaussiennes que celles qui ont été décrites dans le cadre de la méthode Hartree-Fock. L'opérateur de Kohn-Sham est analogue à l'opérateur de Fock et permet de calculer l'énergie sans approximations sur les intégrales. Cette méthode est donc qualifiée d'*ab initio* bien que la fonctionnelle d'échange-corrélation n'est pas exacte mais formulée approximativement. Cette méthode est donc plus précise que les méthodes semi-empiriques d'Hartree-Fock car elle prend en compte une partie de la corrélation électronique mais moins précise que la méthode de cluster couplé car elle se base sur une fonctionnelle non exacte. La DFT est très utilisée pour trouver la géométrie d'une molécule ainsi que ses points stationnaires. Là encore il existe une multitude de méthodes qui diffèrent par certains paramètres. Les méthodes que nous avons utilisées sont B3LYP et mPW1PW91.

II. B. Système de Hopf

Avant de commencer la synthèse de la plateforme phénylsulfone envisagée, des modélisations ont été réalisées afin de s'assurer que le [5]-ladderane pouvait être formé à partir de celle-ci. Les

méthodes de calcul utilisées (B3LYP, mPW1PW91) ont été préalablement validées en s'appuyant sur les molécules de Hopf connues pour former facilement le [5]-ladderane (**Tableau 6**).



ΔE / Système	H-Acyc	H-Mono1	H-Mono2	H-Mono3	H-Tric	H-Pent
B3LYP/ 6-31G(d,p)	0,0	15,6	28,3	17,2	39,0	52,1
B3LYP/ cc-pVTZ	0,0	20,7	34,1	23,2	49,4	67,4
mPW1PM91/ cc-pVTZ	0,0	7,9	21,4	11,1	25,3	32,4

Tableau 6 : Energies relatives (en kcal/mol) des isomères optimisés du système du Hopf

L'énergie des molécules acyclique (**H-Acyc**) et pentacyclique (**H-Pent**) obtenues expérimentalement, ainsi que celle des trois structures monocycliques (**H-Mono1**, **H-Mono2** et **H-Mono3**) et tricyclique (**H-Tric**), a été calculée. De manière générale, les énergies relatives augmentent avec le nombre de cyclobutanes et dépendent beaucoup de la méthode utilisée. En effet, le module cc-pVTZ est systématiquement plus haut en énergie, de 6 à 15 kcal/mol, que le 6-31G(d,p), lui-même plus haut de 7 à 20 kcal/mol que la méthode mPW1PM91/cc-pVTZ. La structure pentacyclique est déstabilisée de 52,1 (B3LYP/6-31G(d,p)), 67,4 (B3LYP/cc-pVTZ) ou 32,4 kcal/mol (mPW1PM91/cc-pVTZ) par rapport à la structure acyclique, résultat incohérent étant donné que ces deux systèmes ont déjà été isolés expérimentalement. Ces méthodes de calcul ne sont donc pas assez performantes pour décrire correctement la formation de ladderanes. Nous avons ensuite utilisé la méthode de calculs extrêmement performante, CCSD(T), pour décrire ces systèmes très complexes.

II. C. Ladderanes non substitués

Les systèmes de Hopf étant trop volumineux pour être calculés à des niveaux de calculs de plus haute performance, les ladderanes non substitués ($C_{12}H_{16}$) ont été étudiés. Comme dans le cas

précédent, la géométrie des structures acyclique (**NS-Acyc**), monocycliques (**NS-Mono**, trois isomères), tricyclique (**NS-Tric**) et pentacyclique (**NS-Pent**) a été optimisée, ainsi que celle des macrocycles *cis* **NS-Macroc** et *trans* **NS-Macrot**. Puis, les énergies ont été calculées dans un premier temps avec la méthode de calcul B3LYP couplée aux bases 6,31-G(d,p) et cc-pVTZ, et avec la méthode mPW1PW91, et les structures optimisées ont été calculées avec la méthode de calcul très performante CCSD(T) (**Figure 24** et **Tableau 7**). Du fait d'un coût et temps de calculs excessifs de la méthode CCSD(T), il a été nécessaire d'optimiser les énergies au préalable avec une méthode DFT.

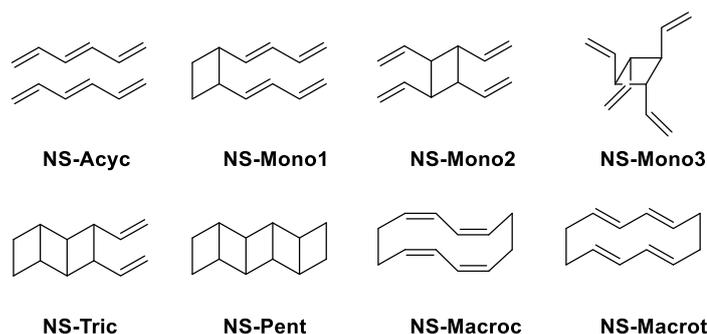


Figure 24 : Structures optimisées des isomères des ladderanes non substitués

Les résultats obtenus avec la méthode B3LYP sont similaires à ceux observés avec les substrats de Hopf (**Tableau 6**), l'énergie augmente avec le nombre de cyclobutanes à l'exception de la structure **NS-Mono1** plus stable que la structure **NS-Acyc**. Comme dans le système de Hopf, le cc-pVTZ est systématiquement plus haut en énergie, de 7 à 18 kcal/mol, que le 6-31G(d,p), lui-même plus haut de 6 à 15 kcal/mol que la méthode mPW1PW91/cc-pVTZ. A l'inverse, les résultats obtenus avec la méthode plus performante CCSD(T) diffèrent grandement de ceux obtenus avec B3LYP et mPW1PW91 et sont beaucoup mieux corrélés. Les différences d'énergies sont grandement réduites entre les méthodes, de 0,3 à 2,9 kcal/mol entre 6-31G(d,p) et cc-pVTZ et 1,1 à 3,5 kcal/mol entre 6-31G(d,p) et mPW1PW91. De plus, à ce niveau de calcul, les structures polycycliques sont moins déstabilisées par rapport à la structure acyclique. Par exemple, les structures tricyclique et pentacyclique ont une énergie de 3,5 et 7,2 kcal/mol respectivement, au-dessus de la structure acyclique (CCSD(T)/cc-pVTZ//B3LYP/cc-pVTZ), résultat en conformité avec les faits expérimentaux puisque la structure pentacyclique de Hopf a déjà été synthétisée.

	NS-Acyc	NS-Mono1	NS-Mono2	NS-Mono3	NS-Tric	NS-Pent	NS-Macroc	NS-Macrot
B3LYP / 6-31G(d,p)	0,0	-6,8	7,8	3,5	16,7	21,2	-	-
B3LYP / cc-pVTZ	0,0	-0,2	13,6	9,0	28,6	39,2	1,1	-7,6

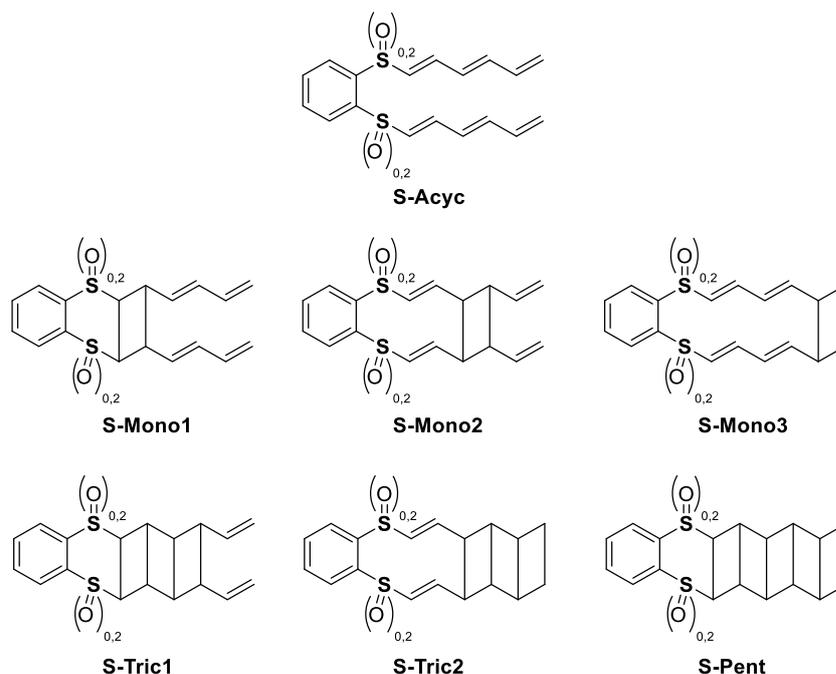
mPW1PW91 / cc-pVTZ	0,0	-11,8	-2,6	-16,8	6,1	5,7	-11,7	-20,5
CCSD(T)								
B3LYP / 6-31G(d,p)	0,0	-15,3	-6,1	-9,6	1,9	4,2	-	-
B3LYP / cc-pVTZ	0,0	-14,0	-5,8	-9,3	3,5	7,2	-17,0	-26,6
mPW1PW91/ cc-pVTZ	0,0	-14,2	-9,4	-6,2	3,4	7,9	-17,2	-26,8

Tableau 7 : Energies relatives (en kcal/mol) des isomères optimisés des ladderanes non substitués

Ainsi, la méthode CCSD(T) semble beaucoup plus adaptée pour le calcul sur les ladderanes que les autres méthodes car les énergies calculées sont cohérentes avec les faits expérimentaux. De plus, la modélisation des macrocycles semble indiquer que ces molécules sont bien plus stables que les composés cyclobutaniques, et que la configuration *trans* **NS-Macrot** est plus stable que la *cis* **NS-Macroc** d'environ 10 kcal/mol.

II. D. Plateforme phénylesulfone et phénylesulfure

L'étude théorique de la formation de ladderanes par cyclisation du composé acyclique **S-Acyc** sulfure et sulfone a été menée. Après les résultats obtenus sur les systèmes de Hopf et des ladderanes non substitués, la méthode B3LYP n'a été utilisée qu'avec la base 6-31G(d,p). La méthode CCSD(T) quant à elle a été utilisée sur la géométrie optimisée en B3LYP pour donner des valeurs d'énergie plus exactes. Sept isomères ont été étudiés comportant zéro (**S-Acyc**), un (**S-Mono**), trois (**S-Tric**) ou cinq (**S-Pent**) cyclobutanes (**Tableau 8**). Comme dans le cas précédent, les énergies relatives sont beaucoup plus basses avec la méthode CCSD(T) qu'en B3LYP. Concernant la stabilité des monocycles, **S-Mono2** est le moins stable, probablement à cause de la perte de conjugaison entre ses doubles liaisons C=C. La structure pentacyclique est proche en énergie de la structure acyclique, $\Delta E = 3,7$ kcal/mol pour le phénylesulfone et 3,5 kcal/mol pour le phénylesulfure. Celles-ci sont encore plus stables que la structure pentacyclique du ladderane non substitué, $\Delta E = 4,2$ kcal/mol. Ces résultats suggèrent que les plateformes phénylesulfone et phénylesulfure sont de bons candidats pour obtenir le [5]-ladderane pentacyclique.



	S-Acyc	S-Mono1	S-Mono2	S-Mono3	S-Tric1	S-Tric2	S-Pent
Phényle sulfone							
B3LYP	0,0	-4,8	21,7	5,0	17,8	29,3	21,7
CCSD(T)	0,0	-15,3	6,8	-4,8	1,8	13,8	3,7
Phényle sulfure							
B3LYP	0,0	-1,8	24,4	9,2	20,9	31,4	28,7
CCSD(T)	0,0	-15,0	7,0	-3,7	1,3		3,5

Tableau 8 : Energies relatives (en kcal/mol) des isomères optimisés des plateformes phényles sulfone et sulfure

III. Synthèse du système phénylsulfone triène

III. A. Analyse rétrosynthétique : 1^{ère} approche

D'un point de vue rétrosynthétique, la première approche a consisté en l'obtention du système phénylsulfone triène **113** par couplage de Stille entre un dérivé bis-sulfinyle benzène stannylé **114** et le (2E,4E)-5-iodopenta-2,4-diénoate de méthyle (**Schéma 65**). Le bis-stannylé **114** pourrait provenir de l'addition nucléophile de l'anion tributyléthényl stannane sur le phényl bissulfinate de méthyle **115**. Ce dernier serait obtenu après l'addition nucléophile du méthanol sur l'anhydride 1,2-

benzènedisulfonique **116**, produit d'une double chloration oxydante puis d'une fermeture de l'anhydride à partir du benzène-1,2-dithiol **117**. Celui-ci résulterait de l'ortho sulfuration du thiophénol commercial.

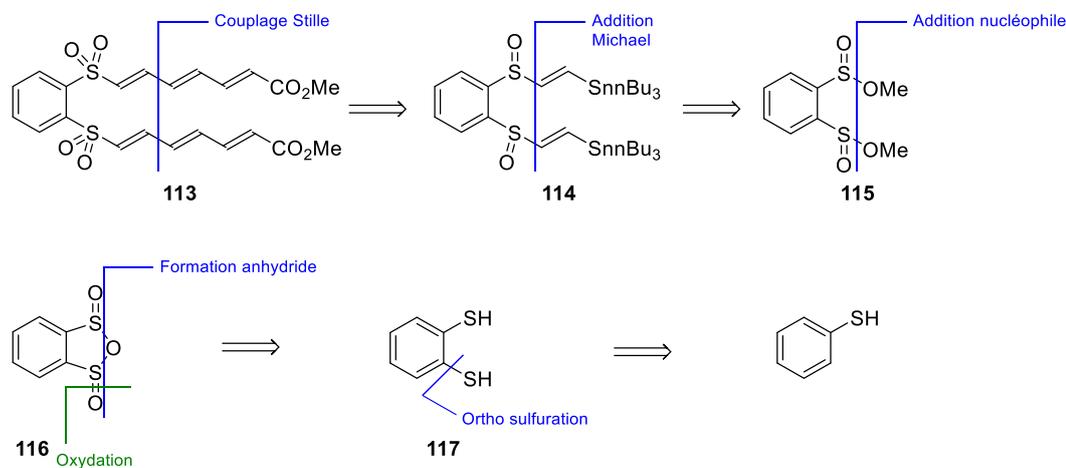


Schéma 65 : 1^{ère} approche pour l'analyse rétrosynthétique de la plateforme phényle bissulfone

III. B. Préparation du bis-sulfinyle benzène stanylé 114

III. B. a) Synthèse du diméthyl 1,2-disulfinate de benzène 115

La synthèse du diméthyl 1,2-disulfinate de benzène **115** a été effectuée en 4 étapes en s'appuyant sur plusieurs travaux décrits (Schéma 66).¹⁰⁵

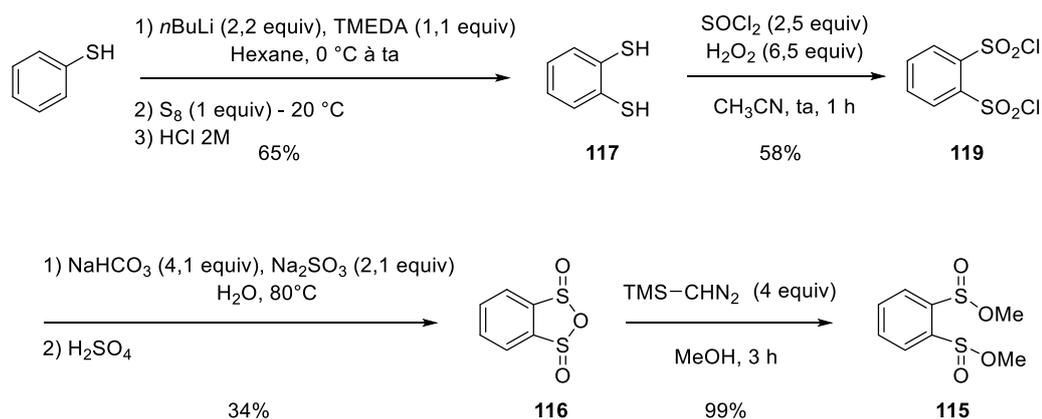


Schéma 66 : Synthèse du diméthyl 1,2-disulfinate de benzène **115**

¹⁰⁵ a) Giolando, M.; Kirschbaum, K. *Synthesis* **1992**, 451-452. b) Kice, J. L.; Liao, S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2691-2694. c) Hansen, H. C.; Kice, J. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2943-2948. d) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Soheilzad, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9287-9291.

Dans un premier temps, le 1,2-benzènedithiol commercialement disponible mais coûteux¹⁰⁶ a pu être obtenu à partir du thiophénol selon une procédure rapportée par le groupe de Giolando.^{105a)} La synthèse s'effectue en trois étapes dans un quadricole reliant une agitation mécanique, un thermomètre, une ampoule d'addition de la fleur de soufre S₈ et une entrée d'argon. La première étape consiste en l'ortholithiation du thiophénol au moyen de la super base *n*BuLi - TMEDA. Elle permet, après complexation sur l'atome de soufre, de déprotoner exclusivement la position en ortho de ce dernier. Le nucléophile ainsi formé peut réagir avec la fleur de soufre S₈, et le traitement acide final permet l'hydrolyse des sulfonates. Le rendement optimisé de cette synthèse est de 65% après purification du 1,2-benzènedithiol huileux par distillation au Kugelrohr.

Ce dernier a ensuite été transformé en dichlorure de 1,2-disulfonylbenzène **119** par chloration oxydante en utilisant le chlorure de thionyle couplé à l'eau oxygénée selon les conditions de Bahrami.^{105d)} Le rendement modéré obtenu par précipitation pourrait s'expliquer par la nécessité de faire une double chloration oxydante, et la complexité du mécanisme proposé passant par de nombreux intermédiaires réactionnels. En présence de NaHCO₃ et Na₂SO₃, ce composé est converti en anhydride 1,2-disulfonique benzène **116** avec un faible rendement selon les conditions de Kice.^{105b-c)}

Puis l'ouverture de l'anhydride **116** a été effectuée par addition nucléophile du méthanol, suivie de l'estérification en présence de triméthylsilyldiazométhane pour obtenir le diméthyl 1,2-disulfinate de benzène **115** avec un rendement quasi quantitatif (**Schéma 66**).^{105c)}

III. B. b) Echec de la préparation du bis-sulfinyle benzène stanylé **114**

Dans le but de fixer la première double liaison C=C à la plateforme phénylsulfure, le 1,2-bis(tributylstannyl)éthène (E) a été engagé, après échange étain - métal avec le *n*BuLi,¹⁰⁷ dans une réaction de substitution nucléophile sur le disulfonate **115** dans le but de former le bis-sulfinyle benzène stanylé **114** (**Schéma 67**). Le produit attendu n'a pas été observé. Le réactif a été récupéré ainsi que du composé hydrolysé tributylvinylstannane.

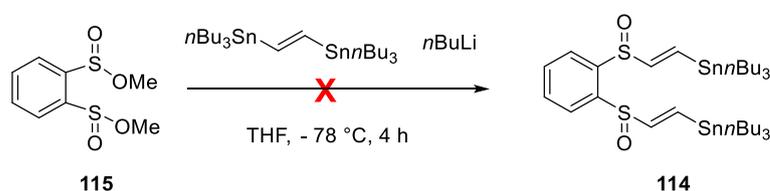


Schéma 67 : Echec de la synthèse du le phénylsulfoxyde divinylétain

¹⁰⁶ Sigma-Aldrich : 500mg : 83,30€

¹⁰⁷ a) Reich, H. J.; Phillips, N. H. *Pure & Appl. Chem.* **1987**, *59*, 1021-1026. b) Strueben, J.; Lipfert, M.; Springer, J.-O.; Gould, C. A.; Gates, P. J.; Sönnichsen, F. D.; Staubitz, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11165–11173.

Afin d'éviter l'hydrolyse de l'anion formé, l'échange halogène - métal,¹⁰⁸ plus rapide et formant un meilleur nucléophile que celui de l'étain,^{107b)} a été étudié *in situ* en présence de l'électrophile disulfinate **115**. Le iodoacrylate de méthyle (*E*) **119** a d'abord été synthétisé, en deux étapes à partir de l'acide propiolique (**Schéma 68**). Après addition électrophile de HI formant exclusivement l'acide iodoacrylique (*E*) **118**, l'estérification a conduit au iodoacrylate de méthyle (*E*) avec un bon rendement. Le couplage suivant a consisté en l'addition du *n*BuLi sur les deux réactifs **115** et **119** à - 100 °C dans le but d'effectuer l'échange iode - lithium suivi de la substitution nucléophile *in situ* sur le disulfinate en évitant l'hydrolyse de l'anion. Or, le phényldisulfoxyde divinylester attendu n'a pas été obtenu, aux dépens du 3-méthoxyacrylate de méthyle (*E*) **120** ainsi que du bis-sulfinyle de benzène **121**.

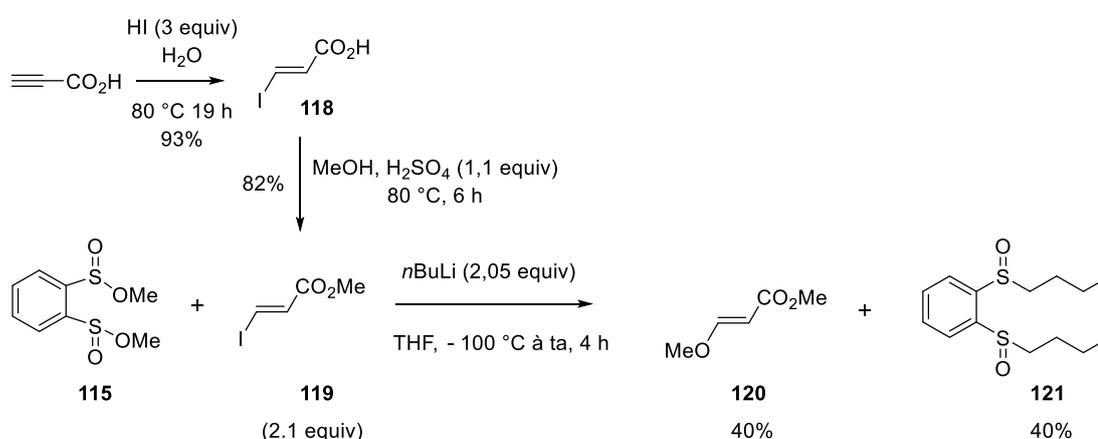


Schéma 68 : Synthèse du iodoacrylate de méthyle (*E*) **119** puis échec de l'échange halogène - métal

L'obtention du composé **120** résulte d'une addition de Michael sur le iodoacrylate de méthyle (*E*). Cette réactivité sera étudiée plus en détails dans la seconde approche rétrosynthétique.

III. B. c) Bilan de la première approche rétrosynthétique

Au vu de l'échec de la préparation du phényldisulfoxyde divinylétain et des mauvais rendements obtenus sur les premières réactions (rendement global de 12,7% sur 4 étapes), cette stratégie de synthèse a été abandonnée.

¹⁰⁸ a) Nájera, C.; Sansano, J. M.; Yus, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9255–9303 b) Miller, R. B.; McGarvey, G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4424–4431.

III. C. Analyse rétrosynthétique : 2nde approche

Dans la seconde approche, la priorité a été de fixer les deux chaînes polyéniques à la plateforme, avant leur élongation. Dans un premier temps, la bis-sulfone **113** pourrait être préparée par oxydation des atomes de soufre et élongation des deux systèmes polyéniques *via* des réactions de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) sur un aldéhyde provenant du thioéther monoène ester **122**. Ce dernier peut résulter de l'addition de Michael du 1,2-benzènedithiol **117** sur le iodoacrylate de méthyle (*E*), reliant la plateforme et les deux bras vinyliques. (**Schéma 69**).

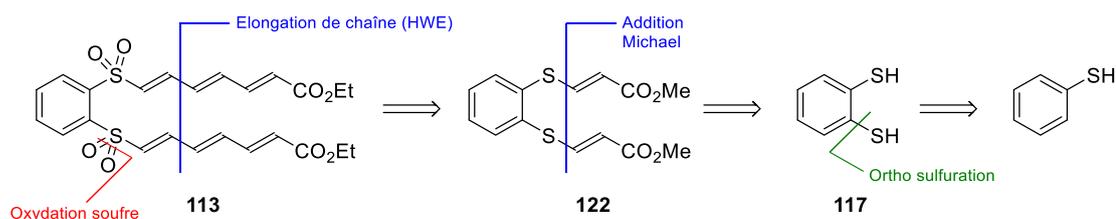


Schéma 69 : 2nde approche pour l'analyse rétrosynthétique de la plateforme phényle sulfone

III. D. Préparation du système phénylesulfone triène ester **113**

La synthèse complète optimisée du système phénylesulfone triène ester comprend neuf étapes avec un rendement global de 22% (**Schéma 70**). Ce rendement s'élève à 34% si la préparation du 1,2-benzènedithiol n'est pas prise en compte.

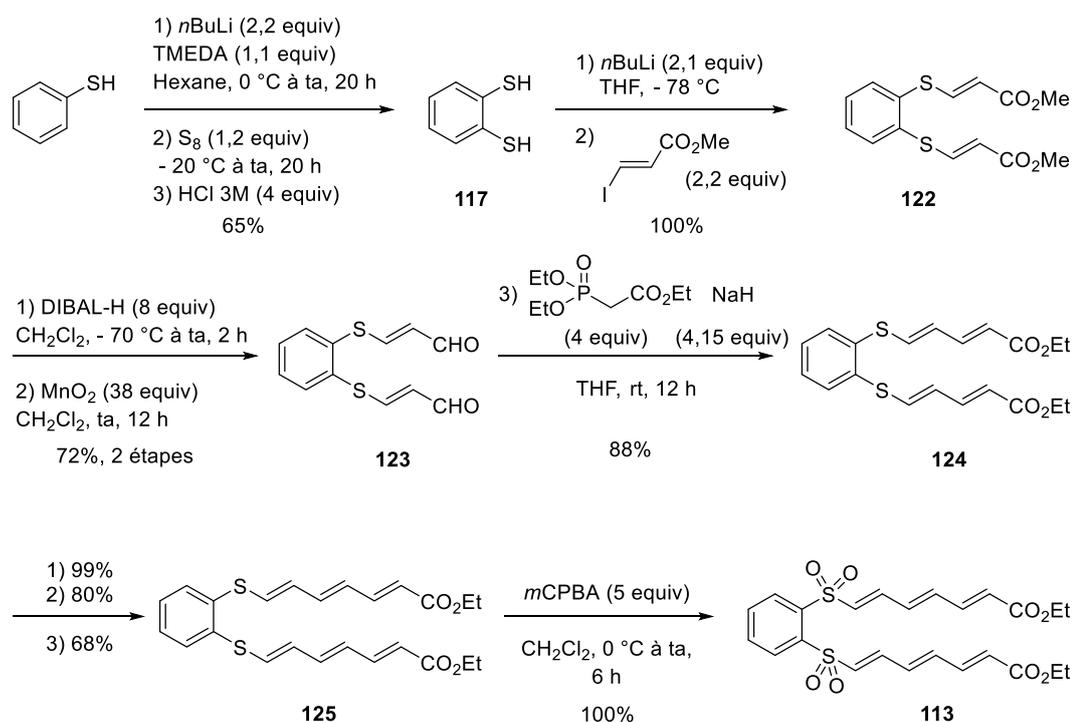


Schéma 70 : Synthèse du système phénylsulfone triène ester

III. D. a) Synthèse du système phénylsulfure monoène 122

Le fort caractère électrophile du iodoacrylate de méthyle (*E*) **119** observé lors de la première approche rétrosynthétique, nous a permis d'étudier la réaction de Michael avec le 1,2-dithiolate de benzène. Ainsi, cette réaction a permis d'insérer la première liaison C=C sur la plateforme phénylsulfure. Les premiers résultats ont été satisfaisants puisque le produit **122** attendu a été obtenu, mais en mélange avec un composé bicyclique **126** (Schéma 71).

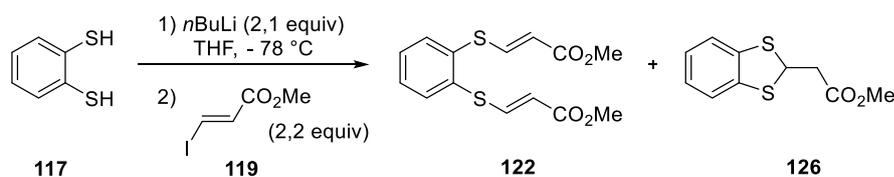
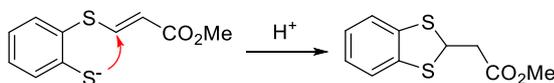


Schéma 71 : Synthèse du système phénylsulfure monoène ester par addition de Michael

Ce sous-produit bicyclique **126** provient de l'attaque intramoléculaire du thiolate sur la première double liaison insérée à la plateforme (Schéma 72). Cette réactivité a été observée par le groupe de Vilarrasa lors de la réaction de Michael entre le catéchol et le propionate de méthyle.¹⁰⁹

Schéma 72 : Formation du sous-produit **126** par attaque intramoléculaire de l'intermédiaire thiolate

Cette première étape de la synthèse totale du système triénique a été optimisée. Les conditions de réaction ont été modifiées pour favoriser la formation du phénylsulfure monoène ester **122** sur celle de **126** (Tableau 9). Le sous-produit bicyclique, formé majoritairement lors du premier test (entrée 1) en ajoutant le vinyle ester iodé **119** sur le dianion, a vu son rendement diminué en inversant l'ordre d'addition (entrée 2). De manière surprenante, l'utilisation du pousse seringue n'a pas donné un meilleur rendement pour **122** (entrée 3). La formation du sous-produit a été évitée en canulant à froid très lentement le disulfure sur l'acrylate de méthyle (entrée 4) et en concentrant le milieu réactionnel contenant **119** (entrée 5).

¹⁰⁹ Ariza, X.; Pineda, O.; Vilarrasa, J.; Shipps, G. W.; Ma, Y.; Dai, X. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1399–1401.

Entrée	Conditions	Concentration dianion (mol/L)	Concentration 119 (mol/L)	122 (%)	126 (%)
1	119 ajouté sur dianion -78 °C	0,35	0,16	30	60
2	Dianion sur 119 -78 °C	0,35	0,16	58	25
3	Dianion sur 119 -78 °C pousse seringue (0.05 mL/min)	0,35	0,16	45	40
4	Dianion - 78°C sur 119 -78 °C	0,12	0,16	90	5
5	Dianion - 78°C sur 119 -78 °C	0,12	0,77	100	Traces

Tableau 9 : Optimisation de la synthèse du phényle bisulfure monoène ester

III. D. b) Synthèse du système phénylsulfure diène 124

Une fois le système phénylsulfure monoène ester synthétisé, l'élongation des deux chaînes polyéniques a été réalisé en trois étapes : réduction quantitative de l'ester au DIBAL-H puis oxydation de l'alcool allylique par l'oxyde de manganèse pour donner le dialdéhyde **123** avec un rendement de 72%. Enfin, la réaction de HWE a permis l'insertion de la deuxième double liaison dans le système polyénique avec un rendement de 88%. Plusieurs tentatives de réduction du diester directement en dialdéhyde en utilisant deux équivalents de DIBAL-H dans l'hexane et en traitant le milieu réactionnel au sel de Rochelle à basse température¹¹⁰ ont été testées mais sans succès. Seule la double réduction d'un ester en alcool a été observée sans obtention d'aldéhyde. Très peu d'exemples de double réduction d'esters en aldéhydes¹¹¹ ainsi que de simple réduction d'esters insaturés¹¹² sont connus dans la littérature, la voie privilégiée étant la réduction en alcools suivi par l'oxydation en aldéhydes.^{53a),111b),113}

III. D. c) Synthèse du système phénylsulfone triène 113

De façon similaire, le triène sulfure ester **125** a été préparé à partir du diène **124** par les trois mêmes étapes avec de bons rendements (**Schéma 70**). Le produit final a été purifié par recristallisation dans l'éthanol. Puis, la plateforme bis-sulfure a été oxydée sélectivement et quantitativement à l'aide du *m*CPBA pour donner exclusivement la bis-sulfone **113** correspondante.

¹¹⁰ Paterson, I.; Paquet, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2158–2161.

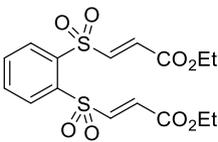
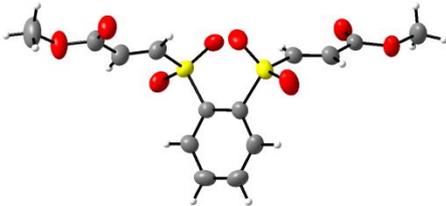
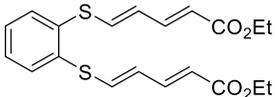
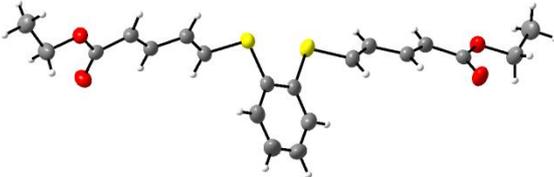
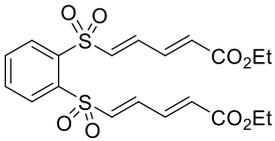
¹¹¹ a) Riala, M.; Chronakis, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2844–2847. b) Riala, M.; Chronakis, N. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7701–7713.

¹¹² Cha, J. S.; Kwon, S. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5486–5487.

¹¹³ a) Fang, Z.; Hong, J. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 993–995. b) Mitton-Fry, M. J.; Cullen, A. J.; Sammakia, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1066–1070.

IV. Analyse des structures par diffraction RX

Avant d'étudier les réactions de photochimie sur les systèmes synthétisés, la détermination de leur structure dans l'espace était cruciale pour s'assurer de l'alignement des deux systèmes polyéniques et connaître la distance les séparant. La méthode de diffusion dans deux solvants non miscibles a permis de cristalliser nos systèmes polyéniques avec peu de matière. Cette technique consiste à dissoudre le solide dans un minimum de dichlorométhane, solvant dans lequel il est soluble, puis d'ajouter au-dessus du pentane, solvant dans lequel il est insoluble. La diffraction des rayons X des cristaux a montré que pour chaque molécule, les deux bras polyéniques ne se trouvent pas alignés parallèlement mais à l'opposé l'un de l'autre (**Tableau 10**).

Composé	RX (Représentation ORTEP)
	
	
	

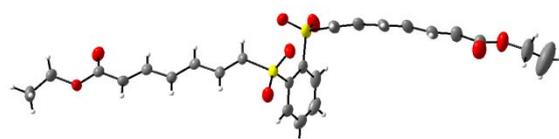
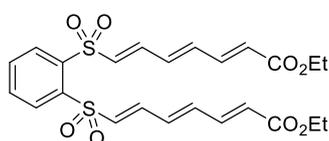
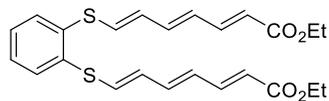
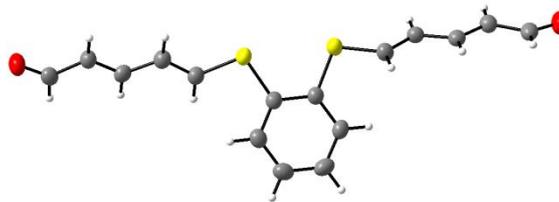
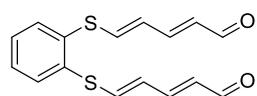
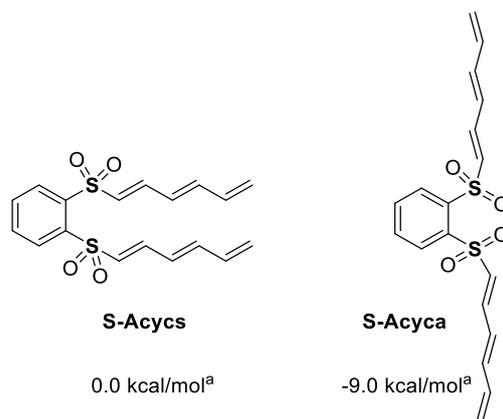


Tableau 10 : Analyse par rayons X des systèmes polyéniques phényles sulfone et sulfure synthésés

Ce résultat inattendu a montré une différence avec l'optimisation de géométrie trouvée par les calculs, prévoyant une structure *syn* avec les deux bras alignés. Celle-ci s'est avérée être un minimum d'énergie local et non global de la molécule, qui correspond à la conformation *anti* **S-Acyca** avec les deux bras polyéniques à l'opposé. Cette dernière se trouve plus basse en énergie de 9 kcal/mol que la *syn* **S-Acyca** (**Figure 25**). Cependant, l'état solide qui privilégie les structures organisées, aurait pu favoriser la formation du composé *syn* du fait de l'arrangement moléculaire par π -stacking. Étonnamment, même deux molécules voisines de phénylsulfone triène ester ne sont pas parfaitement alignées et les doubles liaisons C=C se trouvent à une distance supérieures à 4,2 Å (**Figure 26**).



^a Méthode de calcul B3LYP

Figure 25 : Energies relatives (kcal/mol) des plateformes phénylsulfones *cis* et *trans*

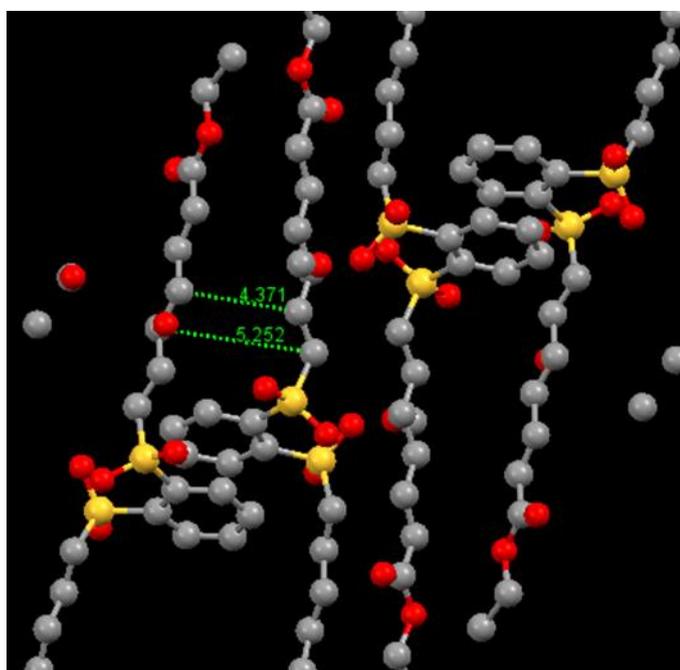


Figure 26 : Assemblage moléculaire du système phénylsulfone triène ester **113**

La question qui se posait par la suite était de savoir si la barrière d'énergie pour passer de la conformation *anti* **S-Acyca** à la conformation *syn* **S-Acyys** était accessible en solution pour permettre la réaction de photocycloaddition [2+2] et la formation de ladderanes.

V. Irradiation directe en solution

V. A. Analyse UV des systèmes synthétisés

Après avoir analysé tous les systèmes synthétisés par diffraction aux rayons X et avant de les irradier en solvant organique, nous avons enregistré leurs spectres UV, dans l'acétonitrile (**Tableau 11**). Les longueurs d'ondes maximales d'excitation ont été déterminées puis le coefficient d'extinction molaire a été calculé par la loi de Beer-Lambert $A = \epsilon lc$.

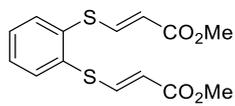
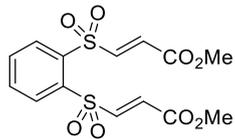
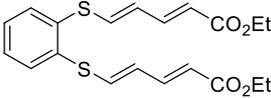
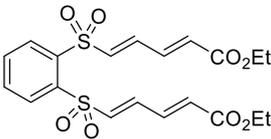
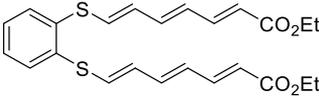
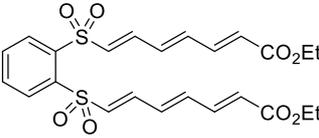
Molécule	λ_{\max} (nm)	ϵ (l/mol/cm)
	281	23859
	230 (+243)	13268
	330	33484
	273 (+282)	49750
	356	60872
	309 + 327	62719

Tableau 11 : Longueur d'onde maximale et coefficient d'extinction molaire des systèmes synthétisés

Ces données montrent que la conjugaison au sein d'une molécule confère un effet bathochrome à la longueur d'onde maximale d'absorption ainsi qu'un fort potentiel d'absorption. La superposition des spectres UV des systèmes mono-, di-, et triène sulfures ou sulfone en témoigne (**Figure 27**). Plus le nombre de doubles liaisons C=C augmente au sein de la molécule, plus la conjugaison augmente et plus le spectre UV possède un effet bathochrome et hyperchrome.

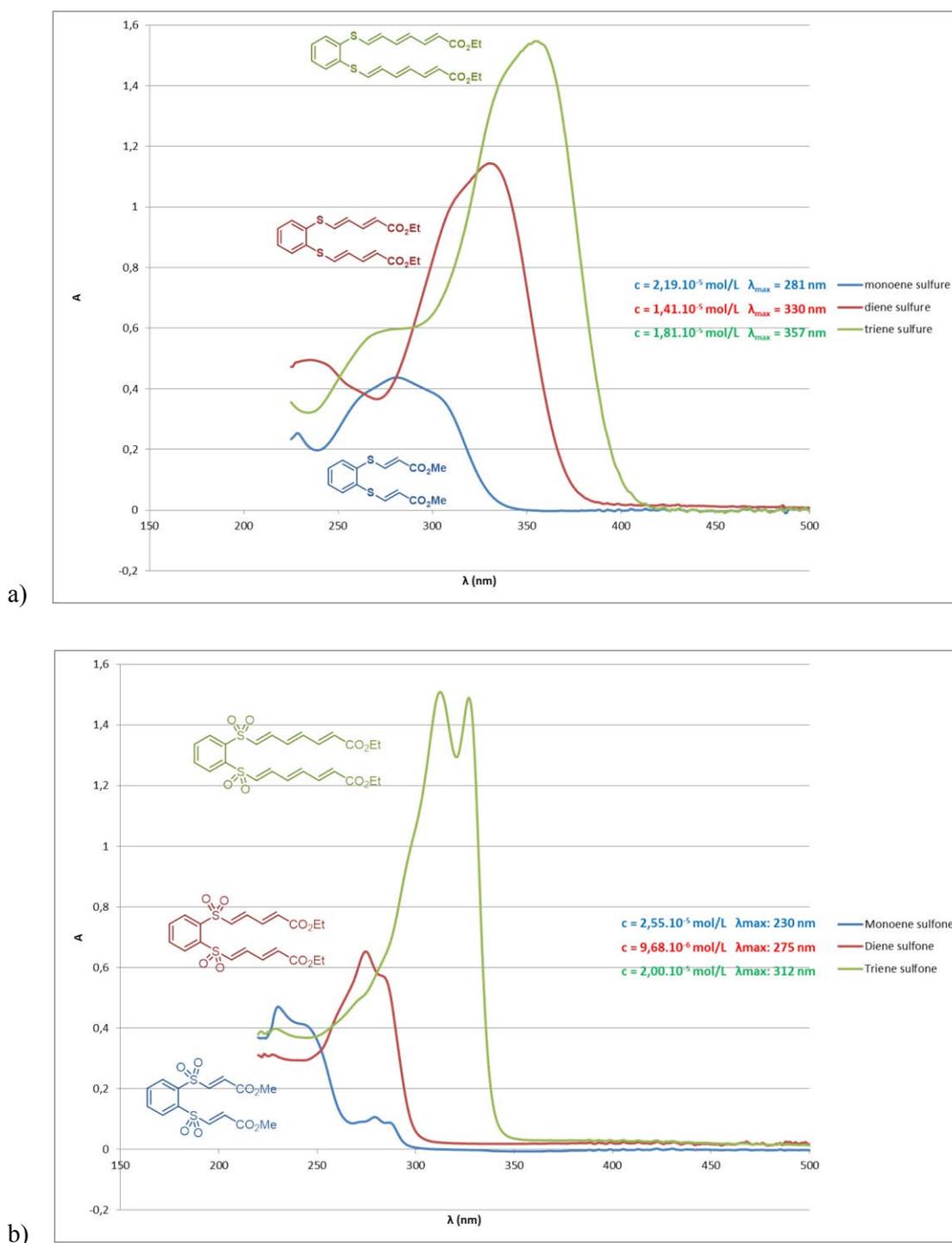


Figure 27 : Comparaison des spectres d'absorption des systèmes mono-, di- et triènes a) sulfure et b) sulfone

V. B. Irradiation du système phénylsulfure monoène 122

Dans un premier temps, l'irradiation a été menée sur le premier et plus petit système synthétisé, le monoène sulfure **122**. Les résultats ont montré qu'après 45 minutes d'irradiation à 300

nm dans l'acétonitrile, la conversion n'est pas totale. Il reste 20% du réactif de départ **122**, et le mélange de produits d'isomérisation (*Z/E*) apparaît majoritairement (produits **122b** et **122c**) avec des traces du composé monocyclique *syn-trans-syn* **127** (Schéma 73).

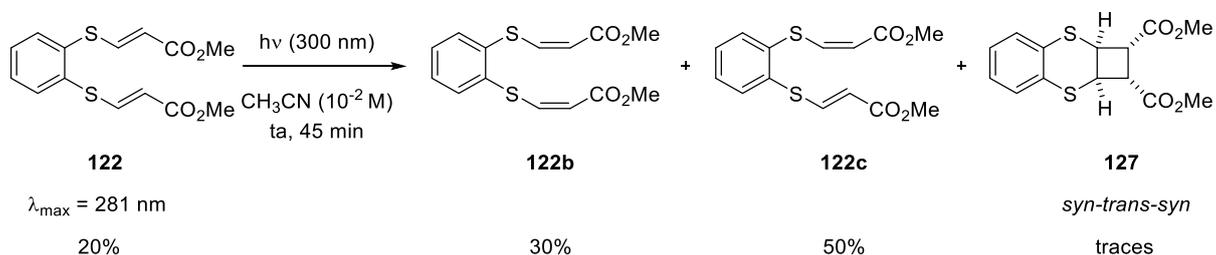


Schéma 73 : Irradiation du système monoène sulfure dans l'acétonitrile

Après augmentation du temps d'irradiation, la proportion du composé monocyclique **127** s'élève à 10% après 24 h et 33% au bout de 93 h avec toujours la présence du réactif de départ **122** et ses isomères (Figure 28). Le suivi RMN de la réaction fait apparaître de manière évidente les deux pics cyclobutaniques du composé symétrique **127** ainsi que de la photodégradation après 93 h d'irradiation (Figure 28). L'attribution des protons de ces quatre composés est détaillée en partie expérimentale.

Entrée	Temps	122 (%) ^a	122b (%) ^a	122c (%) ^a	127 (%) ^a
1	45 min	21	29	28	2
2	24 h	17	30	43	10
3	93 h	13	22	32	33

^a Ratio des composés déterminé par RMN ¹H dans le brut réactionnel

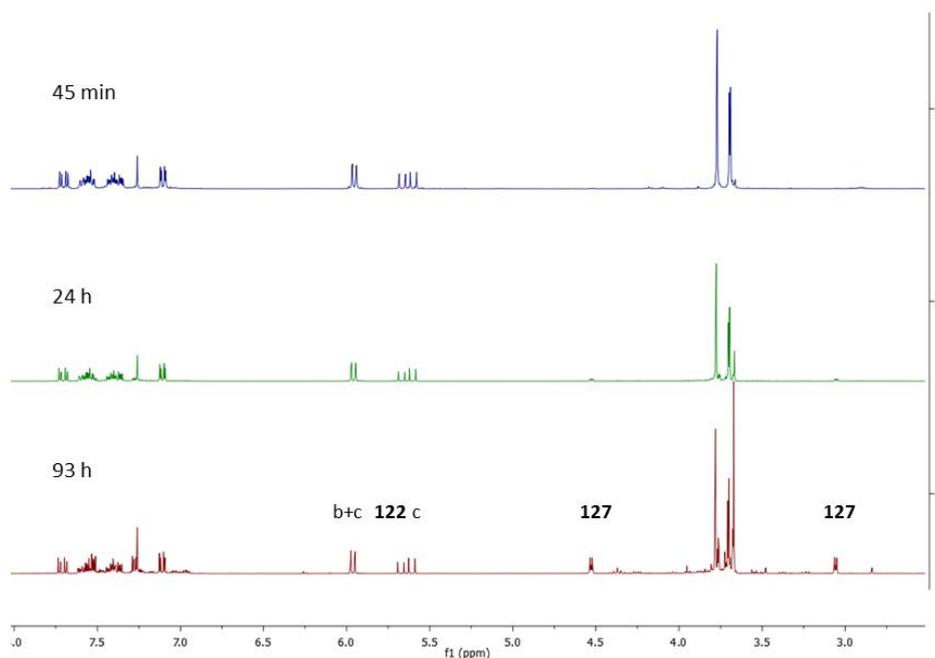


Figure 28 : Suivi RMN de l'irradiation du système monoène sulfure en fonction du temps

Le suivi UV de la réaction indique également que le réactif de départ ($\lambda_{\max} = 281 \text{ nm}$) subit dans un premier temps l'isomérisation (Z/E) des doubles liaisons ($\lambda_{\max} = 300 \text{ nm}$), puis la photocycloaddition ($\lambda_{\max} = 248 \text{ nm}$) en même temps que de la photodégradation ($\lambda_{\max} = 210 \text{ nm}$) (**Figure 29**).

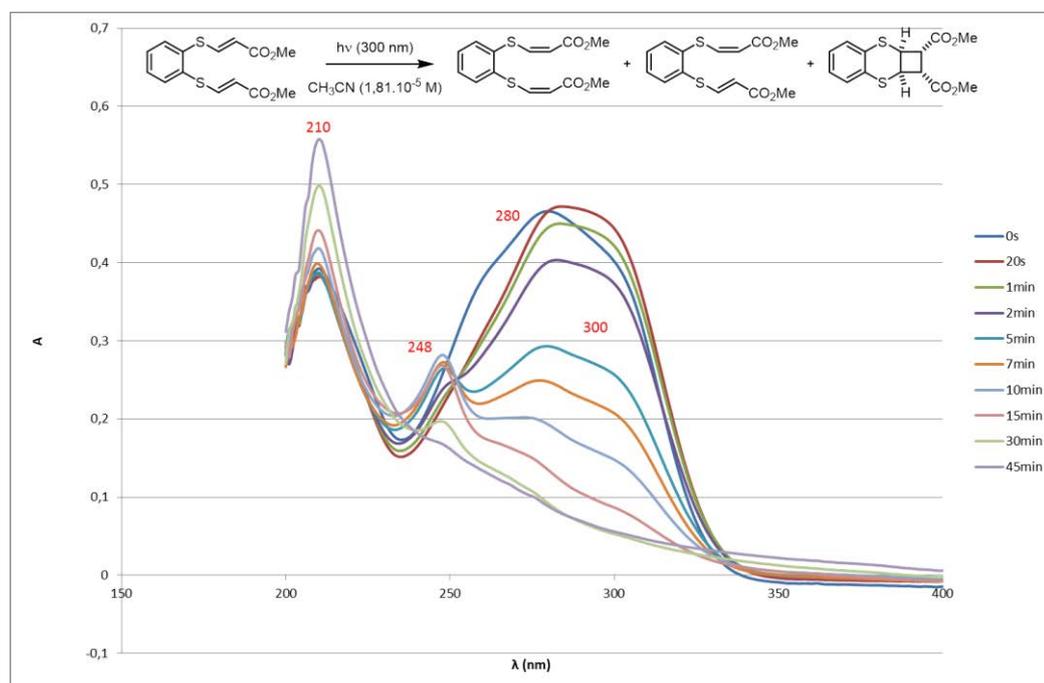


Figure 29 : Suivi UV de l'irradiation du monoène sulfure en fonction du temps

L'irradiation du système monoène sulfure ester en solution a montré que la cycloaddition était envisageable sur nos systèmes. Cependant, la formation du composé monocyclique est très lente et entre en compétition avec l'isomérisation (*Z/E*) et la photodégradation. Le rendement quantique calculé pour cette réaction à 300 nm, dans l'acétonitrile, est de 0,003, ce qui explique la lenteur du processus d'irradiation. Ce dernier a été déterminé par la méthode de l'actinomètre,¹¹⁴ prenant le composé **61** comme référence dont le rendement quantique à 300 nm dans l'acétonitrile est de 0,82. Cette même étude a été ensuite menée sur les composés di- et triéniques.

V. C. Irradiation du phénylsulfure diène **124**

L'irradiation du système diène sulfure ester **124** à 300 nm dans l'acétonitrile a permis une conversion totale après 1 heure, et un rendement quantique de 0,54. De manière intéressante au vu de la structure RX de **124**, un cyclobutane est formé lors de cette irradiation. En effet, deux produits ont été obtenus lors de cette réaction ; un premier composé cyclobutanique symétrique achiral **sym A-124**, et un second non symétrique chiral **nonsym A-124** (Schéma 74). La détermination de la stéréochimie de ces composés sera expliquée dans la partie suivante.

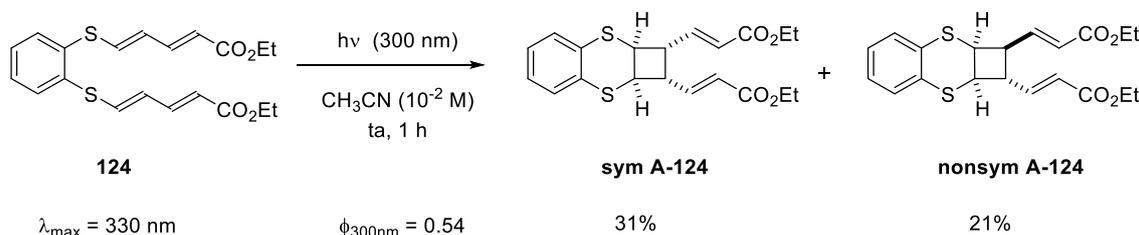


Schéma 74 : Irradiation du système diène sulfure dans l'acétonitrile

Bien que la purification de ces composés soit difficile et donne un rendement modéré, celle-ci a permis de les analyser séparément. Les spectres UV des produits de réaction ont montré un effet hypsochrome témoignant de la formation d'un cyclobutane et ainsi d'une perte de conjugaison du système (Figure 30). La longueur d'onde maximale passe de 330 nm pour **124** à environ 250 nm pour les composés cycliques.

¹¹⁴ Kuhn, H. J.; Braslavsky, S. E.; Schmidt, R. IUPAC 2004_Actin_March-23-04.

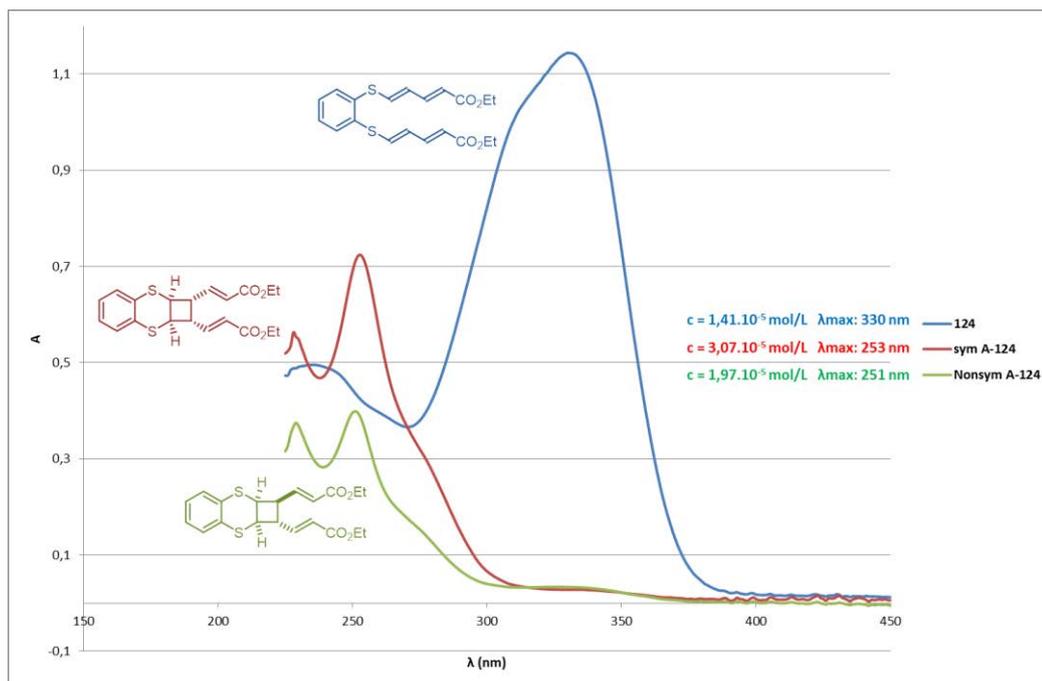


Figure 30 : Spectres UV des produits de l'irradiation du diène sulfure

Le suivi UV de la réaction d'irradiation en fonction du temps montre également un effet hypsochrome justifiant la perte de conjugaison lors du passage du réactif aux produits finaux (**Figure 31**). Un point isobestique a été révélé à 264 nm, indiquant que l'absorbance totale reste constante au cours de la réaction et qu'à ce point, l'absorbance du réactif acyclique est identique à celle des produits monocycliques. La photodégradation qui apparaît au cours de la réaction en même temps que la formation des produits cycliques pourrait expliquer la valeur des rendements isolés moyens obtenus.

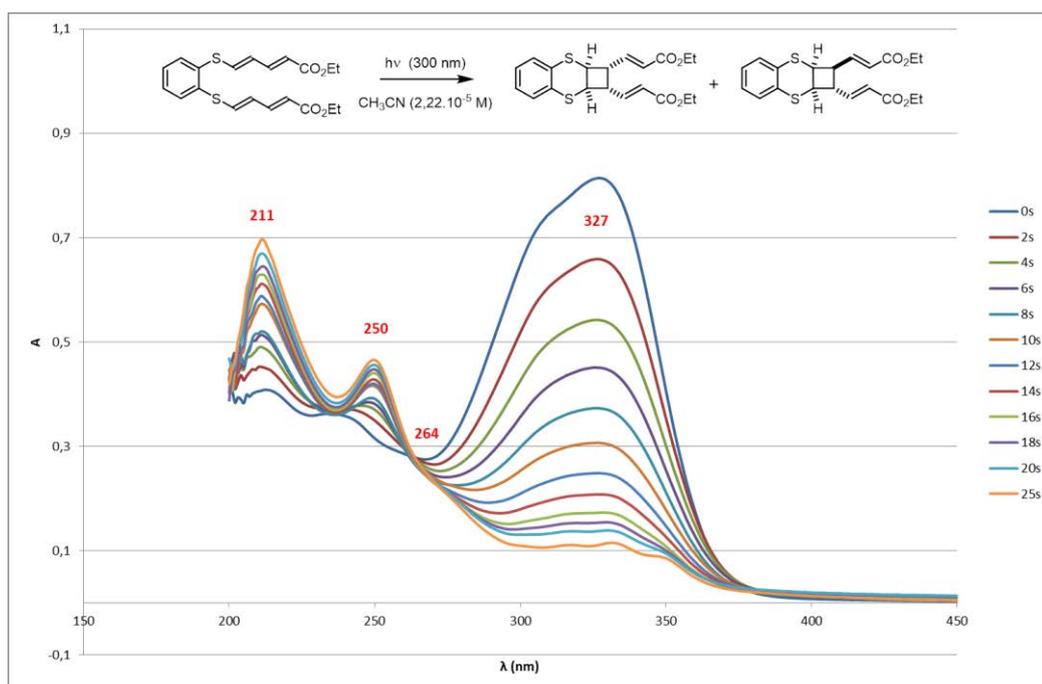
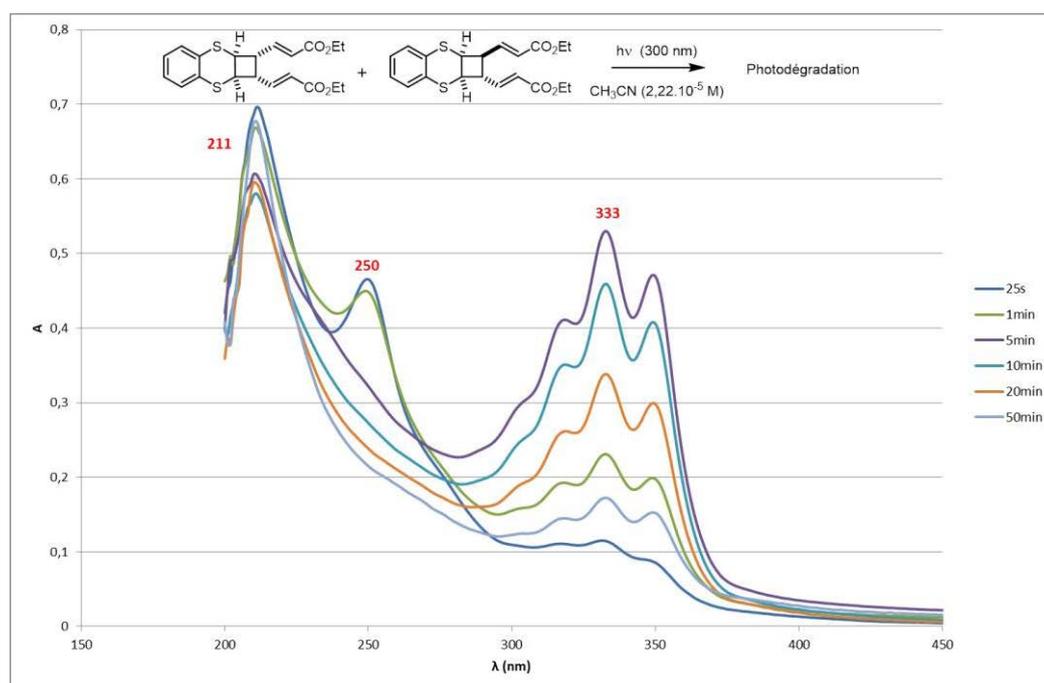


Figure 31 : Suivi UV de l'irradiation du diène sulfure en fonction du temps

L'analyse de la photodégradation en fonction du temps à 300 nm a été poursuivie plus longtemps (**Figure 32**). Les produits monocycliques **sym A-124** et **nonsym A-124** de longueur maximale 250 nm se dégradent au bout de 5 min d'irradiation en un produit inconnu possédant 3 bandes d'absorption maximales rapprochées avec un pic à 333 nm. Ce dernier pourrait résulter d'une ouverture de cycle mais ne correspondant pas au réactif de départ. Il subit à son tour une photodégradation en fonction du temps conduisant à des produits de dégradation possédant une longueur d'onde de 211 nm.


Figure 32 : Suivi UV plus long de l'irradiation du diène sulfure à 300 nm

Cette irradiation a également été menée dans différentes conditions réactionnelles de solvant (éthanol) et de lampe (lampe au mercure moyenne pression HANOVIA 150W) dans le but d'obtenir un ladderane. Cependant, les mêmes produits ont été observés et un seul cyclobutane a été formé.

V. D. Irradiation du phénylsulfure triène 125

L'irradiation du système triène sulfure **125** à 350 nm dans l'acétonitrile a montré de nombreuses similitudes avec celle du diène sulfure. En effet, la formation des deux mêmes produits cyclobutaniques a été observée après 1 h d'irradiation avec un rendement quantique supérieur à 0,5 et des rendements de 45% et 25% pour **sym A-125** et **nonsym A-125** (**Schéma 75**). Les produits cyclobutaniques sont des huiles donc n'ont pas pu être analysés par diffraction RX. La détermination de la stéréochimie de ces composés sera expliquée dans la partie suivante.

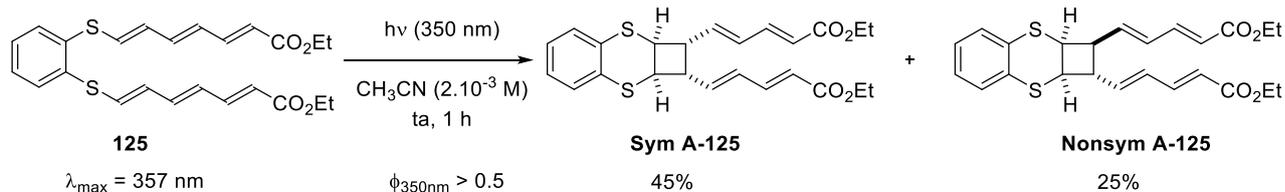


Schéma 75 : Irradiation du système triène sulfure dans l'acétonitrile

L'analyse UV des produits isolés est similaire à celle du diène (**Figure 33**). La longueur d'onde maximale diminue de plus de 100 nm en passant de 357 nm pour **125** à environ 250 nm pour les composés cycliques.

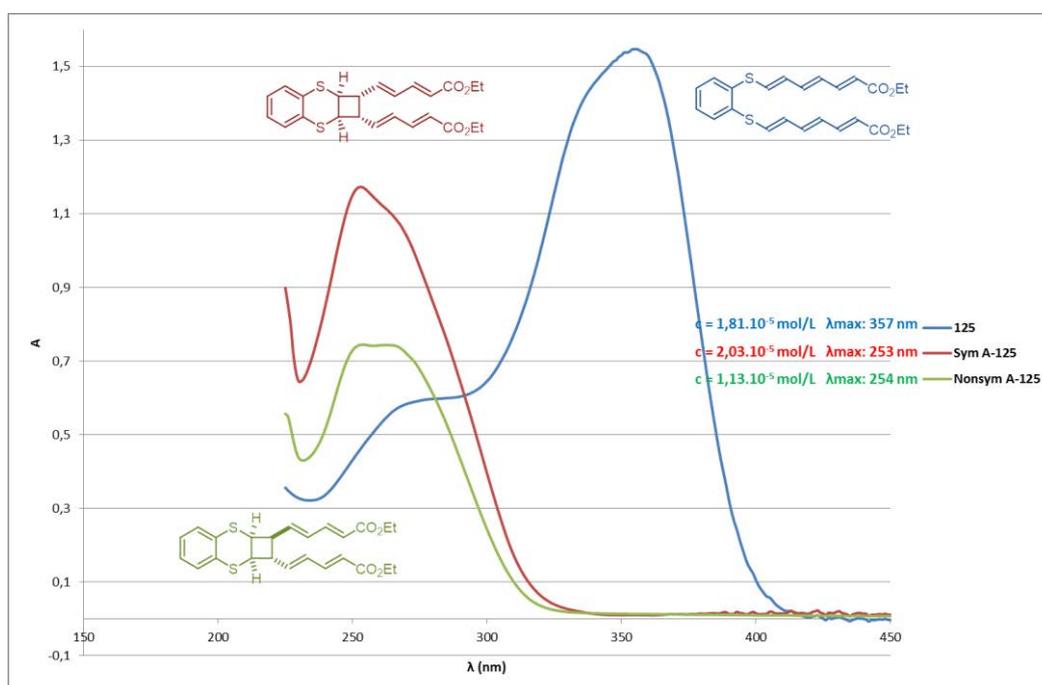


Figure 33 : Spectres UV des produits de l'irradiation du triène sulfure

Il est à noter que les produits cyclobutaniques obtenus par irradiation du diène ou triène sulfure, montrent une longueur d'onde maximale identique vers 253 nm. Le suivi UV de cette irradiation en fonction du temps a également mis en évidence l'effet hypsochrome résultant de la perte de conjugaison avec cette fois-ci peu de photodégradation, et un point isobestique à 291 nm (**Figure 34**).

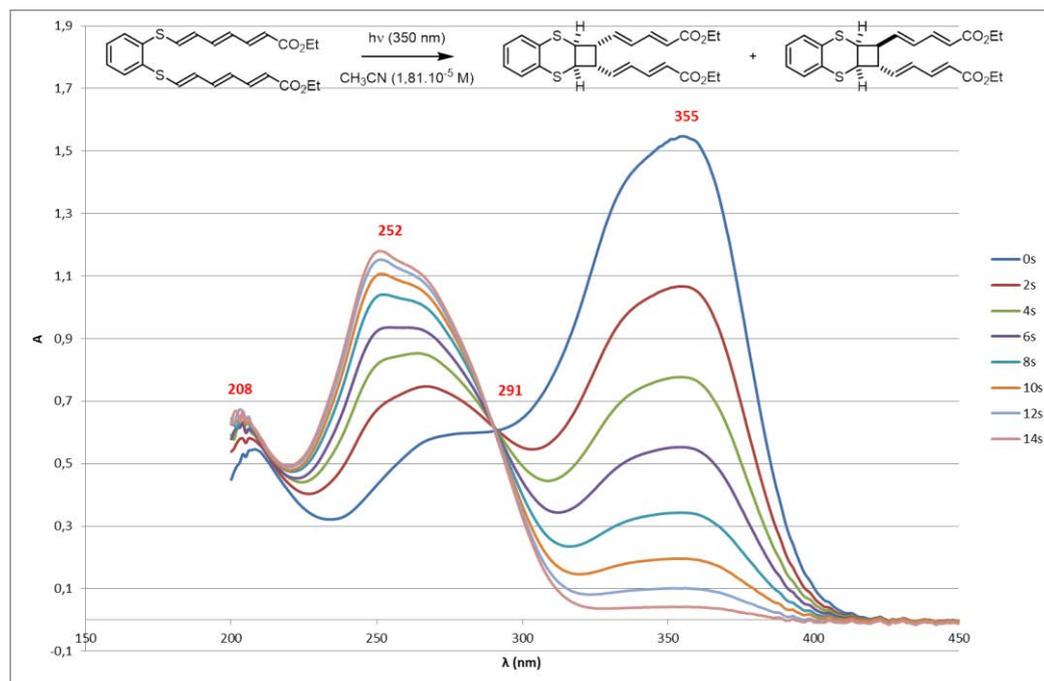


Figure 34 : Suivi UV de l'irradiation du triène sulfure en fonction du temps

Par la suite, différentes conditions d'irradiation sur ce système triénique (lampe, solvant, température, temps de réaction, etc.) ont été testées dans le but d'observer une polycyclisation et le ladderane désiré (**Tableau 12**). Cependant, malgré les tentatives de changement de solvant (entrée 1 ou 3), de lampe (entrées 1, 2 et 6) ou encore de température (entrée 7 et 12), seuls les deux produits cycliques habituels ont été obtenus avec un ratio quasi identique. L'utilisation de la lampe puissante Hanovia 150 W n'a conduit qu'à de la photodégradation même à basse température (entrées 5 et 7). L'irradiation à l'état solide sous forme de poudre n'a donné aucune conversion (entrée 10). L'irradiation à l'état solide sous forme de poudre n'a donné aucune conversion (entrée 10). L'utilisation du quartz et d'un mélange de longueurs d'ondes 350 et 254 nm n'a pas abouti à la formation d'un ladderane par zip après la fermeture d'un composé cyclobutanique comme l'avait suggéré Hopf (entrée 11).^{75e)}

Entrée	m (g)	Lampe	Filtre	Solvant	Temps	Sym A-125 ^a (%)	Nonsym A-125 ^a (%)
1	0.065	16 x 350 nm	Pyrex	CH ₃ CN	15 min	61	28
2	0.013	Sunlight 300 W	Pyrex	CH ₃ CN	60 min	57	31
3	0.065	16 x 350 nm	Pyrex	MeOH	110 min	59	26
4	0.100	16 x 350 nm	Pyrex	CH ₃ CN	25 min	63	26
5	0.065	Hanovia 150 W	Pyrex	CH ₃ CN	15 min	0	0
6	0.052	LED 405 nm	Pyrex	CH ₃ CN	7 h	62	29

7	0.010	Hanovia 150 W	Pyrex	EtOH - 78 °C	30 min	0	0
8	0.224	16 x 350 nm	Pyrex	CH ₃ CN	53 min	66	26
9	0.006	16 x 350 nm	Pyrex	CD ₃ CN	14 h 30	0	0
10	0.010	16 x 350 nm	Plaques Pyrex	-	65 h	0	0
11	0.010	9 x 350 + 3 x 254 nm	Quartz	CH ₃ CN	15 min	63	25
12	0.010	16 x 350 nm	Pyrex	CH ₃ CN 0 °C	15 min	62	29

^a : Proportion des produits dans le brut réactionnel

Tableau 12 : Différentes conditions d'irradiation du triène sulfure

V. E. Irradiation du phénylsulfone triène 113

Enfin, l'irradiation a été menée sur le système phénylsulfone triène **113** sur lequel les calculs préliminaires PM6 ont été réalisés (**Figure 22**). Par ailleurs, les atomes d'oxygène sur le soufre rigidifiant un peu plus le système seraient plus à même de former des produits solides pouvant être cristallisés. L'irradiation de ce système à 300 nm dans l'acétonitrile a conduit avec un rendement quantique de 0,54 à la formation de trois composés cycliques avec des rendements corrects ; un composé cyclobutanique symétrique **sym A-113**, un macrocycle symétrique **macro-113** issu d'un réarrangement de Cope, ainsi qu'un deuxième composé cyclobutanique symétrique **sym B-113** (**Schéma 76**). Ce dernier n'a pas pu être isolé proprement sous cette forme mais a été caractérisé après fonctionnalisation en paranitrophényle ester (voir partie suivante). De manière intéressante, le composé non symétrique n'est pas obtenu lors de l'irradiation de la sulfone. Les produits cyclobutaniques sont obtenus sous forme d'huiles mais le macrocycle solide a pu être cristallisé et analysé par diffraction RX (**Figure 35**). Chaque jonction du cycle à 12 chaînons a montré une configuration *trans* et *anti* entre elles. Ce macrocycle provient d'un réarrangement de Cope à partir du produit cyclobutanique symétrique **sym B-113**.

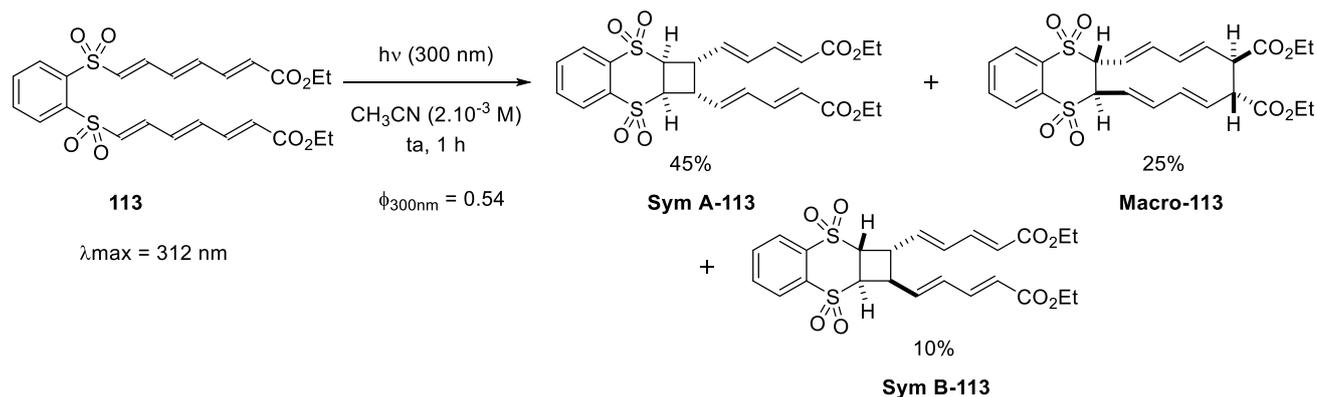


Schéma 76 : Irradiation du système phénylsulfone triène **113** dans l'acétonitrile

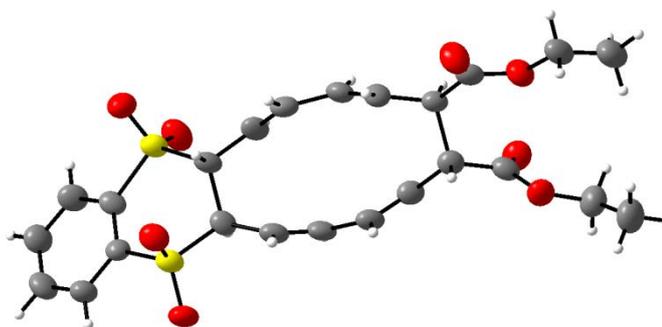


Figure 35 : Structure RX du macrocycle bis-sulfone **macro-113**

Au vu de l'obtention exclusive de produits monocycliques et de photodégradation, la question de l'efficacité de notre système d'irradiation, un photoréacteur monochromatique peu puissant de marque Rayonet, s'est posée. En effet, tous les exemples de formation de ladderanes issus de la littérature utilisent des lampes au mercure très puissantes, de 450W. Ainsi, pour vérifier l'efficacité de notre système d'irradiation, nous avons testé la réactivité des précurseurs paracyclophanes décrit par Hopf sur la synthèse de ladderanes par polycycloaddition.^{113b)}

V. F. Reproductibilité des travaux de Hopf - Test d'efficacité du système d'irradiation

V. F. a) Synthèse du système paracyclophane triénique

La synthèse des précurseurs paracyclophane mono-, di- et triènes a été menée selon les conditions décrites par le groupe de Hopf en 2005.^{53a)} Partant du [2.2]paracyclophane commercial **127**, une première acylation quasi quantitative de Friedel-Crafts a permis d'insérer le premier bras sur la plateforme (**Schéma 77**). Le produit formé **128** a été directement engagé dans une réaction de décarbonylation au reflux dans le chlorobenzène pour donner le chlorure d'acyle **129** quantitativement. Puis, ce produit a été estérifié en présence de méthanol, et une seconde réaction d'acylation de Friedel-Crafts a permis d'insérer le deuxième bras de la plateforme de façon quantitative pour donner l'ester aldéhyde **131**. Ce dernier a été réduit en diol **132** à l'aide du LiAlH_4 puis oxydé quantitativement en dialdéhyde **133** avec le périodinate de Dess-Martin.

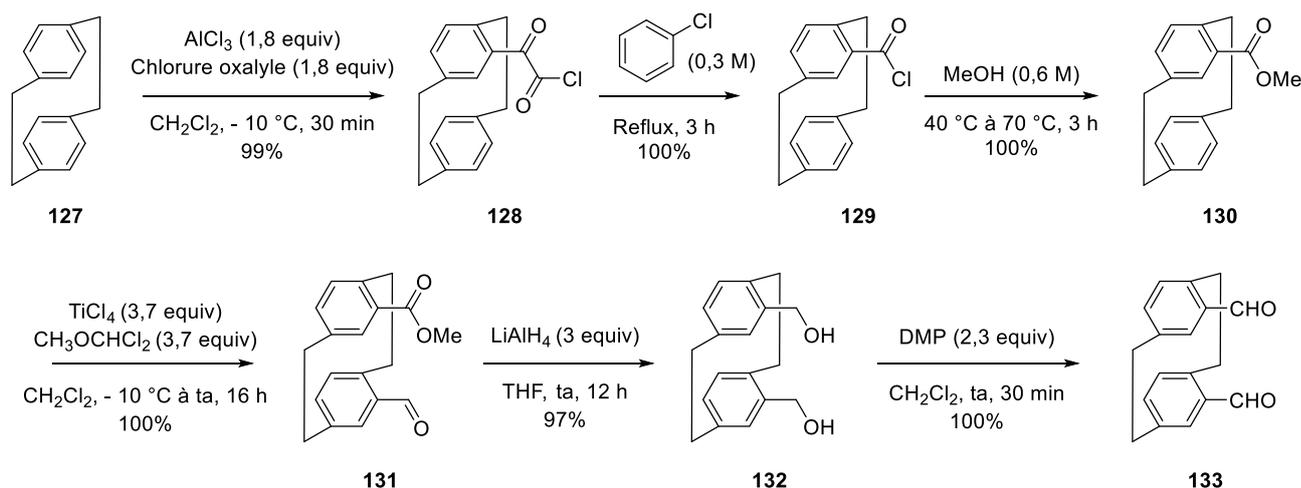


Schéma 77 : Synthèse de la plateforme paracyclophane disubstituée en dialdéhyde

Le paracyclophane dialdéhyde **133** a été transformé en monoène **135** en une seule étape, par réaction de Wittig utilisant un sel de phosphonium bromé possédant une fonction acétal qui permet, à la fin de la réaction, de régénérer l'aldéhyde par traitement acide (**Schéma 78**). Cependant, alors que cette procédure est rapportée quantitative, notre rendement n'a été que de 25%. Le monoène dialdéhyde a donc été synthétisé en trois étapes après réaction de HWE formant l'ester éthylique **61**, réduction de l'ester au DIBAL-H et oxydation du diol **134** au MnO_2 avec un rendement de 53% sur les 3 étapes. Suivant ce même schéma réactionnel, le monoène dialdéhyde **135** a été transformé en ester éthylique **63** avec un rendement de 68%, puis en diol **136** quantitativement. Mais, étonnamment, la réaction d'oxydation de ce dernier n'a jamais conduit au dialdéhyde **137** avec MnO_2 , alors qu'elle

aussi est décrite, avec un rendement de 67%. N'ayant pas d'explication claire de ceci, le monoène dialdéhyde **135** a été converti en diène dialdéhyde **137** par une étape de Wittig, comme précédemment, mais cette fois ci avec un meilleur rendement de 62%.

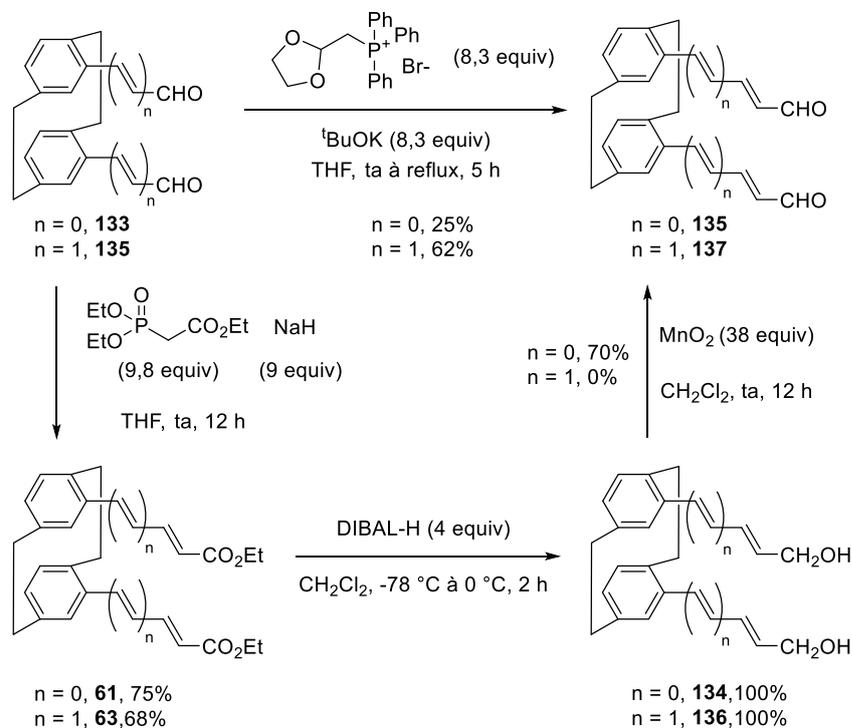


Schéma 78 : Préparation du mono- et diène bisaldéhyde

Ce diène bisaldéhyde **137** a pu être engagé par la suite dans la réaction de HWE habituelle pour former le triène ester **65** précurseur du [5]-ladderane avec un rendement de 77% (Schéma 79).

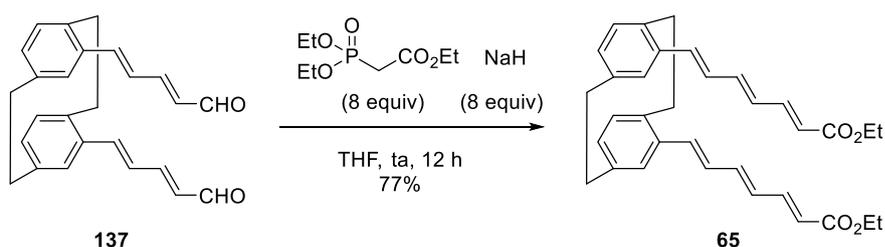


Schéma 79 : Synthèse du triène ester **65** par réaction de HWE

V. F. b) Irradiation des systèmes paracyclophanes polyéniques

Une fois synthétisés, les systèmes paracyclophanes mono-, di- et triène esters ont été irradiés dans les mêmes conditions que Hopf^[75a,e)] mais en utilisant notre photoréacteur monochromatique Rayonet (Schéma 80). Les résultats ont été satisfaisants puisque les [1]-, [3] et [5]-ladderanes **62**, **64**

et **66** ont été obtenus proprement avec des rendements identiques à ceux de Hopf, de 100, 94 et 85% respectivement.

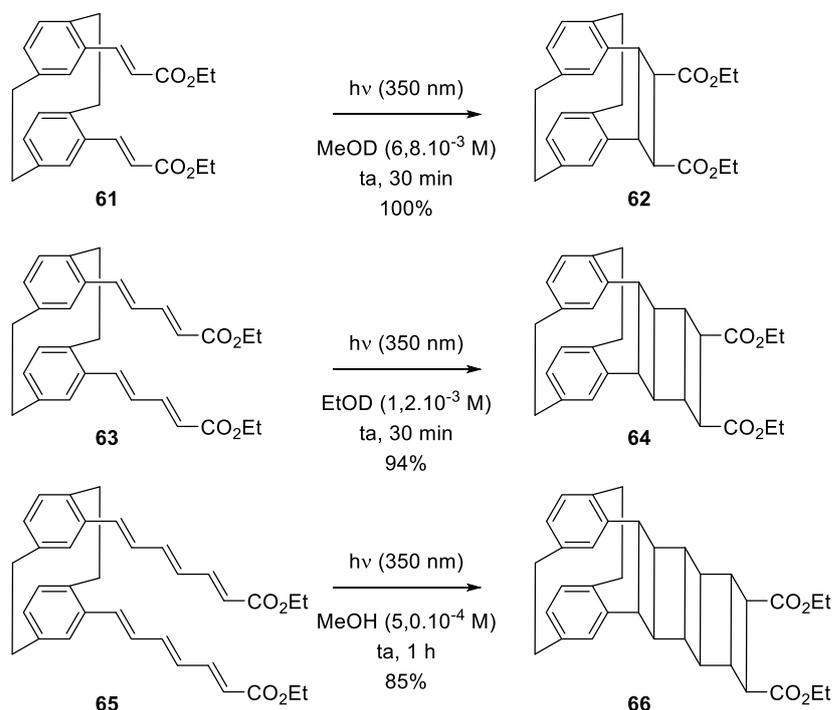


Schéma 80 : Irradiation des systèmes de Hopf dans le photoréacteur monochromatique Rayonet

Ces résultats ont donc validé l'efficacité de l'utilisation de notre photoréacteur Rayonet puisque l'on a été capable de former un [5]-ladderane proprement. La fermeture d'un seul cyclobutane accompagnée de photodégradation sur nos systèmes soufrés ne provient donc pas du système d'irradiation utilisé. Il se pourrait que la longueur d'onde d'irradiation soit devenue inadaptée aux produits monocycliques, ayant subi un large effet hypsochrome, absorbant vers 250 nm.^{75e)} Nous étudierons par la suite l'irradiation de nos composés cyclobutaniques isolés, à plus basses longueurs d'ondes.

V. F. c) Tentative de clivage de la plateforme [2.2]paracyclophane.

Dans le but d'obtenir un [5]-ladderane libre, le clivage de la plateforme [2.2]paracyclophane sur le système triène ester a été examiné. La chimie des cyclophanes a été grandement étudiée par Hopf et le clivage des [2.2]paracyclophane y est mentionné.¹¹⁵ Celui-ci existe sous trois formes : la thermolyse par chauffage important, la photolyse par irradiation à des longueurs d'ondes très énergétiques et la coupure oxydante par transfert d'électron. Cependant, dans tous les cas, le clivage du paracyclophane se fait par coupure des ponts éthanes exclusivement. Ces méthodes ne sont donc

¹¹⁵ *Modern cyclophane chemistry*; Hopf, H.; Gleiter, R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004, p211-227.

pas appropriées pour la séparation du [5]-ladderane substitué à la plateforme [2.2]paracyclophane du système de Hopf. La méthode plus générale de coupure oxydante utilisant un excès de permanganate de potassium KMnO_4 ¹¹⁶ a été donc testée soit dans le dichlorométhane à température ambiante soit dans le chloroforme à 60 °C pendant une semaine mais aucune conversion n'a été observée dans le premier cas et seulement de la dégradation en chauffant (**Schéma 81**). Puis, un amalgame de lithium / naphthalène¹¹⁷ a été utilisé en excès mais la réaction n'a conduit qu'à de la dégradation du composé **66**.

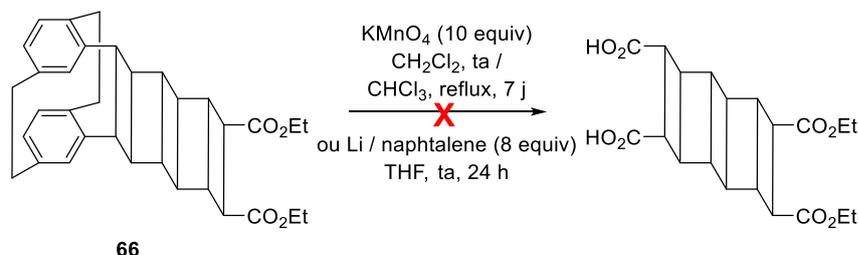


Schéma 81 : Echec de la coupure oxydante du [2.2]paracyclophane au niveau du [5]-ladderane par l'utilisation de KMnO_4

V. G. Irradiation des composés cyclobutaniques

Les spectres UV des réactions d'irradiation de tous les systèmes synthétisés ont montré un large effet hypsochrome de 50 à 100 nm. Ainsi, les longueurs d'ondes d'irradiation, 350 nm pour le triène sulfure et 300 nm pour le triène sulfone, n'étaient plus adaptées aux nouveaux produits cyclobutaniques formés, de longueur d'onde maximale 250-255 nm. Il se pouvait donc que la cause de la fermeture d'un seul cyclobutane soit due à cela. Le groupe de Hopf a rencontré le même problème en 2005 sur un système diène substitué avec sa plateforme [2.2]paracyclophane (**Schéma 41**).^{Erreur ! Signet non défini.} Nos composés cyclobutaniques symétriques et non symétriques isolés ont été irradiés à leur longueur d'onde maximale de 254 nm, dans le quartz, mais seulement de la photodégradation a été observée (**Schéma 82**). Des conditions plus douces ont été utilisées par la suite, en testant différentes lampes (Hanovia 150W), filtres quartz ou pyrex, solvants (acétonitrile, éthanol) et temps de réaction (de 5 min à 1 h). Cependant, cette série de tests n'a abouti qu'à la photodégradation des systèmes et aucune condition n'a permis de synthétiser plus d'un cyclobutane.

¹¹⁶ a) Fournier, F.; Altenburger-Combrisson, S.; Cuong, N. K.; Basselier, J.-J. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2633-2637. b) Dash, S.; Patel, S.; Mishra, B. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 707-739. c) Shacklady-McAtee, D. M.; Dasgupta, S.; Watson, M. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3490-3493.

¹¹⁷ Liu, H.-J.; Yip, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253-2256.

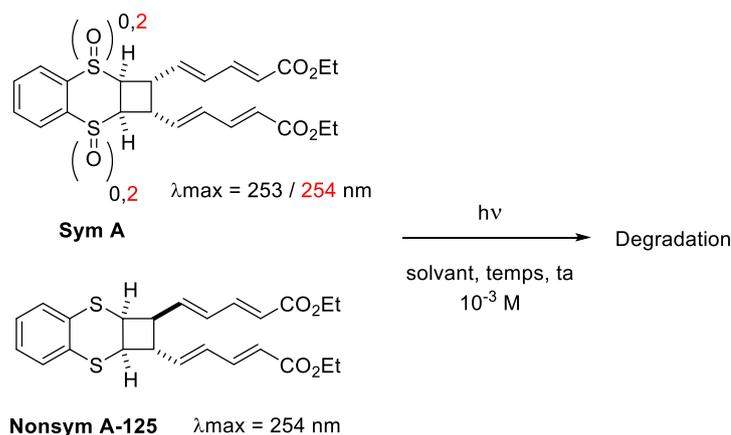


Schéma 82 : Irradiation sous différentes conditions des composés cyclobutaniques synthétisés

Ces résultats pourraient s'expliquer par la configuration *trans* ou par un éloignement trop important des deux bras polyéniques portés par le cyclobutane tendu, empêchant les doubles liaisons de se rapprocher les unes des autres et donc la formation de ladderane.

V. H. Tentative de cristallisation

Tous les produits cyclobutaniques synthétisés sont obtenus sous forme d'huiles ou de pâtes, donc l'analyse RX qui enlèverait toute ambiguïté quant à leur exacte configuration, n'est pas possible. Afin de les transformer en solides pour tenter de les cristalliser, nous avons apporté des groupements bien organisés, tels que des nitro ou perfluoro phényles,¹¹⁸ sur la partie terminale des polyènes sulfure et sulfone. Après réduction quantitative des triènes esters par le DIBAL-H, les alcools obtenus ont été engagés dans une réaction d'estérification pour former les systèmes cyclobutaniques para-nitro et perfluoro phényles esters (**Schéma 83**). Cependant, ces derniers ont été obtenus sous forme de solides amorphes, qui n'ont jamais cristallisé malgré de nombreuses tentatives de cristallisation utilisant diverses techniques.

¹¹⁸ Krishnamohan Sharma, C. V.; Desiraju, G. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 2345–2352.

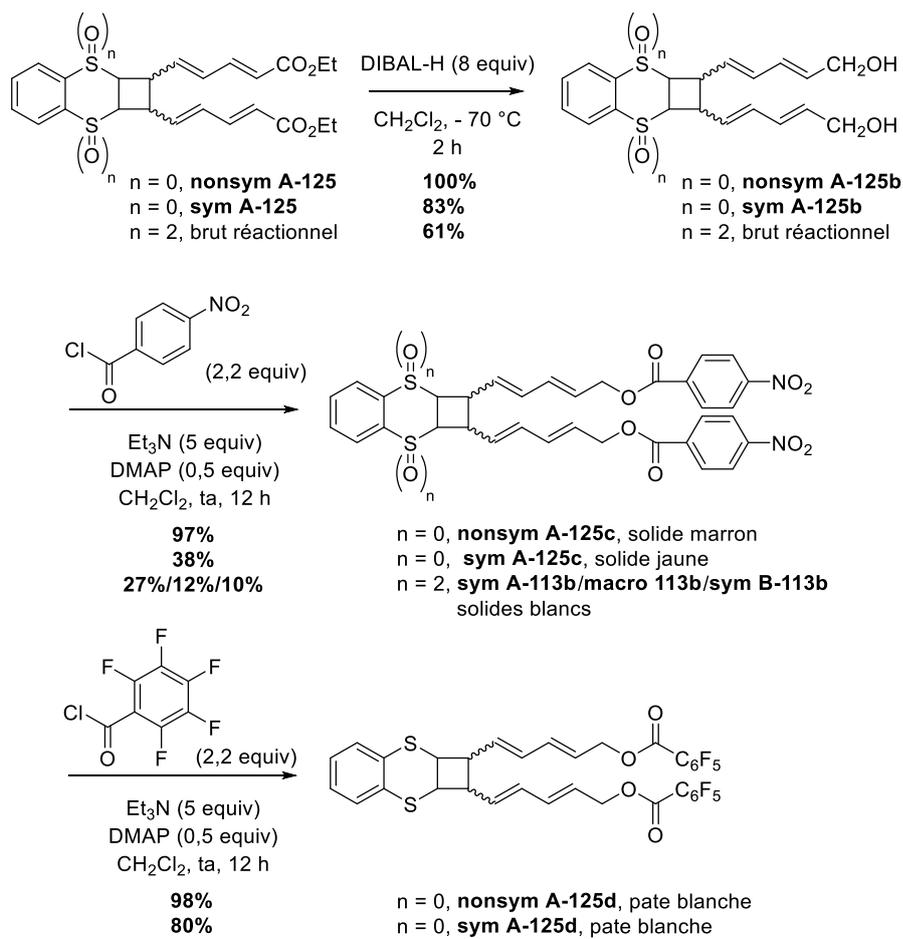


Schéma 83 : Synthèse des systèmes cyclobutaniques para-nitro et perfluoro phényles esters sur les triènes sulfure et sulfone symétriques, et sur le sulfure non symétrique

De la même manière, l'ester 3,5-dinitrophényle **sym A-124c** plus organisé a été synthétisé sur une plus grande échelle avec d'excellents rendements (**Schéma 84**). Là encore, ce produit est un solide amorphe jaune non cristallin.

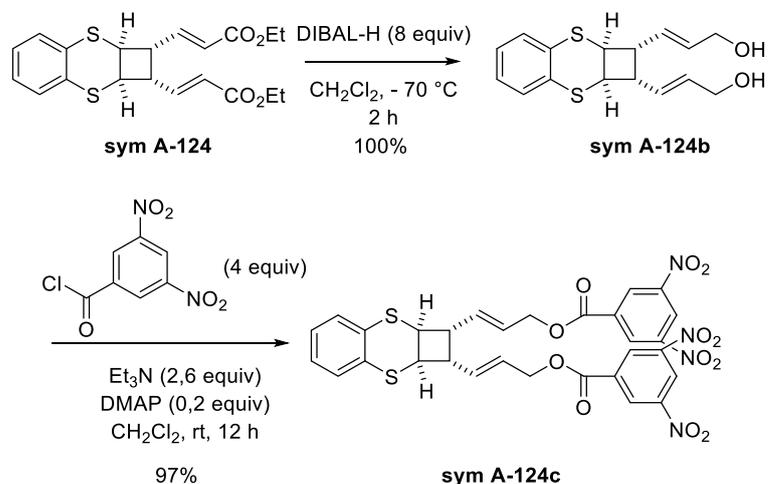


Schéma 84 : Synthèse des systèmes cyclobutaniques 3,5-nitro phényle ester

VI. Détermination de la stéréochimie des composés cyclobutaniques

Dans le cadre de la compréhension des réactions de photocycloaddition [2+2] et afin d'étudier correctement la formation de ladderanes, il nous a été essentiel de déterminer la stéréochimie des produits issus de l'irradiation de nos systèmes polyéniques. Comme vu précédemment, tous les composés cyclobutaniques synthétisés sont obtenus sous forme de pâte ou de solide amorphe, même après fonctionnalisation des extrémités de chaînes par des groupements organisés. Ainsi, l'analyse RX de ces produits qui aurait enlevée toute ambiguïté quant à leur configuration, n'a pas été possible. La stéréochimie a donc été proposée en effectuant des expériences de RMN NOESY et par le calcul des constantes de couplages entre deux protons adjacents. La constante entre deux protons vicinaux Ha et Hb est d'environ 9 Hz s'ils sont en configuration *cis*, et 5 Hz s'ils sont en *trans* (**Figure 36**).^{49b),119}

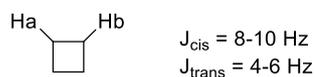
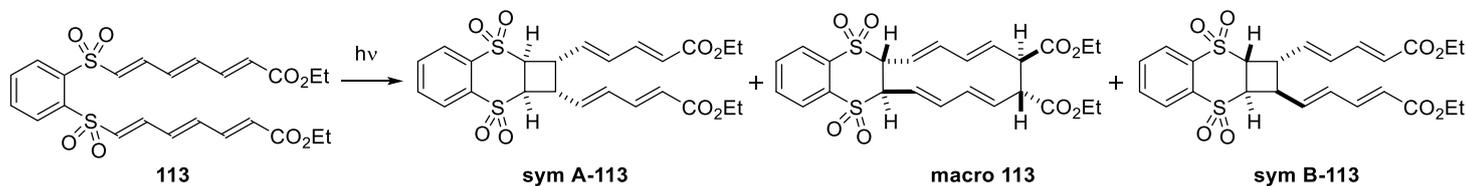


Figure 36 : Constante de couplage entre deux protons vicinaux *cis* ou *trans* d'un cyclobutane

VI. A. Différents composés cyclobutaniques obtenus

Tout d'abord, nous allons rappeler les différentes classes de produits obtenus après irradiation de nos systèmes acycliques. L'irradiation du triène ester sulfone **113** aboutit à trois composés : **sym A-113**, **macro 113** et **sym B-113**, et celle des composés sulfures forme deux composés : **sym A-124 / A-125**, et **nonsym A-124 / A-125** (**Schéma 85**). Les composés **sym A-113**, **sym A-124** et **sym A-125** sont de même configuration. Quatre types de configuration sont donc formés après irradiation : **sym A**, **sym B**, **nonsym A** et le **macro 113** dont la structure RX a été obtenue.



¹¹⁹ a) Okada, Y.; Kaneko, M.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1919-1921.

b) <https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/05-hmr-05-3j.htm>

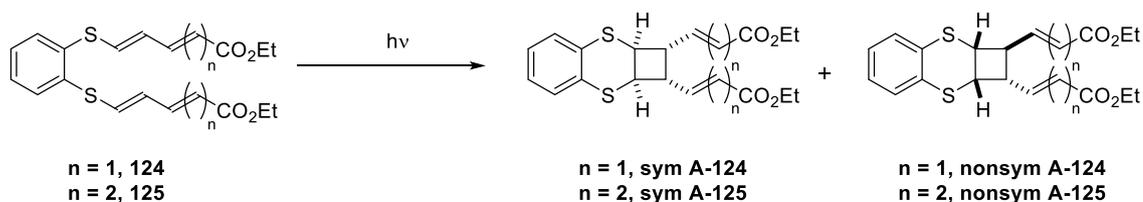


Schéma 85 : Produits cyclobutaniques obtenus après irradiations des systèmes acycliques sulfone et sulfure

Les composés symétriques et nonsymétriques possèdent chacun quatre types de configurations différentes possibles, (**Figure 37**). La constante de couplage va permettre de déterminer la configuration *cis* ou *trans* entre deux protons adjacents, et la RMN NOESY donnera des informations supplémentaires sur l'orientation des protons dans l'espace, notamment sur les composés antisymétriques.

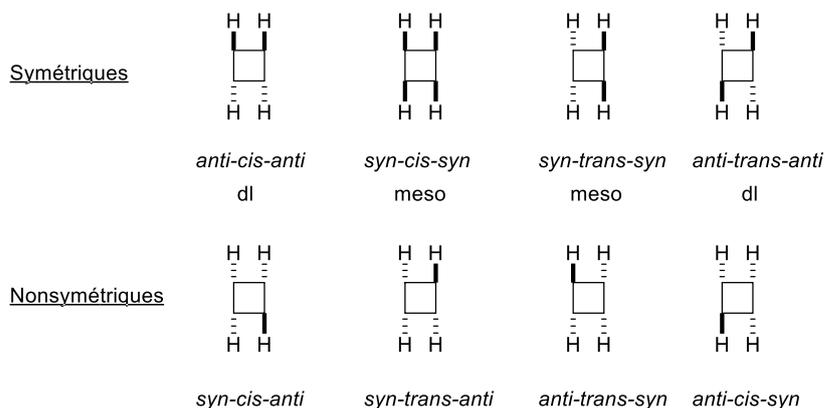


Figure 37 : Stéréochimies des cyclobutanes symétriques et antisymétriques possibles

VI. B. Configuration sym B

La constante de couplage de 9,1 Hz entre les deux protons vicinaux du cyclobutane des composés **sym B** indique une configuration *cis* (**Figure 38**). Celle-ci est confirmée par la RMN NOESY du composé **sym B-113b** car le proton en α du soufre ne voit pas la chaîne polyénique. Ainsi, les deux stéréochimies possibles pour les composés **sym B** sont *anti-cis-anti* ou *syn-cis-syn* (**Figure 39**).

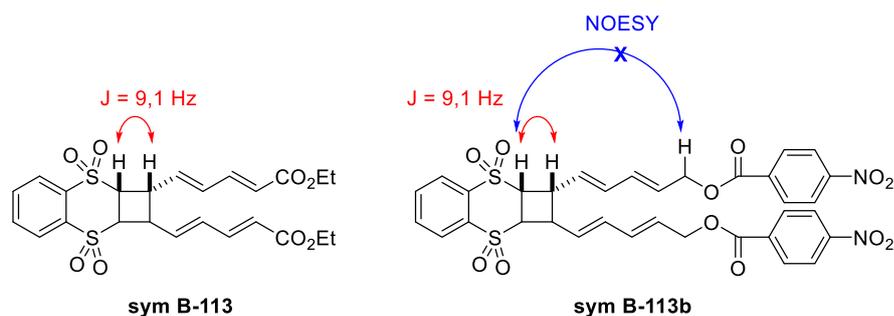


Figure 38 : Valeur de la constante de couplage et RMN NOESY indiquant une configuration *cis* entre les protons vicinaux du cyclobutane des composés **sym B**

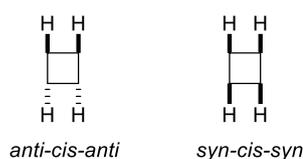


Figure 39 : Deux stéréochimies possibles pour **sym B**

Comme vu précédemment, le composé **sym B-113** n'a jamais pu être isolé car il est toujours obtenu en mélange inséparable avec **macro 113**. Le mélange **sym B-113** / **macro 113** (75 / 25) se convertit en **macro 113** à température ambiante pendant 10 jours dans un pilulier (**Figure 40**). Le composé **sym B** se transforme donc en macrocycle par réarrangement de Cope. Considérant que cette transformation est stéréospécifique¹²⁰ ne coupant qu'une liaison du cyclobutane, et au vu de la structure RX de **macro 113**, la stéréochimie des composés **sym B** est donc *anti-cis-anti*.

¹²⁰ a) Takeda, K. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1525–1534. b) Ichinose, M.; Suematsu, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3121–3123.

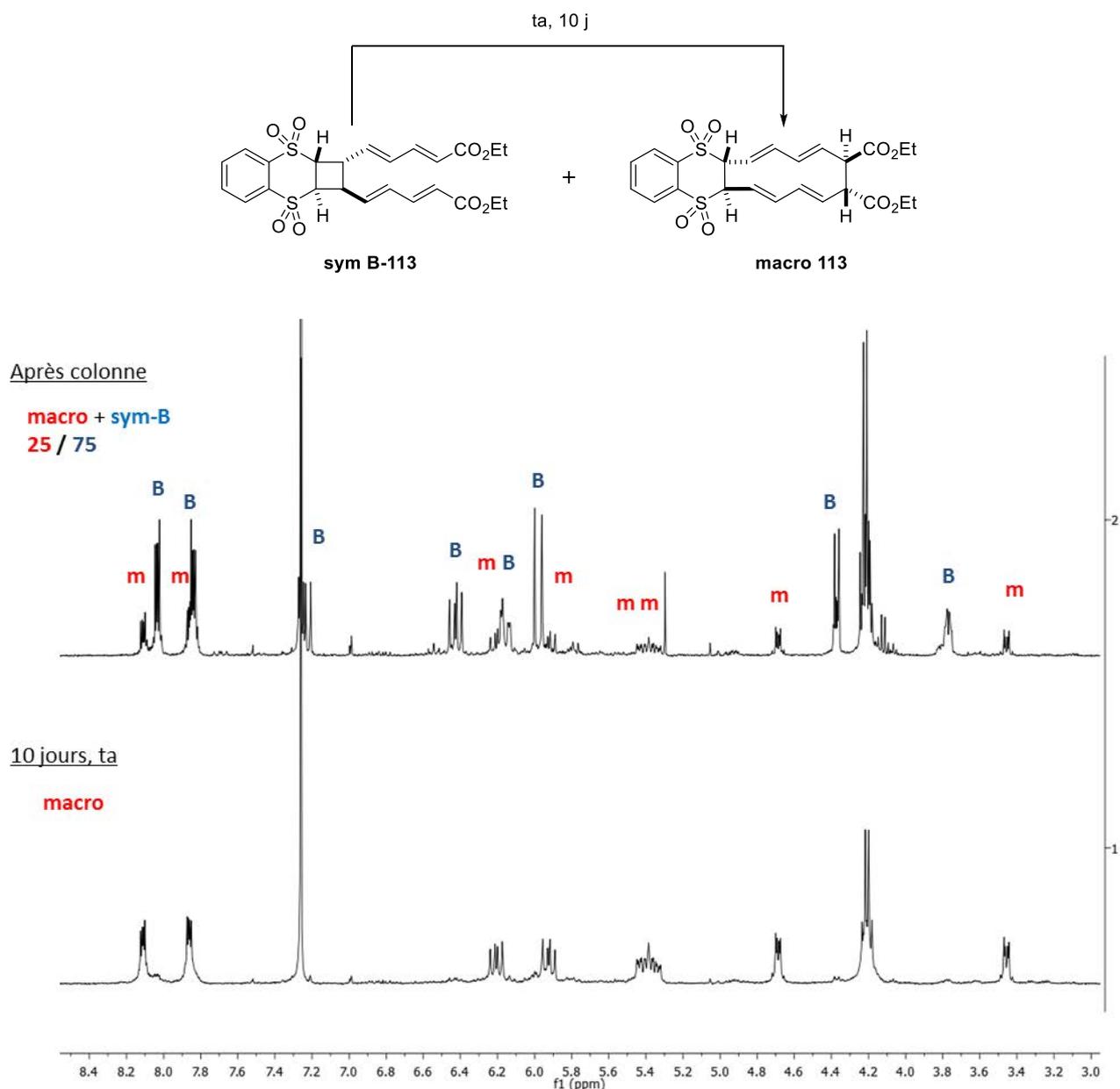


Figure 40 : Suivi RMN de la transformation de **sym B-113** en **macro 113**

VI. C. Configuration **sym A**

De la même manière que pour les composés **sym B**, la constante de couplage entre les deux protons vicinaux du cyclobutane a été calculé sur tous les produits **sym A** obtenus. Elle varie entre 4,9 et 5,5 Hz, ce qui indique une configuration *trans* (**Figure 41**). De même, les expériences de RMN NOESY sur les nitro phényl esters montrent une corrélation entre le proton en α du soufre et la chaîne polyénique. Ainsi, les deux stéréochimies possibles pour les composés **sym A** sont *syn-trans-syn* ou *anti-trans-anti* (**Figure 42**). Nous n'avons pas de preuve exacte justifiant l'une ou l'autre stéréochimie. Le fait que l'irradiation des composés **sym A** n'aboutisse pas à la formation de

cyclobutanes supplémentaires serait en faveur d'une configuration *anti* des deux chaînes polyéniques, et donc de la configuration *anti-trans-anti*. Cependant, la formation d'un cyclobutane la plus probable par fermeture de deux doubles liaisons C=C à partir du composé acyclique serait de configuration *syn-trans-syn*. Nous avons donc choisi de garder cette dernière.

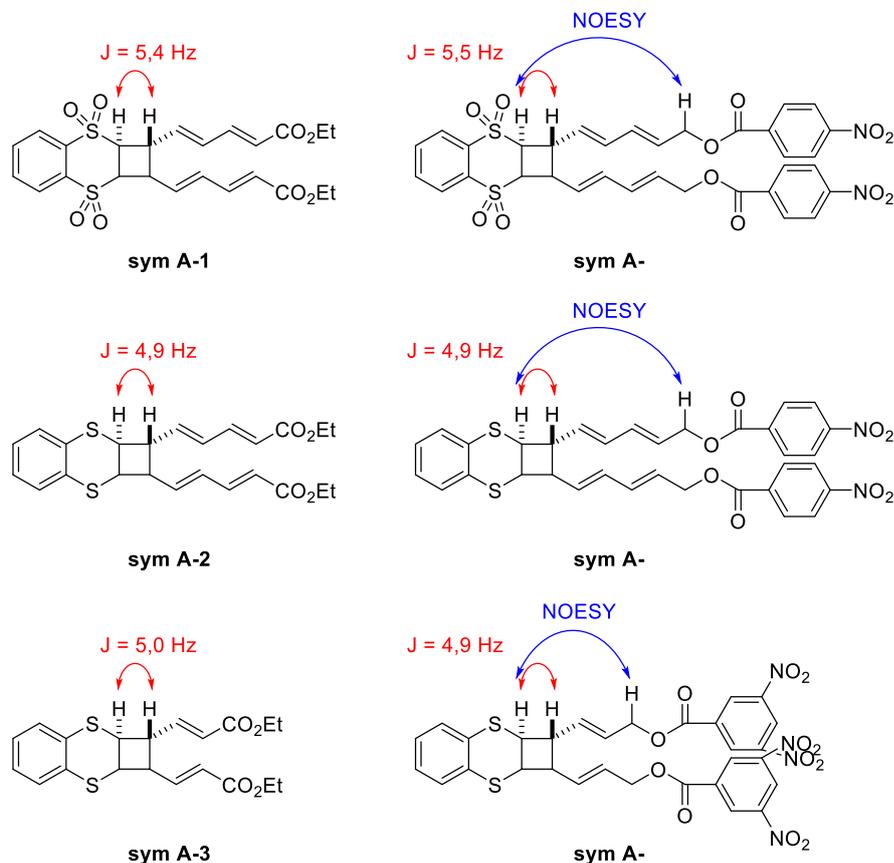


Figure 41 : Valeur de la constante de couplage et RMN NOESY indiquant une configuration *trans* entre les protons vicinaux du cyclobutane des composés **sym A**

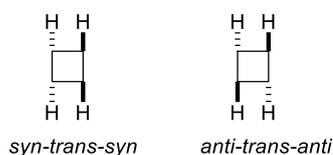


Figure 42 : Stéréochimies possibles pour **sym A**

VI. D. Configuration nonsym A

Pour les composés non symétriques, la RMN fournit beaucoup plus d'informations, et les expériences de NOESY ont permis de déterminer la configuration *syn-cis-anti* des produits **nonsym A** (**Figure 43**). En effet, alors que les protons *j* et *k* sont couplés, *h* et *l* ne sont pas corrélés. Ils ne sont donc pas du même côté du cycle. La configuration du cyclobutane est donc soit *syn-cis-anti*, soit *anti-*

trans-syn. De plus, le proton j est du même côté que la chaîne polyénique contenant les protons e et f alors que h n'est pas couplé aux protons d et g. Les composés **nonsym A** sont donc de configuration *syn-cis-anti*.

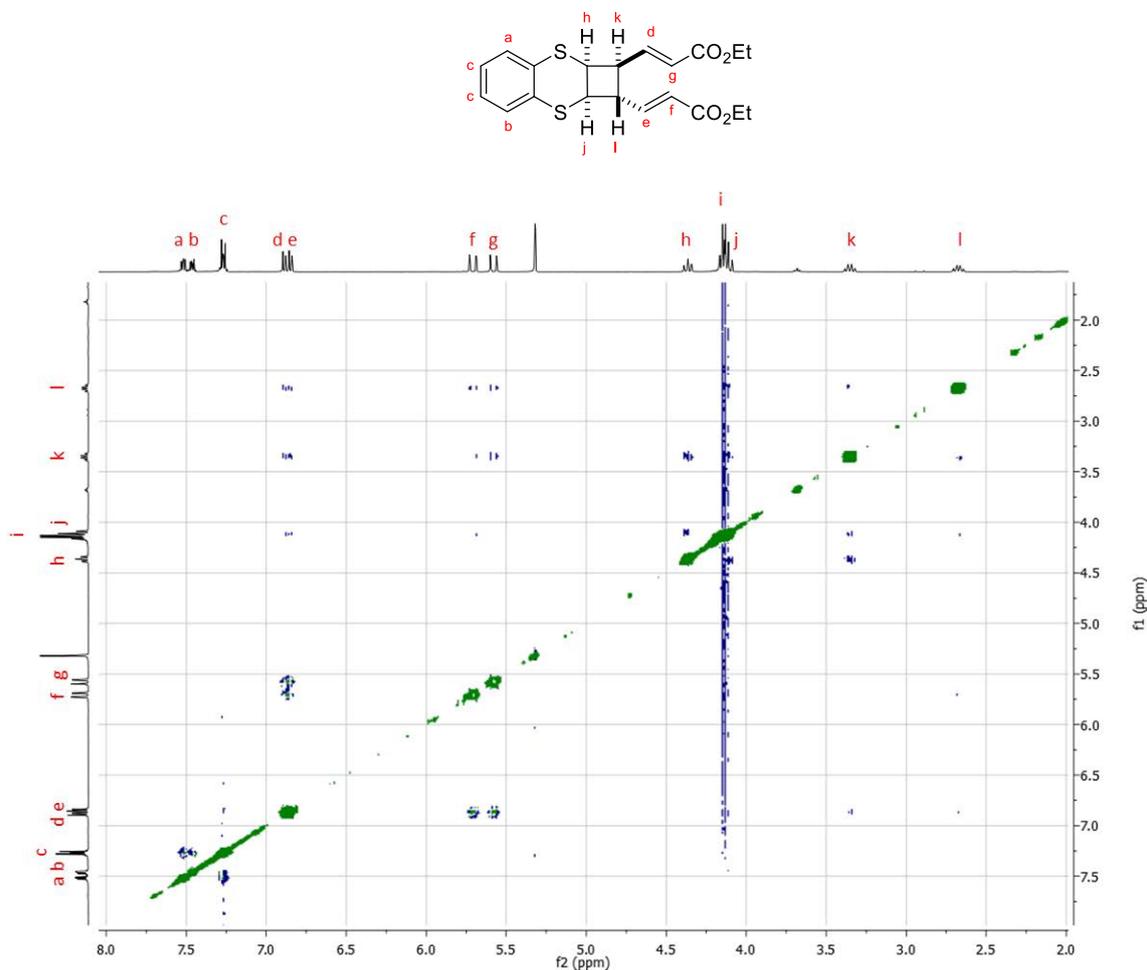


Figure 43 : RMN NOESY du composé **nonsym A-124**

Après différents tests non concluants pour former des ladderanes par irradiation des composés acycliques et cyclobutaniques esters, notre stratégie a été de modifier dans un premier temps les extrémités des chaînes polyéniques afin de les rapprocher par liaisons covalentes ou par interactions de type π -stacking ou liaisons hydrogène. Le but était de former les ladderanes après rapprochement des bras polyéniques.

VII. Modification des extrémités de chaînes

VII. A. Acide carboxylique / carboxylate

Une plateforme acide carboxylique a été préparée dans le but de rapprocher les deux bras par liaisons hydrogènes. La saponification de l'ester **125** par l'hydroxyde de lithium a permis l'obtention quantitative du dicarboxylate **138** lié à une molécule de THF par le biais d'atomes de lithium. L'acidification de ce dernier a conduit à la précipitation et l'isolation du système acide carboxylique **139** avec un rendement de 86% (Schéma 86).

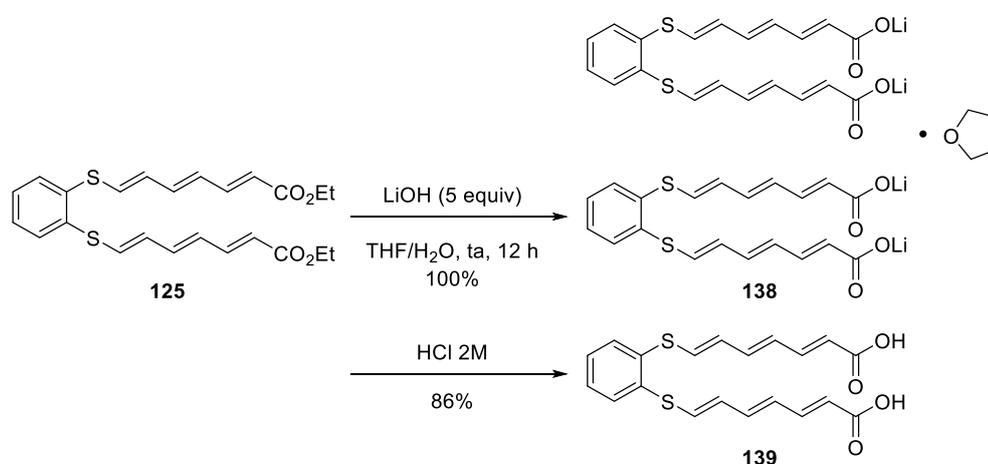


Schéma 86 : Synthèse du système triène acide carboxylique **139**

Les irradiations de **138** dans l'eau et **139** dans le méthanol conduit aux deux mêmes produits de cyclisation que ceux obtenus par le triène ester **125**.

VII. B. Anhydride

L'acide carboxylique a ensuite été engagé dans une réaction de formation d'un anhydride, qui permettrait de rapprocher les deux systèmes polyéniques par formation d'un macrocycle à 19 chaînons **140** (Schéma 87).

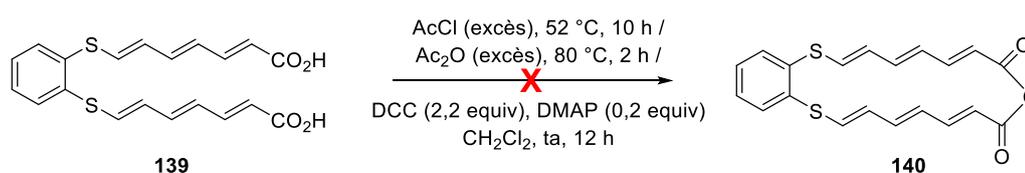


Schéma 87 : Echec de la tentative de formation du macrocycle anhydride **140**

Les conditions de Connon¹²¹ utilisant l'anhydride acétique à 80 °C pendant 2 h ou le chlorure d'acétyle à 52 °C 10 h en tant que solvants et réactifs ont été testées ainsi que l'estérification de Steglich¹²² avec le couplage DCC / DMAP. Or, la fermeture n'a jamais eu lieu, probablement du fait de la trop grande distance entre les deux acides carboxyliques. Les conditions de Connon ont abouti à l'estérification de chaque bras séparément.

VII. C. Esters de phényle / pyridine

La synthèse des esters de phényle et pyridine **142** et **143** a été étudiée, dans le but de rapprocher les deux systèmes polyéniques par π -stacking. De plus, en s'appuyant sur les travaux de MacGillivray, nous avons pensé que les esters de pyridine pouvaient maintenir les deux bras parallèles après formation de liaisons hydrogène avec un dérivé d'acide par cocrystallisation.^{64a)} **Erreur ! ignet non défini.** Dans un premier temps, les phosphonates esters de phényle **141a** et pyridine **141b** ont été préparés quantitativement à partir du phosphonate acide carboxylique selon la procédure de Melman.¹²³ Puis, la réaction de HWE a été réalisée dans les mêmes conditions que pour l'ester éthyliques mais cette fois-ci sans succès (**Schéma 88**). L'utilisation de ces phosphonates dans les conditions classiques de HWE n'est pas décrite dans la littérature. Sur ce type de systèmes conjugués attracteurs, la charge négative sur le phosphonate pourrait se délocaliser. C'est pourquoi, certains groupes utilisent des groupements donneurs en para du phényle,¹²⁴ et le groupe de Morcken combine l'acide de Lewis LiBr avec la triéthylamine pour activer cette réaction, qui montre cependant des rendements n'excédant pas 50%.¹²⁵ Ces dernières conditions ont été testées mais n'ont montré aucune conversion et la formation de sous produits non identifiables en chauffant le milieu réactionnel.

¹²¹ Manoni, F.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2628–2632.

¹²² Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.

¹²³ Shelkov, R.; Nahmany, M.; Melman, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 397–401.

¹²⁴ a) Morgan, A. J.; Masse, C. E.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1949–1952. b) Bentley, S. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2544–2547.

¹²⁵ Russell, A. E.; Fuller, N. O.; Taylor, S. J.; Aurisset, P.; Morcken, J. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2309–2312.

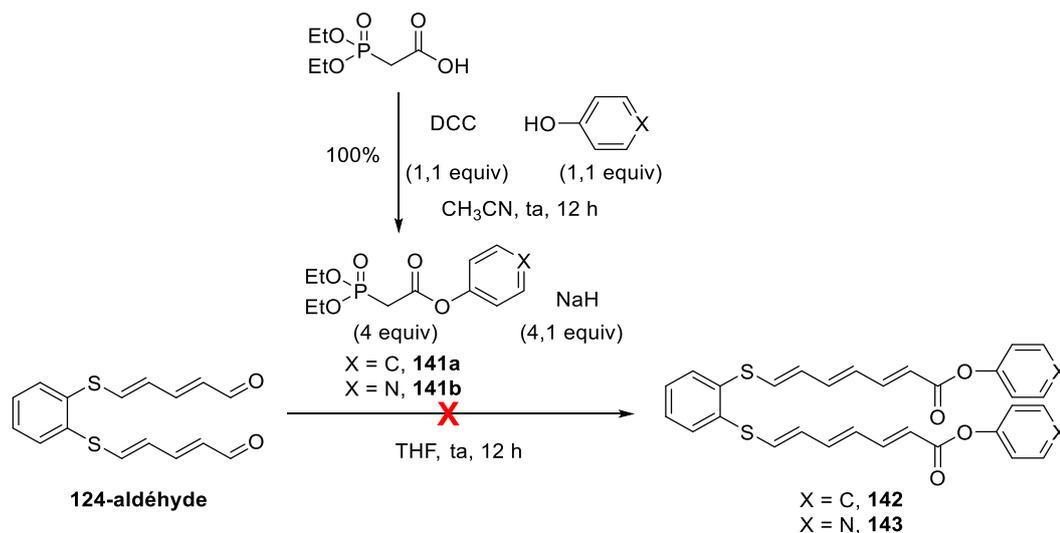


Schéma 88 : Echec de la réaction de HWE pour synthétiser les esters de phényle et pyridine

L'estérification de Steglich¹²² du diacide carboxylique **139** avec le phénol ou le 4-hydroxypyridine a été étudié afin d'obtenir les esters aryliques. L'ester de phényle **142** a été obtenu avec un rendement de 26% tandis que l'ester de 4-pyridine **143** n'a jamais été isolé (**Schéma 89**).

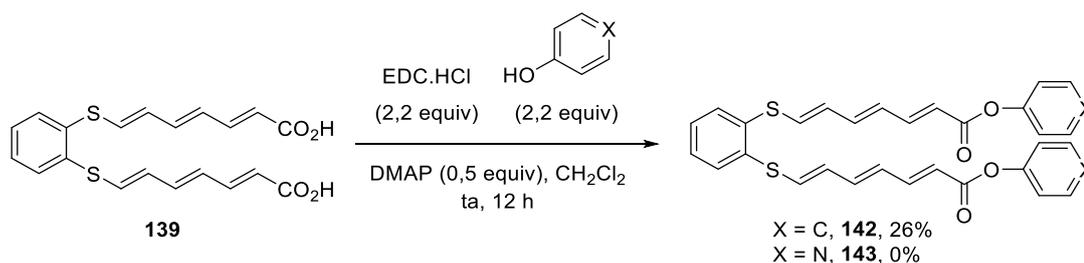


Schéma 89 : Synthèse du système ester phénylique et pyridine par estérification

L'ester de phényle **142** s'est montré instable à la lumière en se transformant dans le tube RMN, en produits monocycliques symétriques et non symétrique obtenus habituellement, dans un ratio d'environ 1 : 1 (**Figure 44**). Ce composé très conjugué ($\lambda_{\text{max}} = 367 \text{ nm}$) est donc plus réactif que les autres systèmes synthétisés, mais sa réactivité photochimique est identique.

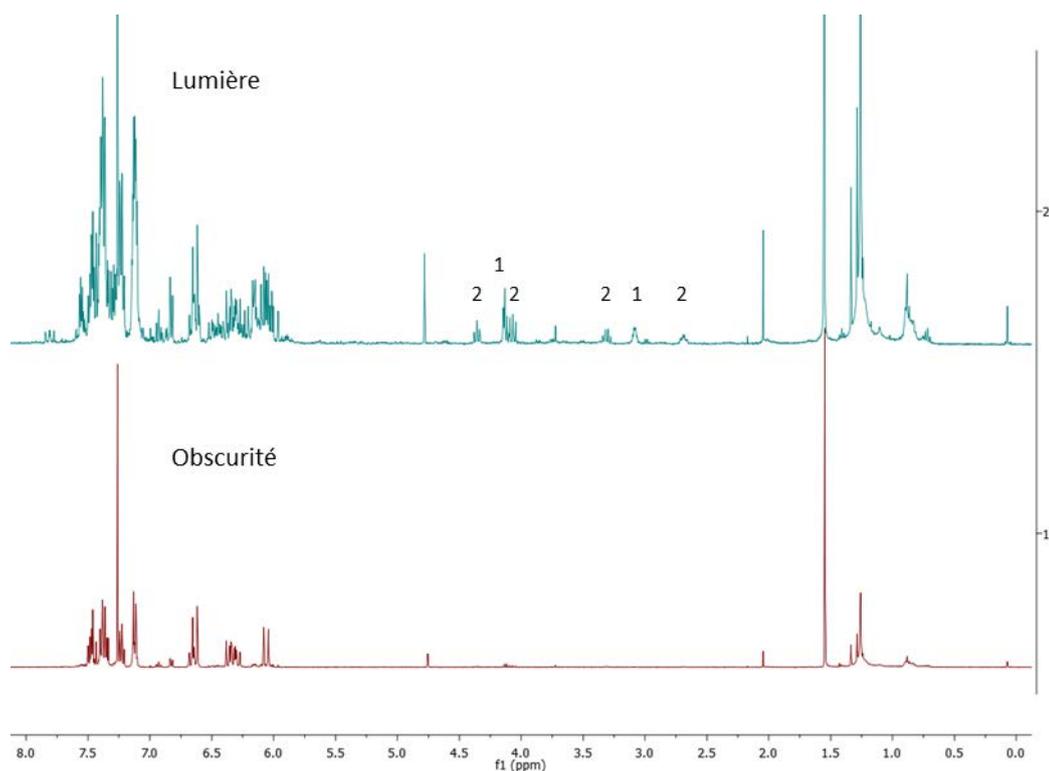


Figure 44 : Transformation à la lumière du triène ester de phényle en composé cyclobutanique symétrique (1) et non symétrique (2)

VII. D. Ester résorcinol

Le triène acide carboxylique **139** a été également engagé dans une réaction d'estérification avec le résorcinol, dans le but d'insérer une plateforme en extrémité de chaîne de taille similaire au 1,2-benzènedithiol. Cela permettrait un rapprochement des deux bras séparés par une distance quasiment constante. Cependant, le résultat n'a pas été satisfaisant car le produit attendu **144** n'a pas été observé et seul le réactif de départ **139** a été récupéré (**Schéma 90**).

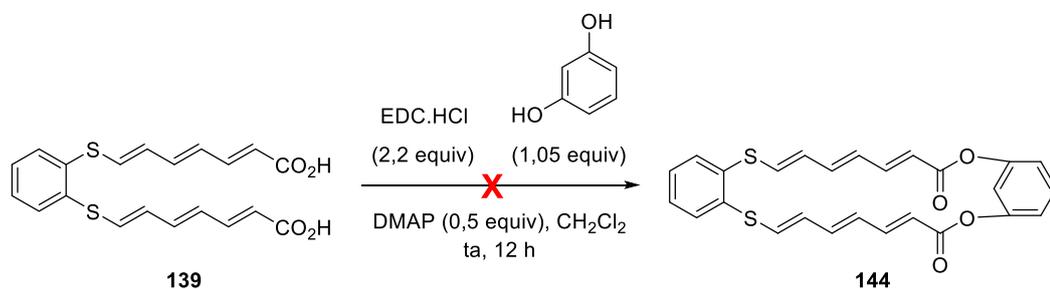


Schéma 90 : Echec de la synthèse de l'ester résorcinol **A-**

VII. E. Agrafe silylée

De la même manière que précédemment, la formation d'une agrafe silylée présentant deux fortes liaisons oxygène - silicium a été envisagée pour le rapprochement des deux chaînes polyéniques. Le caractère très oxophile du silicium pourrait ainsi permettre de faciliter la cyclisation par formation de liaisons silicium - oxygène (108 kcal/mol) plus stables et réactives que les liaisons carbone - oxygène (86 kcal/mol). Après la réduction au DIBAL-H des esters en diol **125-diol** avec un rendement de 89%, les conditions de Carlson¹²⁶ utilisant le dichlorodiisopropylsilane ont permis une conversion totale et l'obtention du produit désiré **145** en mélange avec le diisopropylsilane diol et la DMAP (**Schéma 91**). Ce composé instable n'a pas pu être isolé, par colonne chromatographie ou par recristallisation et l'irradiation du brut réactionnel n'a conduit qu'à de la photodégradation.

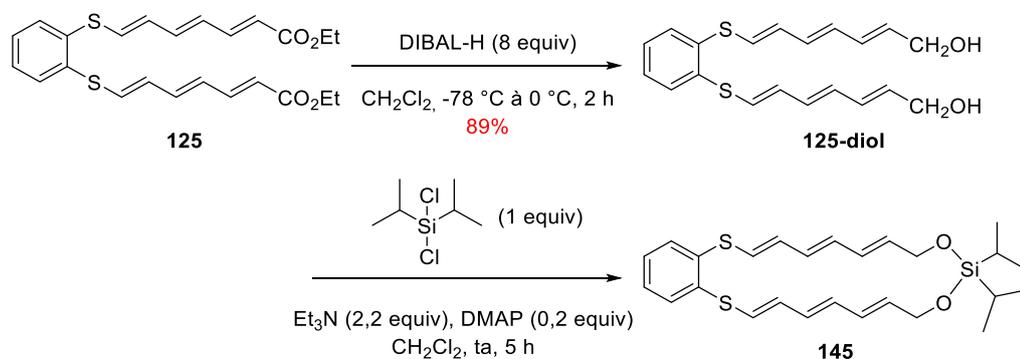


Schéma 91 : Réaction de formation d'une agrafe silylée

VII. F. Ester boronate

Dans la même optique que l'agrafe silylée, la formation de l'ester boronate de phényle a été envisagée dans les conditions de Sigman,¹²⁷ du fait de la force de la liaison bore - oxygène (120 kcal/mol pour un bore tricoordiné). Ainsi, le monoène sulfure alcool **122-diol** a réagi avec l'acide phénylboronique mais le produit attendu **146** n'a pas été obtenu (**Schéma 92**). Le bore ne se fixe qu'à un atome d'oxygène même dans des conditions plus fortes de température et de concentration.

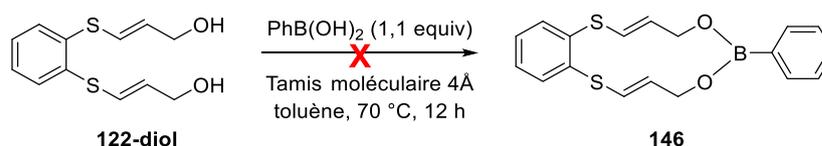


Schéma 92 : Echec de la formation de l'ester boronate phényle **146**

¹²⁶ Trader, D. J.; Carlson, E. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5652–5655.

¹²⁷ Iwai, Y.; Gligorich, K. M.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3219–3222.

VII. G. Ester de phényle ou pyridine macrocyclique

La stratégie suivante a été d'insérer un seul motif phényle ou pyridine en bout de chaîne pour permettre un rapprochement efficace des bras. L'estérification de Steglich du système triène sulfure alcool **125-diol** avec l'anhydride phtalique ou la 3,5-acide dicarboxylique pyridine a été testée (**Schéma 93**). Bien que les bruts réactionnels semblent indiquer la formation des produits **147a** et **147b**, leur purification est très difficile. L'ester phthalique **147a** n'a pas pu être isolé proprement et l'ester pyridine **147b** a été obtenu avec un rendement de 3% après colonne chromatographique.

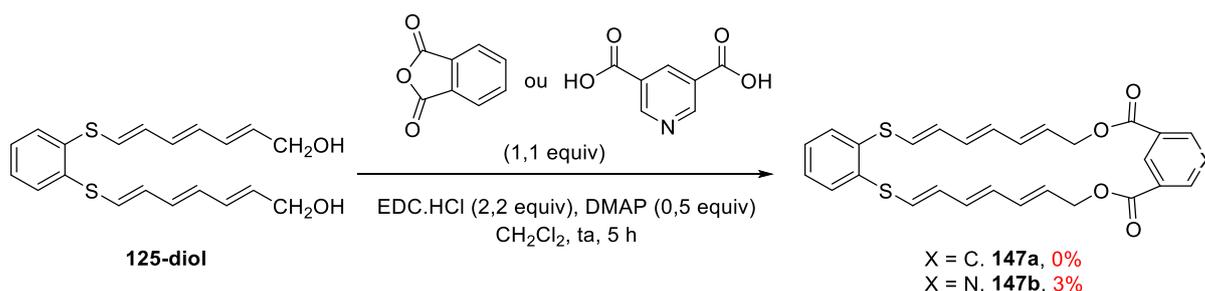


Schéma 93 : Synthèse de l'ester pyridine macrocyclique triène sulfure

De nombreux tests de purification ont été menés ; la colonne chromatographie s'est avérée être inadaptée à ces produits peu solubles dans les solvants organiques montrant des difficultés à se détacher de la silice, et la recristallisation dans divers solvants n'a pas été concluante non plus, conduisant à la transestérification dans l'éthanol. Pour l'ester pyridine, la protonation en milieu organique n'a formé qu'une pâte insoluble.

VII. H. Cétone arylique

Pour connaître l'influence de la fonction chimique en extrémité de chaîne polyénique sur la réaction d'irradiation, nous nous sommes tournés vers la formation de la diphenyl cétone. Celle-ci a été choisie car la présence des groupements phényles pourrait induire un π - stacking rapprochant les deux bras et elle pourra être étudiée dans les conditions photoredox de Yoon⁹² dans la partie suivante.

Le composé **124-ald** a réagi avec la phosphonate phénylcétone en réaction de HWE pour donner le système triène phénylcétone **148** avec un rendement de 54%, purifié par recristallisation dans l'éthanol (**Schéma 94**).

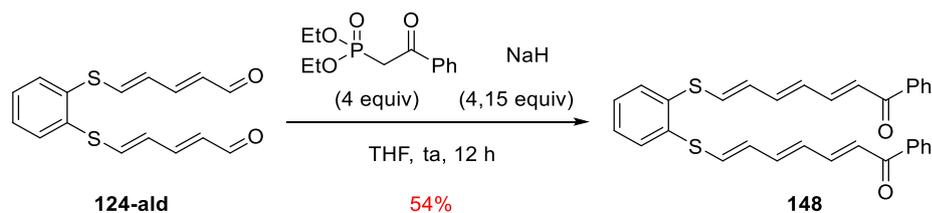


Schéma 94 : Synthèse de la diphenyle cétone **148** par réaction de HWE

Le spectre d'absorption UV du composé **148** a été ensuite enregistré et a montré deux maxima à 288 et 388 nm, le majoritaire étant ce dernier. Son irradiation à 350 ou 405 nm dans l'acétonitrile ou le méthanol, n'a donné aucune conversion même après 15 h de réaction. Dans le dichlorométhane, étonnamment, seulement de la photodégradation sans même la formation d'un cyclobutane a été observée. Ce résultat illustre la différence de réactivité photochimique entre une cétone et un ester.

Nous venons de voir que le rapprochement des chaînes polyéniques par liaisons covalentes montrait des difficultés de synthèse quant à l'obtention et la purification de macrocycles. Après modification des extrémités de chaînes, les interactions de type π -stacking ou liaisons hydrogènes ne semblent pas assez puissantes pour rapprocher les deux bras, car la réactivité de la photocycloaddition reste inchangée, formant toujours les mêmes composés monocycliques. Pour permettre un rapprochement efficace, nous avons alors pensé à encombrer stériquement la plateforme en ortho des atomes de soufre.

VIII. Modification de la plateforme

VIII. A. Encombrement en ortho des atomes de soufre

VIII. A. a) Calculs

Des calculs d'optimisation de géométrie PM6 ont été réalisés pour connaître l'influence de différents substituants en α du soufre sur la structure de nos systèmes. Ils ont montré qu'un groupement méthyle pourrait rapprocher légèrement les deux chaînes alors que le *t*Bu devrait les aligner parallèlement dans l'espace (**Figure 45**).

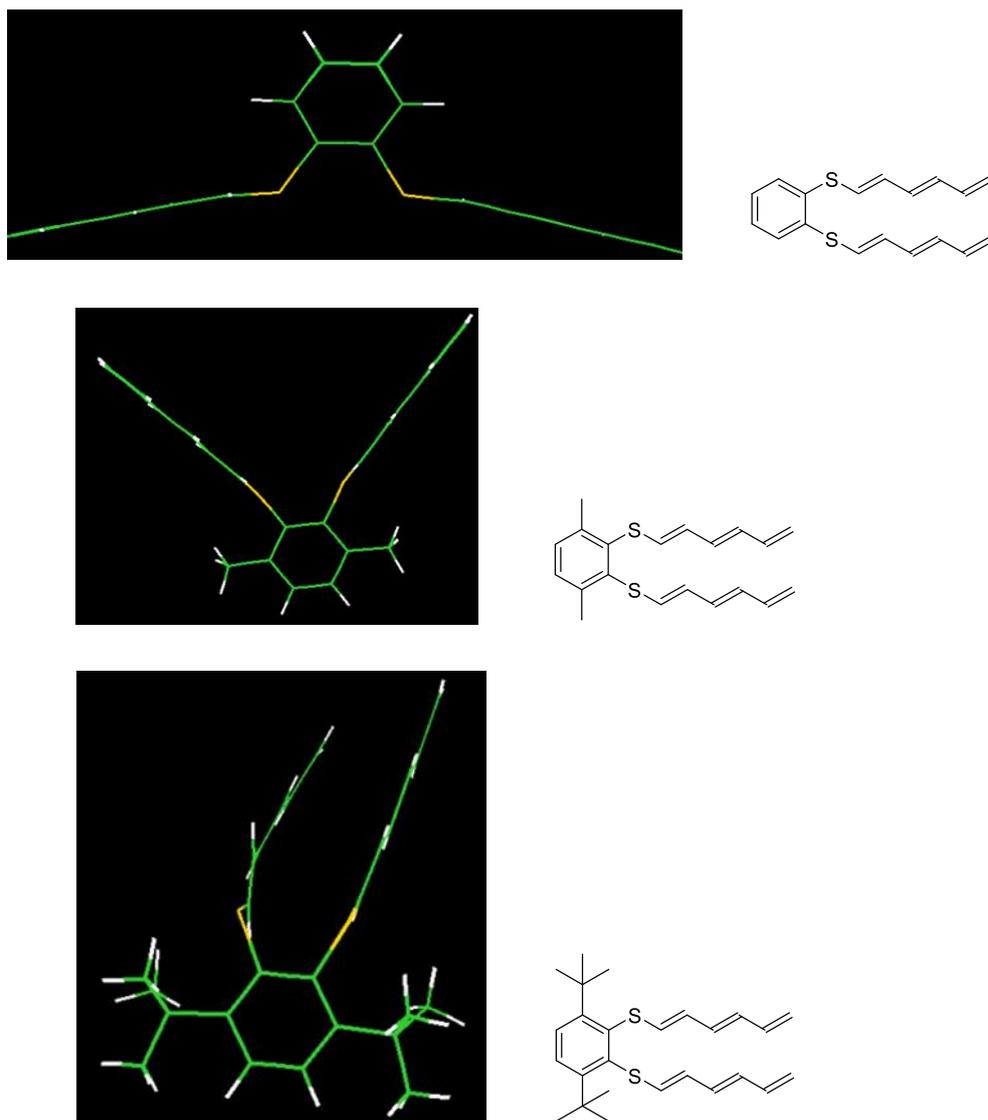
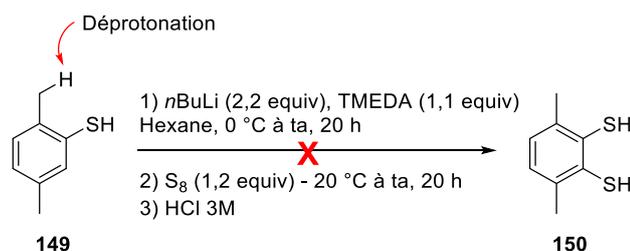


Figure 45 : Optimisation de géométrie par calcul PM6 des plateformes substituées en ortho

VIII. A. b) Résultats

D'un point de vue expérimental, le benzènedithiol substitué en ortho par des méthyles **150** est connu mais sa synthèse n'est pas décrite et celui incorporant deux groupements *t*Bu n'existe pas. La préparation de **150** a été conduite dans les mêmes conditions que celle du benzène-1,2-dithiol, par ortholithiation du 2,5-diméthyl thiophénol **149**, attaque nucléophile sur la fleur de soufre S₈ et acidification. Cependant, la réactivité de la première étape a été différente car c'est le méthyl en ortho du soufre qui a été déprotoné et non pas la position aromatique, ce qui a rendu impossible l'obtention du produit attendu (**Schéma 95**).

Schéma 95 : Echec de la synthèse du benzène-1,2-dithiol-3,6-diméthyle **150**

VIII. B. Plateforme catéchol

Tous les systèmes de Hopf^{7,75a)} et MacGillivray⁸ utilisés, conduisant à des ladderanes en une seule étape de photocycloaddition, sont entièrement carbonés. Se pose alors la question de l'influence du soufre sur la cyclisation de ces systèmes. Peut-il empêcher la formation de ladderanes par sa réactivité photochimique ou radicalaire ? Pour déterminer s'il représente un facteur négatif à la photocycloaddition [2+2], l'étude d'un autre hétéroatome a été menée : l'oxygène à partir d'une plateforme catéchol.

VIII. B. a) Synthèse

En suivant le même schéma réactionnel que le système soufré et en s'appuyant sur les travaux du groupe de Dai,¹⁰⁹ la réaction de Michael à partir du catéchol et du 3-iodoacrylate de méthyle (*E*) **119** a permis l'obtention du monoène catéchol ester **151** avec un très bon rendement de 90% (Schéma 96). Ce dernier a ensuite été réduit en diol **152** à l'aide du DIBAL-H avec un rendement de 81%.

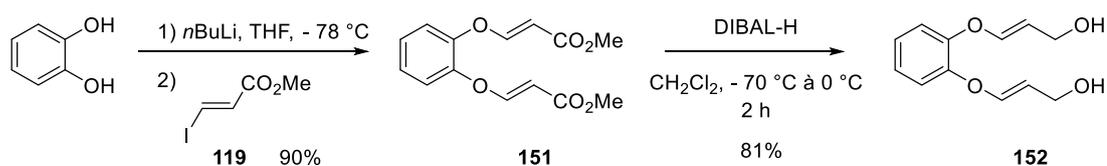


Schéma 96 : Réaction de Michael puis réduction du catéchol

L'oxydation du monoène catéchol alcool **152** avec l'oxyde de manganèse MnO₂ ou l'acide 2-iodobenzoïque (IBX) n'a donné qu'un mélange de composés alcools et aldéhydes non purifiables. L'utilisation du DMP a conduit majoritairement à la formation de sous produits issus de l'attaque d'un acétate libéré sur une double liaison C=C.¹²⁸ La tentative de réduction directe des esters en aldéhydes utilisant 2 équivalents de DIBAL-H dans l'hexane à - 78 °C n'a jamais permis d'obtenir le produit

¹²⁸ a) Heaney, F.; Fenlon, J.; O'Mahony, C.; McArdle, P.; Cunningham, D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4302–4316. b) Qu, J.; Roßberg, L.; Helmchen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1272–1275.

attendu, probablement du fait de la double réduction nécessaire. Le monoène catéchol alcool **152**, obtenu sous forme de solide, a été cristallisé et analysé par diffraction RX (**Figure 46**). Les deux chaînes polyéniques sont en *anti*, de la même façon que les composés soufrés synthétisés. L'hétéroatome influe donc très peu la structure de ces systèmes.

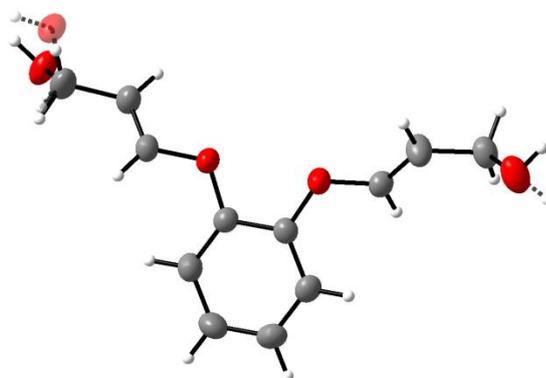
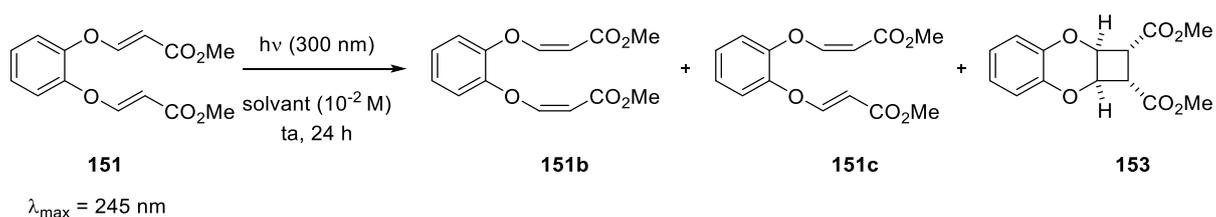


Figure 46 : Structure RX de l'alcool monoène catéchol **152**

VIII. B. b) Irradiation

L'irradiation directe en solution a été menée sur le système monoène catéchol ester **151** montrant une longueur d'onde maximale d'absorption de 245 nm. À noter que le composé soufré ($\lambda_{\max} = 281$ nm) montre un effet bathochrome par rapport à l'oxygéné ($\lambda_{\max} = 245$ nm), qui témoigne d'une conjugaison plus importante. L'irradiation de **151** dans l'acétonitrile et dans l'eau à 300 nm pendant 24 h n'aboutit cependant qu'à de l'isomérisation (*Z/E*) sans formation de composé monocyclique (**Tableau 13**).



Entrée	Solvant	Rendement (%)	151 (%)	151b (%)	151c (%)	153 (%)
1	CH ₃ CN	100	82	18	0	0
2	H ₂ O	100	45	15	40	0

Tableau 13 : Proportion des composés obtenus après l'irradiation de l'ester monoène catéchol

Finalement, la plateforme catéchol s'est montrée similaire au benzènedithiol en terme de configuration *anti* de ses deux chaînes polyéniques et de la réactivité photochimique du monoène

ester. Cependant, l'élongation des bras a posé des difficultés au niveau de la synthèse, ce qui nous a empêché de tester la formation de ladderanes avec cette plateforme.

VIII. C. Plateforme 1,8-bis(4'-anilino)naphthalène

Dans le but de synthétiser un [5]-ladderane libre, nous avons essayé d'utiliser une plateforme rigide pouvant être clivée après irradiation.^{75c),129} Cette stratégie utilisée par Hopf^{75c)} avec sa plateforme [2.2]paracyclophane et Wolf¹²⁹ avec le 1,8-bis(4'-anilino)naphthalène permet de maintenir un système polyénique à la plateforme par des liaisons amides clivables. Alors que leurs travaux n'ont été réalisés qu'avec des dérivés d'acide cinnamique, nous avons testé sur des monoènes esters afin de pouvoir allonger la chaîne polyénique (**Schéma 97**). La plateforme de Wolf **155** a été choisie car elle est synthétisée en 2 étapes à partir du 1,8-diiodonaphthalène, puis la liaison amide est obtenue par couplage acide / amine pour former le produit **156** avec un rendement de 39%.

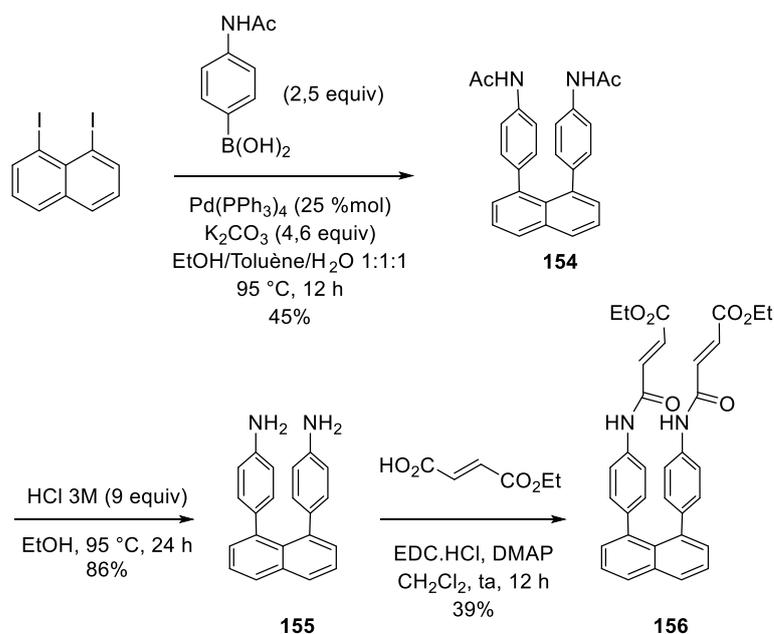
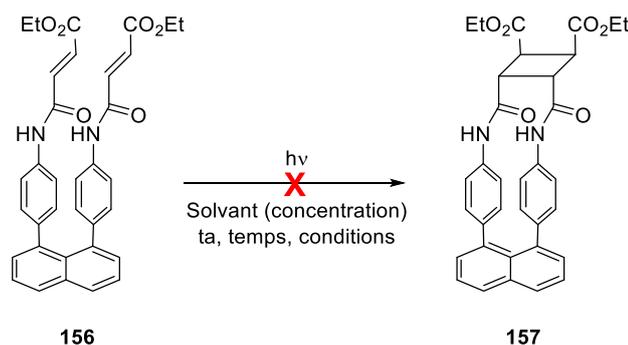


Schéma 97 : Préparation du système plateforme naphthalène - monoène ester **156** maintenu par liaisons amides

Après avoir enregistré le spectre d'absorption UV de **156** ($\lambda_{\text{max}} = 325 \text{ nm}$), il a été soumis à une irradiation directe dans l'acétone ou l'éthanol à 300 et 350 nm (**Tableau 14**). Cependant, le produit de photocycloaddition **157** n'a jamais été obtenu. La présence de groupements aryliques terminaux doit donc être indispensable pour la réalisation de la cycloaddition.

¹²⁹ Ghosn, M. W.; Wolf, C. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6653–6659.



Entrée	n (mmol)	Solvant	concentration (mol/L)	Lampes	Temps	Résultat
1	0,048	Acétone	$2,4 \cdot 10^{-3}$	300 nm	3 h	Dégradation
2	0,055	EtOH	$2,8 \cdot 10^{-3}$	350 puis 300 nm	73 h puis 20 h	0% conversion

Tableau 14 : Irradiation directe du système **156** dans l'acétone ou l'éthanol

Après irradiation directe en solution organique, la même réactivité a été observée sur tous nos systèmes polyéniques. Nous nous sommes alors tournés vers d'autres techniques de cycloaddition d'oléfines par voie photochimique afin de réussir à synthétiser des ladderanes.

IX. Autres méthodes de photocycloaddition [2+2]

IX. A. Catalyse au cuivre (I)

Le cuivre (I), et plus particulièrement CuOTf ,^{80,81} connu pour se coordonner très facilement aux oléfines et catalyser les réactions de photocycloadditions,^{79a),82} a été testé. L'irradiation dans les conditions de Salomon⁸² et Mattay⁸⁴ a été menée sur nos systèmes polyéniques dans le but d'initier la photocycloaddition plus sélectivement et d'obtenir un meilleur rendement de produit cyclique. Sur le plus petit système monoène sulfure ester **122**, l'irradiation en présence de cuivre (I) n'a pas donné de meilleurs résultats que dans l'acétonitrile puisque seule l'isomérisation (*Z/E*) est apparue avec des traces du produit monocyclique **127** (Schéma 98).

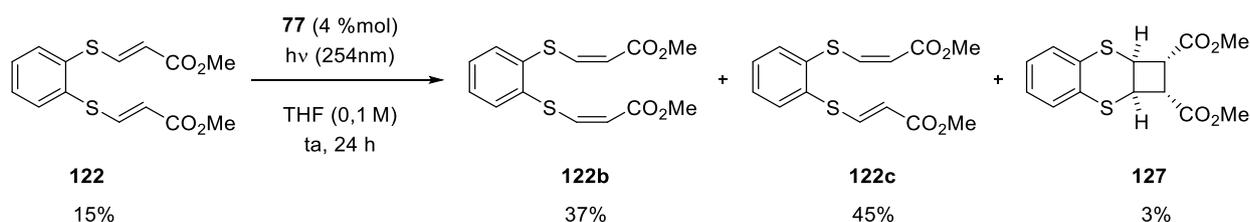


Schéma 98 : Irradiation du monoène sulfure ester **122** en présence de Cu(I)

Dans les mêmes conditions avec 10 %mol de CuOTf, l'irradiation du système diène sulfure **124** n'a abouti qu'à de la photodégradation sans formation de ladderanes. La cycloaddition intermoléculaire a également été testée sur le monoène ester monosubstitué **158** mais là encore, seule l'isomérisation a été obtenue avec des traces de produits cyclobutaniques (**Schéma 99**).

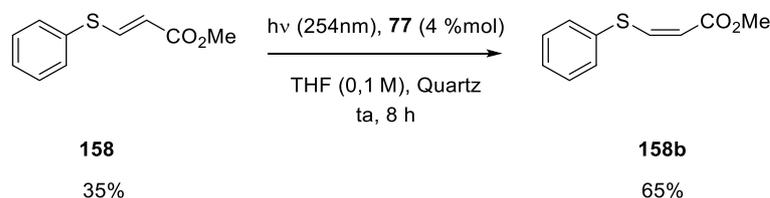


Schéma 99 : Irradiation du monoène ester monosubstitué en présence de Cu(I)

IX. B. Catalyse photoredox

La catalyse photoredox est une technique qui permet de réaliser la cycloaddition [2+2] par mécanisme radicalaire après irradiation d'un photocatalyseur généralement de ruthénium ou d'iridium. Elle a été testée sur notre système diphenyle cétone **148** dans les conditions de Yoon⁹² utilisant le ruthénium tris(bis-pyridine) $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ en présence de base de Hünig $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ et de l'acide de Lewis LiBF_4 .^{49e),130} Or, seule de la polymérisation a été obtenue, résultant probablement de réactions radicalaires intermoléculaires (**Schéma 100**).

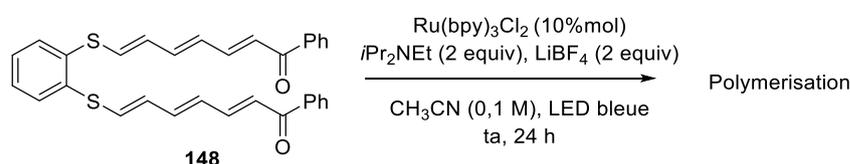


Schéma 100 : Catalyse photoredox sur la diphenyle cétone **148**

Nous verrons par la suite que les catalyseurs photoredox ont également été testés en tant que photosensibilisateurs pour générer la photocycloaddition [2+2] par transfert d'énergie.

IX. C. Photosensibilisation

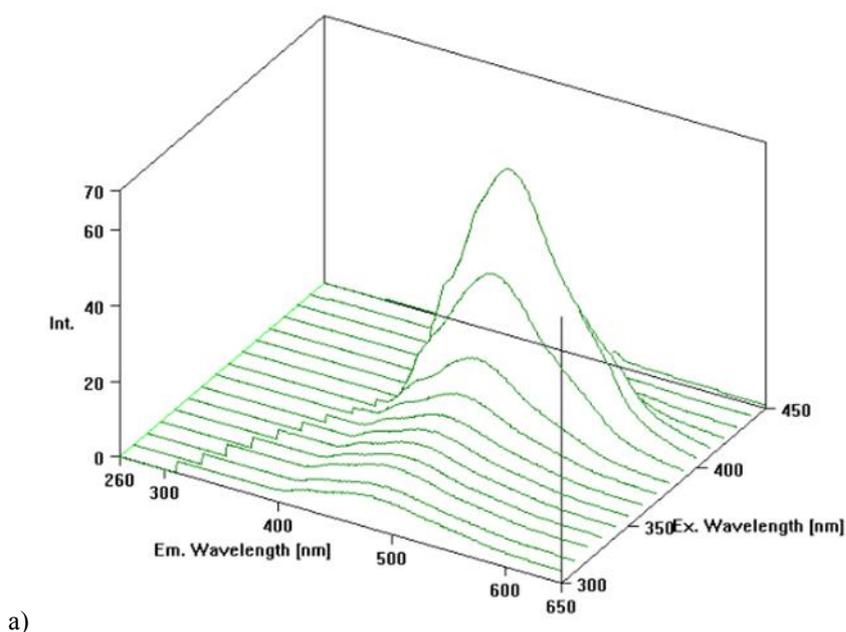
La photosensibilisation consiste à exciter un photophore fluorescent dans son état triplet par le biais de photosensibilisateurs, ce qui lui permet de réagir par voie photochimique avant de retourner dans son état fondamental. Cette technique n'est efficace que sur les composés irradiés dans leur état

¹³⁰ a) Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14604–14605. b) Yoon, T. P. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 895–902. c) Tyson, E. L.; Farney, E. P.; Yoon, T. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1110–1113.

singulet et retournant dans leur état fondamental très rapidement par fluorescence ou processus non radiatif.

IX. C. a) Fluorescence

Dans un premier temps, des études de fluorescence sur nos systèmes triènes esters sulfure et sulfone ont été menées sur un fluorimètre JASCO FP-6200 (**Figure 47**). Les spectres de fluorescence ont été enregistrés sur un balayage de longueurs d'ondes d'excitation à une concentration de $4,74 \cdot 10^{-4}$ M. Le triène sulfure ester **125** a montré une intensité de fluorescence maximale de 64,3 pour une longueur d'onde maximale d'excitation de 400 nm, et d'émission de 484 nm. Le triène sulfone ester **113**, montre une intensité de fluorescence maximale de 98,3 pour une longueur d'onde maximale d'excitation de 350 nm, et d'émission de 412 nm. Nous pouvons constater qu'à leur longueur d'onde d'irradiation, 350 nm pour **125** et 300 nm pour **113**, ces composés ne sont pas du tout fluorescents. De plus, les intensités maximales de fluorescence, de 64,3 pour le sulfure et 98,3 pour la sulfone, sont très faibles à cette concentration. Pour comparaison, la fluoresceine de rendement quantique de fluorescence 0,85, montre une intensité maximale de fluorescence dans l'eau d'environ 1000 pour une concentration de 10^{-6} M.



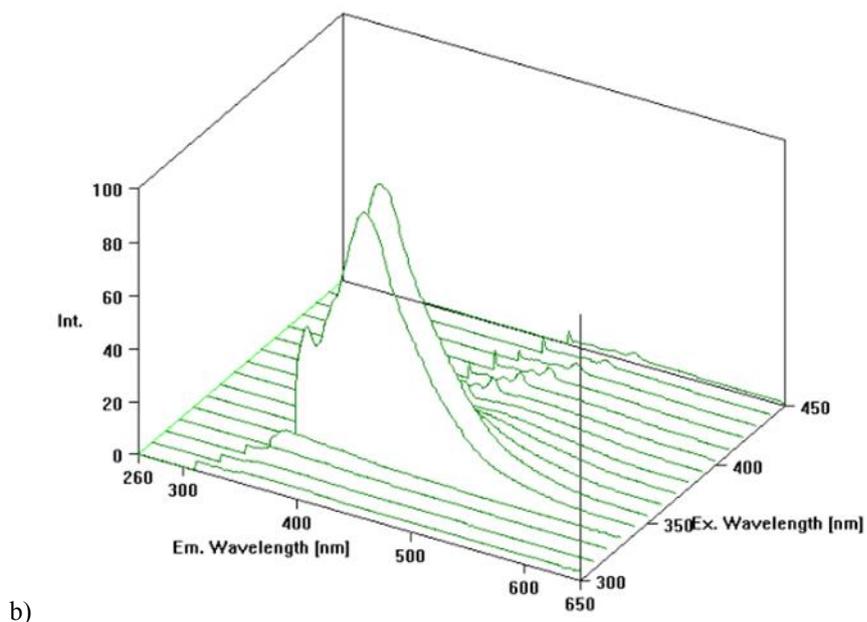
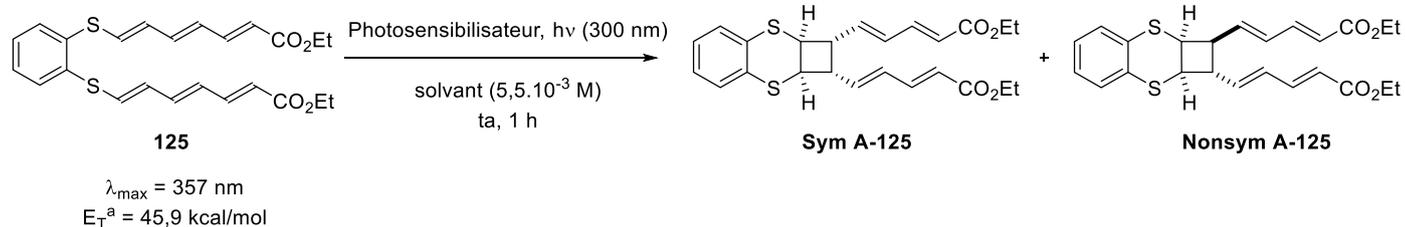


Figure 47 : Spectres de fluorescence à différentes longueurs d'ondes d'excitation du triène ester a) sulfure **125** b) sulfone **113** ($c = 4,74 \cdot 10^{-4}$ M)

Ces expériences montrent ainsi que nos systèmes triéniques sont très peu fluorescents. Cependant, ils peuvent quand même être irradiés à l'état singulet et retourner à l'état initial par voie non radiative. L'étude de la photosensibilisation est donc tout à fait pertinente.

IX. C. b) Photosensibilisateurs organiques

La photosensibilisation utilisant l'acétone ou à l'acétophénone a été menée sur le système triène sulfure **125** dans différentes conditions, mais n'a abouti qu'à la formation des deux composés cycliques obtenus habituellement après irradiation directe en solvant organique, et avec le même ratio (**Tableau 15**).



Entrée	n (mmol)	Photosensibilisateur	Equiv	λ_{\max} (nm)	E_T (kcal/mol)	Solvant	Sym A-125 ^b	Nonsym A-125 ^b
1	0,011	Acétone	50	280	79.4	CD ₃ CN	66	24
2	0,011	Acétone	Excès (solvant)	280	79.4	(CD ₃) ₂ CO	66	24
3	0,011	Acétophénone	50	319	74	CD ₃ CN	74	19
4	0,023	Acétophénone	0,2	319	74	CH ₃ CN	62	26

^aMéthode de calcul B3LYP ^b Ratio déterminé par RMN ¹H dans le brut réactionnel

Tableau 15 : Photocycloaddition du triène sulfure par photosensibilisation

Ces données ont montré que la quantité de photosensibilisateur utilisée n'influencait pas ou peu la réaction. De plus, la similitude des résultats avec l'irradiation directe en solvant organique pourrait confirmer la non fluorescence du réactif triène sulfure, réagissant déjà dans son état triplet en solution. Cependant, les photosensibilisateurs choisis peuvent être également responsables de cette même réactivité. En effet, ceux-ci présentent une longueur d'onde maximale d'absorption proche de celle du triène sulfure et une énergie de leur état triplet beaucoup plus haute (supérieure d'environ 30 kcal/mol). Il serait donc intéressant par la suite de tester un photosensibilisateur absorbant après 400 nm, avec une énergie d'état triplet légèrement au dessus de celle de **125** calculée à 45,9 kcal/mol. C'est le cas des catalyseurs photoredox. En effet, le ruthénium Ru(bpy)₃²⁺ présente une longueur d'onde d'absorption maximale de 452 nm et une énergie de son état triplet de 48,9 kcal/mol, et l'iridium Ir[dF(CF₃)ppy]2(dtbbpy)⁺ absorbe à 380 nm et son énergie est de 59,5 kcal/mol.¹³¹

IX. C. c) Catalyseur photoredox

La photosensibilisation par des catalyseurs photoredox est une technique de photocycloaddition [2+2] assez récente qui a intéressée de nombreux groupes du fait de son efficacité tout en utilisant des conditions douces d'irradiation.^{49h),100,102b)} Dans le but d'activer nos substrats soufrés, des catalyseurs photoredox métalliques et organiques ont été testés (**Figure 48**). Il est à noter qu'une fois excités, les catalyseurs photoredox peuvent activer nos substrats soit par transfert d'électron soit par transfert d'énergie.

¹³¹ Lowry, M. S.; Goldsmith, J. I.; Slinker, J. D.; Rohl, R.; Pascal, R. A.; Malliaras, G. G.; Bernhard, S. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 5712-5719.

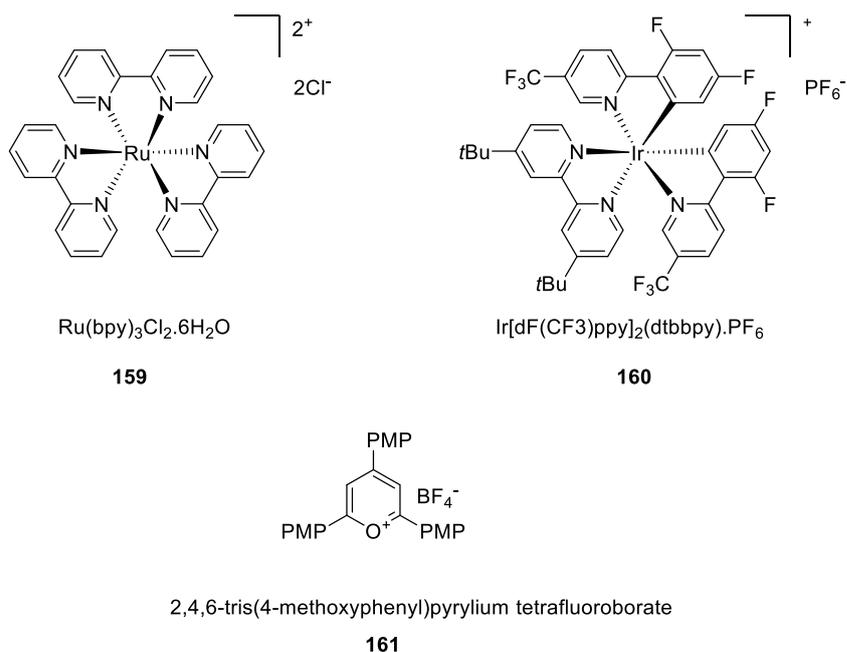


Figure 48 : Catalyseurs photoredox métalliques et organiques testés

Nous les avons testée dans un premier temps sur le système sulfure monoène ester **122** en présence de lumière visible ou de LEDs bleues dans les mêmes conditions que Yoon^{102b)} pour le catalyseur d'iridium et de Xiao¹⁰⁰ pour le ruthénium, mais aucune cyclisation n'est apparue (**Schéma 101**). Seule l'isomérisation (*Z/E*) a eu lieu en présence d'iridium et aucune conversion n'a été détectée avec le catalyseur de ruthénium.

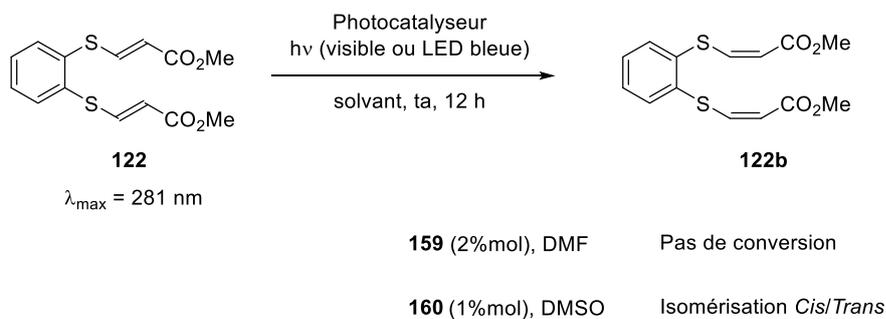
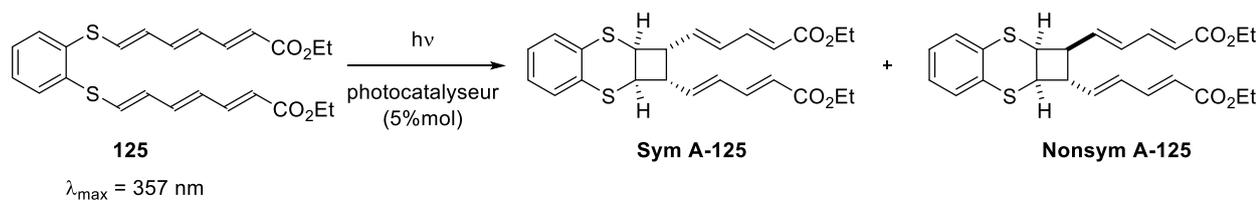


Schéma 101 : Irradiation par photosensibilisation au catalyseur redox du système sulfure monoène ester

L'irradiation du triène **125** en présence de catalyseurs photoredox a montré la même réactivité qu'en solution (**Tableau 16**). Les deux produits **sym A-125** et **nonsym A-125** sont obtenus dans des conditions douces d'irradiation (LEDs bleues $\lambda = 470 \text{ nm}$). Cependant, le rôle des photocatalyseurs dans cette photocycloaddition n'est pas clair au vu de l'obtention de résultats similaires en leur absence (entrée 5).

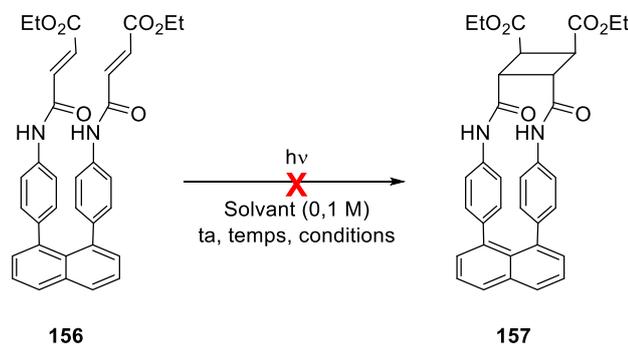
Photocycloaddition [2+2] : Résultats et Discussion



Entrée	Catalyseur	Solvant	Lampes	temps	Sym A-125 (%)	Antisym A-125 (%)
1	159	DMF	Visible	22 h	44	25
2	161	DMSO	Visible	18 h	0	0
3	161	DMSO	LEDs bleues	17 h	41	23
4	-	DMF	LEDs bleues	17 h	41	27

Tableau 16 : Irradiation du sulfure triène ester **125** en présence de catalyseurs photoredox

L'irradiation de catalyseurs photoredox a également été menée dans le but d'activer le système plateforme naphtalène - monoène ester **156** (**Tableau 17**). Cependant, aucune conversion n'a été observée sous différentes conditions de catalyseurs et de lampes.



Entrée	n (mmol)	Solvant	Catalyseur	Temps	Résultat
1	0,050	DMF	159 (2 %mol)	16 h puis 24 h	0% conversion
2	0,050	DMSO	160 (2 %mol)	16 h puis 24 h	0% conversion
3	0,050	DMSO	161 (5 %mol)	16 h puis 24 h	0% conversion

Tableau 17 : Catalyse photoredox du système **156**

Finalement, l'utilisation d'autres techniques de photocycloaddition n'a pas permis de changer la réactivité des systèmes polyéniques et d'obtenir des ladderanes. Alors que la catalyse au cuivre (I) n'amène que de la dégradation, l'utilisation de photocatalyseur pour la catalyse photoredox ou la

photosensibilisation n'influence pas la réactivité de cette réaction. L'irradiation dans des conditions douces en absence de photocatalyseur conduit aux mêmes résultats.

Conclusion et perspectives

L'objectif global de ces travaux de photochimie était de synthétiser un [5]-ladderane en une seule étape de photocycloaddition [2+2] à partir de deux polyènes. D'après la littérature, la formation intramoléculaire de cyclobutanes est possible en maintenant ces oléfines alignées à une distance comprise entre 3,6 et 4,2 Å par une plateforme rigide. La méthode de calcul PM6 a permis de proposer une plateforme phényle bis-sulfone comme candidat potentiel, respectant les critères précédents et pouvant être clivée. Par la suite, la synthèse du système triène sulfone ester **113** comportant la plateforme phényle bis-sulfone et deux chaînes triéniques a été optimisée avec un rendement global de 22% sur neuf étapes. Ces systèmes, étonnamment obtenus sous forme de solides stables, ont été cristallisés et leur analyse par diffraction RX a dévoilé une configuration *anti* des deux chaînes polyéniques se trouvant à l'opposée l'une de l'autre. Celle-ci s'est trouvée être plus stable de 9 kcal/mol que la structure *syn*, initialement calculée. L'irradiation rendue impossible à l'état solide, a été étudiée en solution dans le but de rapprocher les deux systèmes polyéniques par franchissement de la barrière d'activation *anti/syn* calculée à 11 kcal/mol. Les résultats se sont avérés être très intéressants, puisque la photocycloaddition [2+2] a eu lieu, aboutissant à la formation d'un cyclobutane avec l'obtention de plusieurs produits monocycliques. Cependant, aucun ladderane n'a été obtenu, probablement du fait d'une géométrie non adaptée des chaînes polyéniques une fois le cyclobutane formé. L'efficacité du système d'irradiation a été confirmée par la reproductibilité des travaux de Hopf sur la fermeture du [5]-ladderane porté par la plateforme [2.2]paracyclophane. Le clivage de celle-ci pour libérer le ladderane n'a pas été concluant, et semble difficile d'après la littérature. Par la suite, de nombreuses tentatives de modification des extrémités de chaînes ont été menées dans le but de rapprocher les deux systèmes polyéniques par liaisons covalentes (formation anhydride, agraphe silylée, ester boronique, macrocycle) ou non-covalentes (π -stacking, liaisons hydrogène) mais sans réel succès ou changement de réactivité photochimique. D'autres techniques de photocycloaddition connues ont été étudiées pour améliorer l'irradiation en solution ; La catalyse au cuivre (I) se coordonnant aux doubles liaisons, la photoredox qui permet un transfert d'électrons ou encore la photosensibilisation classiques (acétone, acétophénone) et par les catalyseurs redox (ruthénium, iridium) pour fournir de l'énergie à l'état triplet du substrat. Cependant, aucun cyclobutane supplémentaire n'a été formé et les mêmes composés monocycliques ont été obtenus. Remettant en cause le rôle du soufre lors de ces irradiations, la plateforme catéchol a été examinée pour connaître l'influence de l'hétéroatome utilisé. De manière identique au benzènedithiol, l'analyse RX du monoène catéchol alcool a montré une configuration *anti* des bras polyéniques et l'irradiation

du monoène ester en solution n'a abouti qu'à l'isomérisation (*Z/E*). Or, du fait de la difficulté pour allonger la chaîne, la formation de ladderanes avec cette plateforme n'a pas pu être testée.

Par la suite, il serait intéressant d'étudier le clivage de la plateforme benzènedithiol après la fermeture d'un cyclobutane, malgré l'obtention de produits volatiles, pour voir si la réactivité photochimique serait différente sans hétéroatomes. De plus, l'oxydation du monoène catéchol alcool devrait être testée avec d'autres méthodes plus douces afin de réussir à étendre la chaîne polyénique et examiner l'irradiation des di- et triènes catéchol. Enfin, la co-cristallisation entre un acide carboxylique et une amine devrait être menée dans le but de cristalliser, analyser sans ambiguïté la configuration, et tester l'irradiation à l'état solide des composés cyclobutaniques.

CHAPITRE 4

**Étude de la photocycloaddition [2+2] par
encapsulation supramoléculaire**

Introduction

Au vu de la structure RX des composés acycliques soufrés et de l'obtention d'un seul cyclobutane après irradiation sous différentes conditions, nous nous sommes tournés vers la technique d'encapsulation supramoléculaire. Cette dernière pourrait rapprocher les deux chaînes polyéniques de nos composés en les confinant dans une cavité restreinte et permettre la photocycloaddition [2+2] avec le minimum de mouvements, formant un ou plusieurs cyclobutanes de configurations *syn-trans-syn*. Cette technique d'encapsulation est largement employée pour contrôler la régio et diastéréosélectivité des réactions de photocycloaddition [2+2].

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser aux caractéristiques et utilisations de capsules, plus particulièrement les micelles, cyclodextrines et cucurbituriles, dans le cadre des réactions de photocycloaddition [2+2]. Puis, nous exposerons nos résultats sur cette chimie appliquée à nos systèmes polyéniques, avant de s'attarder sur la photochimie de flux.

I. Etude Bibliographique

Les transformations chimiques réalisées dans des conditions de développement durable et « eco-friendly » sont devenues aujourd'hui l'un des objectifs majeurs pour les chimistes.¹³² Dans ce contexte et pour contrôler la sélectivité, les réactions conduites à l'état solide ou en milieu aqueux ont attiré l'attention de nombreux groupes.^{8,57b),103,133} Comme la plupart des molécules ne cristallisent pas ou ne sont pas solubles dans l'eau, leur encapsulation dans un hôte hydrosoluble représente un outil très intéressant pour répondre à ces critères (**Figure 49**).^{133a),134}

¹³² Ramamurthy, V.; Parthasarathy, A. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 817–829.

¹³³ a) Ramamurthy, V. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5753–5839. b) Yoshizawa, M.; Klosterman, J. K.; Fujita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3418–3438. c) Bibal, B.; Mongin, C.; Bassani, D. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4179–4198.

¹³⁴ a) Weiss, R. G.; Ramamurthy, V.; Hammond, G. S. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 530–536. b) Lee, J. W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H.-J.; Kim, K. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630. c) Inokuma, Y.; Kawano, M.; Fujita, M. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 349–358. d) Brinker, U. H.; Miesusset, J.-L. *Molecular Encapsulation*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, **2010**.

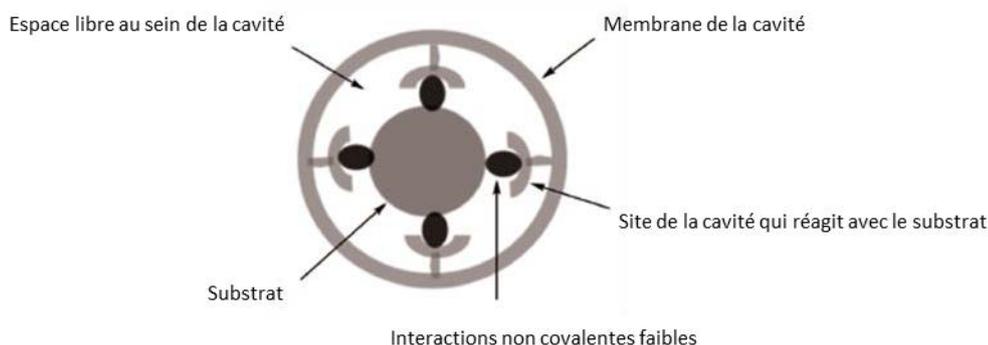


Figure 49 : Principe de l'encapsulation. Image issue de l'article *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 817–829.

La technique d'encapsulation est très utilisée pour contrôler la sélectivité de la photocycloaddition [2+2],^{132,133c)} donnant de nombreux dimères en plus de l'isomérisation (*Z/E*) en solution organique (**Schéma 102**).

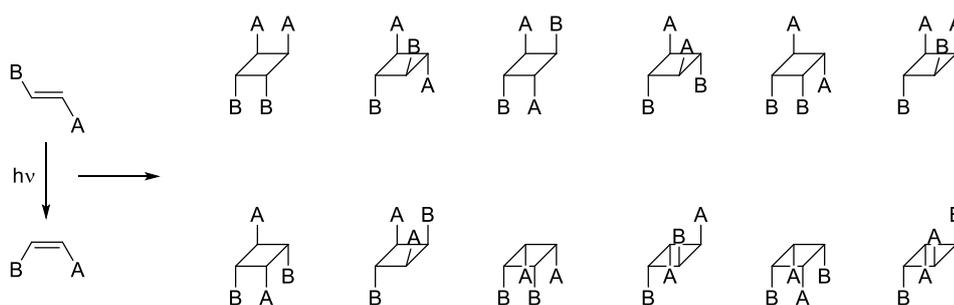


Schéma 102 : Dimères pouvant être obtenus après irradiation d'une oléfine en solution.

La molécule organique va entrer dans la cavité hydrophobe de l'hôte et se fixer par des liaisons non covalentes faibles de type Van der Waals, liaisons hydrogène, ionique, ou encore par transfert de charge. Cette encapsulation va rendre le substrat hydrosoluble grâce aux groupements polaires de la capsule. L'environnement confiné de cette dernière oriente la molécule dans une conformation rigide, et la force à réagir de manière régio- et diastéréosélective avec le minimum de mouvement.¹³⁵ Ces cavités diffèrent par leur taille, aspect physique, solubilité dans l'eau, etc. et peuvent être des micelles,¹³⁶ cyclodextrines,^{132,137} cucurbituriles,¹³⁸ calixarènes,¹³⁹ dendrimères¹⁴⁰ ou

¹³⁵ Ginsberg, D.; Schmidt, G. M. J. *Solid State Photochemistry*, Verlag Chemie, New York, **1976**.

¹³⁶ a) Muthuramu, K.; Ramnath, N.; Ramamurthy, V. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1872–1876. b) Ramesh, V.; Ramamurthy, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 536–539.

¹³⁷ a) Wenz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 803–822. b) Takahashi, K. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2013–2034.

¹³⁸ a) Jon, S. Y.; Ko, Y. H.; Park, S. H.; Kim, H.-J.; Kim, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1938–1939. b) Maddipatla, M. V. S. N.; Pattabiraman, M.; Natarajan, A.; Srivastav, K.; Mague, J. T.; Ramamurthy, V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9219–9222. c) Smitka, J.; Lemos, A.; Porel, M.; Jockusch, S.; Belderrain, T. R.; Tesařová, E.; Da Silva, J. P. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2014**, *13*, 310–315.

encore nanocage de palladium.^{134c),141} Dans ce chapitre, nous étudierons la photocycloaddition [2+2] par encapsulation dans les micelles, cyclodextrines et cucurbiturils, car ce sont les plus rapportées dans la littérature et celles que nous avons utilisés sur nos systèmes.

I. A. Micelles

Un surfactant ou détergent est une molécule qui possède à la fois une tête polaire ionique et un cœur apolaire. Leur structure type est RX où R représente une chaîne carbonée de 8 à 18 atomes, et X un groupement hydrophile. Les détergents sont classifiés de non ionique (Triton X-100), cationique (chlorure d'hexadécyltriméthylammonium HDTCl) ou anionique (dodécylsulfate de sodium SDS) en fonction de la nature de X. Leurs propriétés antagonistes (X hydrophile, R hydrophobe) entraînent la formation d'agrégats en solution aqueuse par association de plusieurs monomères. Ces entités de dimensions colloïdales sont appelées micelles (**Figure 50**).¹⁴² Le cœur est composé des chaînes carbonées des molécules de détergents et la couche de Stern, ou membrane, comprend leur tête polaire liée à des molécules d'eau. La double couche diffuse de Gouy-Chapman contient les contre ions non liés.

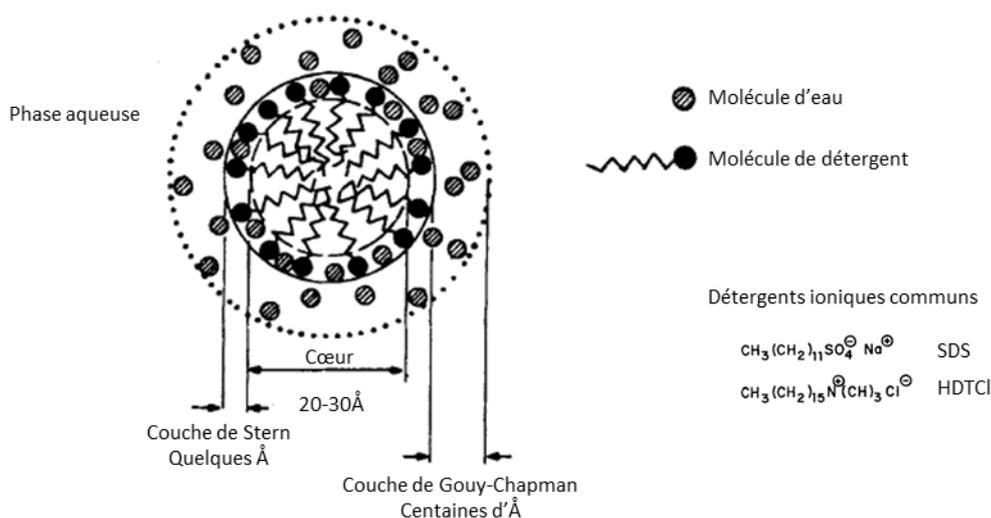


Figure 50 : Représentation schématique d'une micelle. Image issue de l'article *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 675–696.

¹³⁹ a) Kaliappan, R.; Kaanumalle, L. S.; Ramamurthy, V. *Chem. Commun.* **2005**, 4056-4058. b) Pojarova, M.; Ananchenko, G. S.; Udachin, K. A.; Daroszewska, M.; Perret, F.; Coleman, A. W.; Ripmeester, J. A. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 5817-5819.

¹⁴⁰ a) Kaanumalle, L. S.; Nithyanandhan, J.; Pattabiraman, M.; Jayaraman, N.; Ramamurthy, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8999–9006. b) Kaanumalle, L. S.; Ramesh, R.; Murthy Maddipatla, V. S. N.; Nithyanandhan, J.; Jayaraman, N.; Ramamurthy, V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5062–5069.

¹⁴¹ a) Fujita, M.; Oguro, D.; Miyazawa, M.; Oka, H.; Yamaguchi, K.; Ogura, K. *Nature* **1995**, *378*, 469-471. b) Fujita, M.; Tominaga, M.; Hori, A.; Therrien, B. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 369–378.

¹⁴² a) Turro, N. J.; Cox, G. S.; Paczkowski, M. A. In *Photochemistry and Organic Synthesis*; Springer, 1985; pp 57–97. b) Turro, N. J.; Grätzel, M.; Braun, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 675–696.

Les micelles peuvent être de différentes formes : ellipse, sphère ou disque en fonction des paramètres physico-chimiques tels que la température et la concentration, et leur taille varie entre 20 et 30 Å. Dans un solvant donné, il existe une concentration en détergent au-dessus de laquelle toutes les molécules se trouvent sous forme de micelles. Elle est appelée concentration micellaire critique (CMC) et peut être déterminée expérimentalement.

Dans les années 80, les solutions micellaires ont été très utilisées pour mener les réactions de photochimie par encapsulation,¹⁴³ et les résultats ont montré de grandes différences par rapport à l'irradiation en solution. Même si elles ont souvent été sollicitées pour engendrer les réactions d'abstractions d'hydrogène de type Norrish II (**Schéma 103**),^{143a)} nous détaillerons dans cette partie uniquement les réactions de photocycloaddition [2+2].

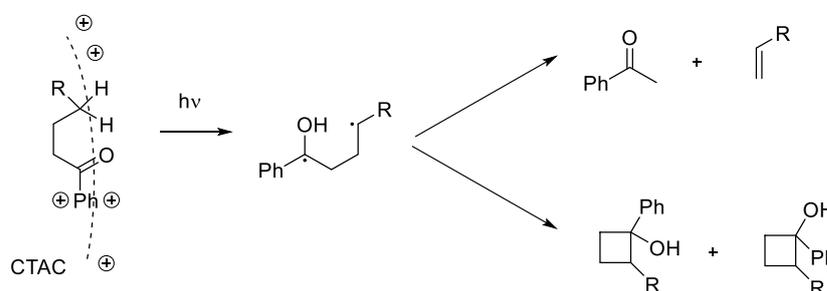


Schéma 103 : Réaction de Norrish II

En 1979 et 1982, le groupe de Lattes a rapporté la photodimérisation de l'isophorone par irradiation en solvant organique ou en micelles dans l'eau et le butanol (**Schéma 104**).^{143b),144} En solution, le ratio de dimères HH / HT augmente avec la polarité du solvant, mais la régiosélectivité de cette réaction n'est jamais totale. A l'inverse, en solution micellaire, l'excellent ratio régiomérique de 95 / 5 en faveur du composé HH est obtenu du fait de l'orientation des deux carbonyles vers la couche de Stern très hydrophile.

¹⁴³ a) Turro, N. J.; Grätzel, M.; Braun, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 675–696. b) Sakellariou-Fargues, R.; Maurette, M.-T.; Oliveros, E.; Rivière, M.; Lattes, A. *J. Photochem.* **1982**, *18*, 101–107. c) Sakellariou-Fargues, R.; Maurette, M.-T.; Oliveros, E.; Rivière, M.; Lattes, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2381–2384.

¹⁴⁴ Sakellariou-Fargues, R.; Maurette, M.-T.; Oliveros, E.; Rivière, M.; Lattes, A. *Nouv. J. Chem.* **1979**, *3*, 487-489.

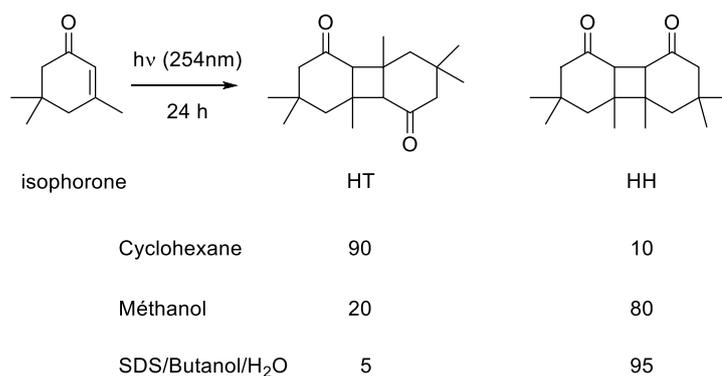


Schéma 104 : Photodimérisation de l'isophorone en solution organique ou micellaire

En plus du contrôle de la régiosélectivité, l'utilisation de cavités micellaires peut permettre de catalyser les réactions de photodimérisation, conduites sans succès en solution. Les travaux de De Mayo¹⁴⁵ sur l'irradiation de cyclopentenones substituées **162** en témoignent (**Schéma 105**). En effet, alors que l'irradiation sous une lampe à mercure moyenne pression de 450W dans le benzène ne donne que 1% de rendement, elle a été quantitative en solution micellaire aqueuse de dodécanoate de potassium (KDC) en faveur du dimère HH. La micelle permet aux molécules de réactif de se rencontrer plus facilement en les regroupant dans un espace confiné.^{143b)}

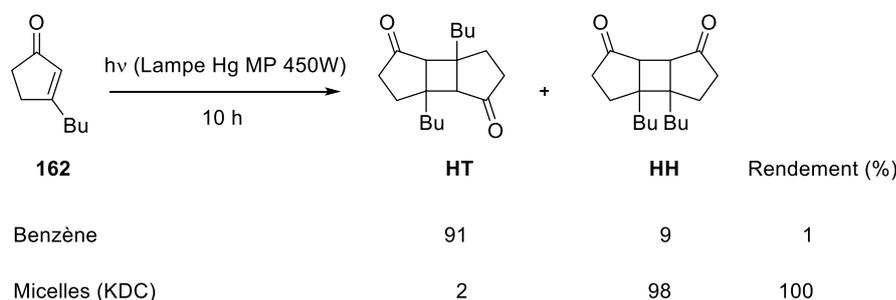


Schéma 105 : Irradiation de cyclopentenones substituées en solution organique et micellaire

Les groupes de Ramamurthy¹⁴⁶ et Lattes^{143c)} ont rapporté la photodimérisation de la coumarine en solution organique, aqueuse et micellaire (**Schéma 106**). Ils ont montré que l'irradiation conduisait à la formation exclusive et diastéréosélective de dimères HH *recc* en solution polaire et micellaire. Le rendement a été amélioré en présence de SDS par rapport aux solvants organiques. La nature de la micelle, anionique (SDS), cationique (HDTBr) et non ionique (Triton X-100) n'a pas affecté la régio- et la diastéréosélectivité de la réaction, mais seulement le rendement.

¹⁴⁵ Lee, K.-H.; De Mayo, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 493-495.

¹⁴⁶ Muthuramu, K.; Murthy, V. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3976-3979.

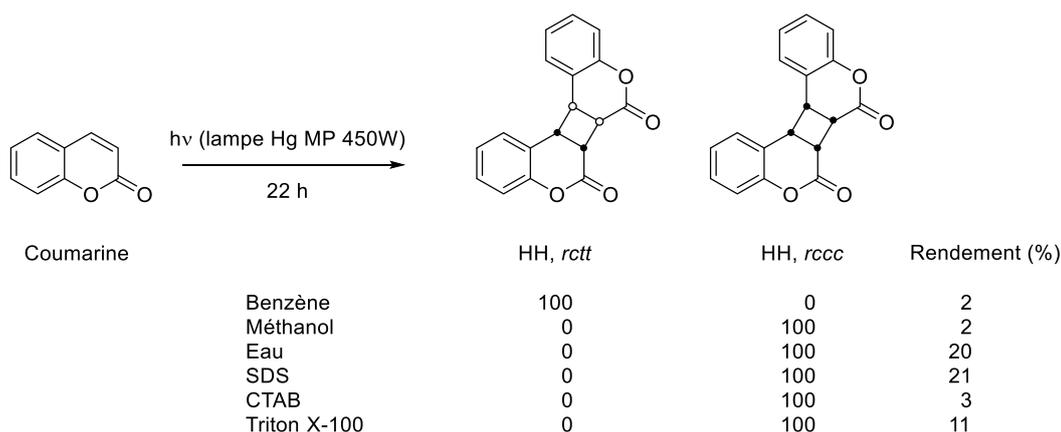


Schéma 106 : Photodimérisation de la coumarine dans différentes conditions

Finalement, les micelles se sont montrées utiles en photochimie, dans l'encapsulation de molécules organiques. Elles peuvent engendrer des réactions de type Norrish II, mais également de photocycloaddition [2+2]. Cependant, leur utilisation est délicate car il faut respecter une gamme de concentration au-delà de leur CMC, et le choix des substrats trouvés dans la littérature est assez restreint. Nous allons maintenant nous intéresser aux cyclodextrines et cucurbituriles qui sont plus employés dans les réactions de photocycloaddition [2+2] encapsulées.

I. B. Cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques chiraux composés de 6 (α -CD), 7 (β -CD), 8 (γ -CD) ou plus d'unités glucopyranoses liées par des liaisons α -(1,4) (**Tableau 18**).^{132,147} Elles sont composées de groupements hydroxy secondaires à l'extérieur, et primaires à l'intérieur. Ces capsules relativement solubles dans l'eau, qui diffèrent par leur volume, forment des complexes d'inclusion avec des molécules organiques de taille adaptée.¹⁴⁸ Les CD ont été découvertes en 1891 par le chercheur français Villiers comme produit de dégradation de l'amidon¹⁴⁹ et sont aujourd'hui utilisées dans de nombreux domaines divers et variés. En effet, leur capacité à encapsuler des molécules et leur non toxicité les rendent intéressantes dans l'industrie pharmaceutique¹⁵⁰ et agroalimentaire¹⁵¹ pour rendre hydrosolubles des médicaments ou protéger des aliments lipophiles. Les CD sont également convoitées dans l'industrie agrochimique pour solubiliser des principes actifs dans l'eau.¹⁵²

¹⁴⁷ Del Valle, E. M. M. *Process Biochem.* **2004**, *39*, 1033–1046.

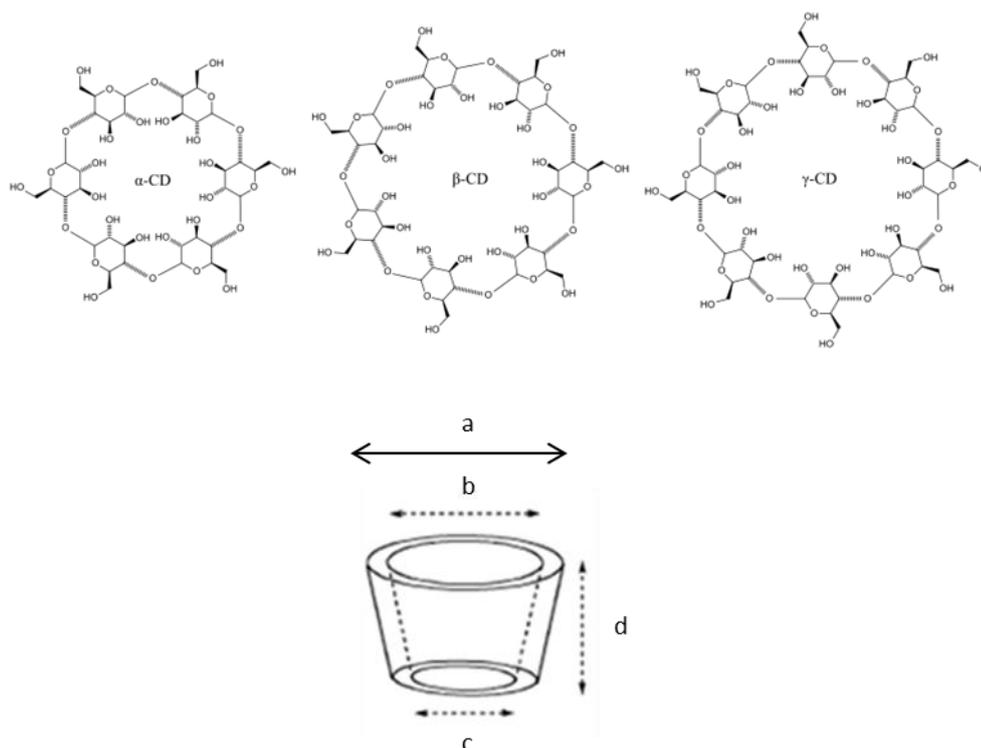
¹⁴⁸ Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1754.

¹⁴⁹ Villiers, A. *Compte Rendu* **1891**, *112*, 536–538.

¹⁵⁰ a) Arun Rasheed. *Sci. Pharm.* **2008**, *76*, 567–598. b) Loftsson, T.; Duchene, D. *Int. J. Pharm.* **2007**, *329*, 1–11.

¹⁵¹ a) Szente, L.; Szejtli, J. *Trends Food Sci. Technol.* **2004**, *15*, 137–142.

¹⁵² Lezcano, M.; Al-Soufi, W.; Novo, M.; Rodríguez-Núñez, E.; Tato, J. V. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 108–112.



Propriétés	α -CD	β -CD	γ -CD
Nombre d'unités glucopyranose	6	7	8
Masse moléculaire (g/mol)	972	1135	1297
Solubilité eau 25 °C (mg/mL)	145	18,5	232
Diamètre externe (Å) a	14,6	15,4	17,5
Diamètre cavité (Å) c - b	4,7 - 5,3	6,0 - 6,5	7,5 - 8,3
Hauteur (Å) d	7,9	7,9	7,9
Volume cavité (Å ³)	174	262	427

Tableau 18 : Représentation schématique et propriétés des α -, β - et γ -CD

En chimie organique, leur rôle de microréacteur confiné est fortement exploité pour contrôler la sélectivité des réactions.^{137b),153} Elles sont très utilisées en photochimie du fait de leur disponibilité, transparence dans l'UV, solubilité dans l'eau et capacité à contenir un large choix de molécules organiques telles que les chaînes aliphatiques, aldéhydes, cétones, alcools, esters, ou encore acides carboxyliques.^{134d),147}

¹⁵³ Reddy, G. D.; Jayasree, B.; Ramamurthy, V. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3107–3113.

La stœchiométrie du complexe d'inclusion CD - substrat joue un rôle prédominant dans les réactions de photocycloaddition.^{154,155} En encapsulant deux molécules dans un complexe 1 : 2, la CD rapproche les oléfines et favorise la cycloaddition, alors qu'elle aura tendance à les éloigner dans un ratio 1 : 1 CD - substrat. Cette stœchiométrie est généralement imposée par la taille de l'entité organique à encapsuler. En 1986, le groupe de Ramamurthy¹⁵⁶ a montré que l'irradiation du stilbène en présence d'un excès de β -CD conduisait exclusivement à l'isomérisation (*Z/E*), comme en solvant organique (**Schéma 107**).^{133c} La cavité de la β -CD étant trop petite pour accommoder plus d'une molécule de stilbène, elle forme des complexes d'inclusion 1 : 1 éloignant les molécules les unes des autres, empêchant ainsi la photocycloaddition.

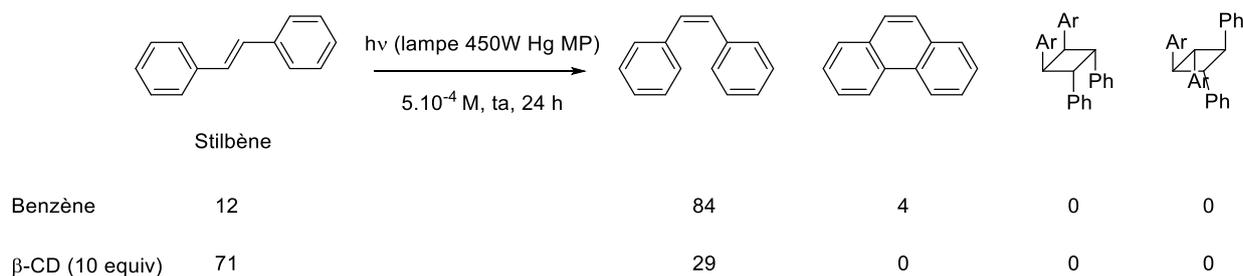
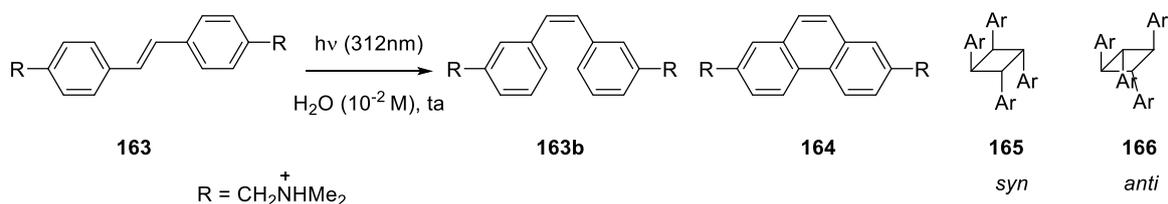


Schéma 107 : Irradiation du stilbène en solution organique, aqueuse seule et en présence de β -CD

De manière générale, les α - et β -CD forment des complexes d'inclusion 1 : 1 alors que la γ -CD, plus volumineuse, encapsule plus facilement deux molécules organiques et favorise la photocycloaddition.¹⁵⁷ Le groupe de Wenz¹⁵⁸ a montré en 1997 que l'irradiation du 4,4'-bis(diméthylammoniométhyl)stilbène (*E*) **163** (**Tableau 19**) en présence d' α - et β -CD dans un complexe d'inclusion 1 : 1 empêchait toute cycloaddition (entrées 2 et 3), alors que la γ -CD conduisait exclusivement aux dimères *syn* **165** et *anti* **166** (entrée 4). Ces derniers sont obtenus majoritairement au bout de 24 h d'irradiation, après isomérisation (*Z/E*) (entrées 4 et 5).



¹⁵⁴ Moorthy, J. N.; Venkatesan, K.; Weiss, R. G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3292-3297.

¹⁵⁵ Tanaka, T.; Sasaki, S.; Kobayashi, A. *J. Inclusion Phenom.* **1984**, *2*, 851-860.

¹⁵⁶ a) Syamala, M. S.; Devanathan, S.; Ramamurthy, V. *J. Photochem.* **1986**, *34*, 219-229. b) Syamala, M. S.; Ramamurthy, V. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3712-3715.

¹⁵⁷ a) Nakamura, A.; Inoue, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 966-972. b) Nakamura, A.; Inoue, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5338-5339. c) Tamaki, T.; Kokubu, T. *J. Incl. Phenom.* **1984**, *2*, 815-822. d) Tamaki, T.; Kokubu, T.; Ichimura, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *43*, 1485-1494.

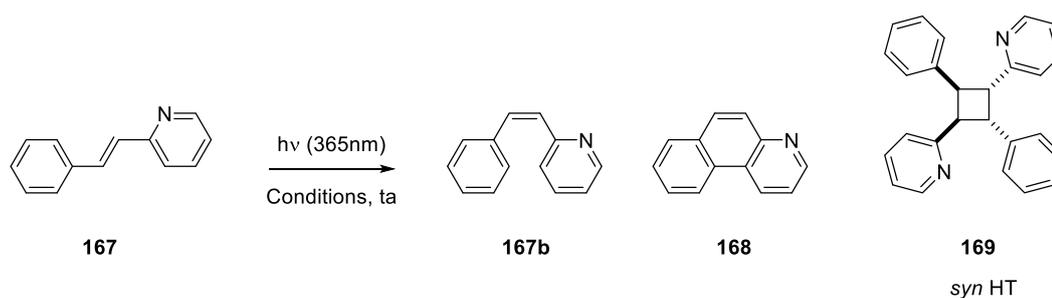
¹⁵⁸ Herrmann, W.; Wehrle, S.; Wenz, G. *Chem. Commun.* **1997**, 1709-1710.

Entrée	Cyclodextrine	Temps	163 ^a	163b ^a	164 ^a	165 ^a	166 ^a
1	Aucune	24 h	10	62	19	2	7
2	α -CD	24 h	20	60	20	0	0
3	β -CD	24 h	16	83	1	0	0
4	γ -CD	10 h	22	33	0	8	37
5	γ -CD	24 h	0	0	2	19 ^b	79 ^b

^a Proportion déterminée dans le brut réactionnel ^b Ratio inversé selon Kim^{138a)}

Tableau 19 : Irradiation d'un stilbène soluble dans l'eau dans différentes cyclodextrines

En 1999, le groupe de Srinivasan¹⁵⁹ a décrit l'irradiation du 2-styrylpyridine (*E*) **167** en présence des trois cyclodextrines au sein de complexes d'inclusion à l'état solide microcristallin (**Tableau 20**).



Entrée	Conditions	Ratio CD - substrat	167	167b	168	X ^a	169
1	MeCN ^b	-	7	93	0	0	0
2	167 solide ^b	-	80	6	2	7	5
3	Complexe α -CD - 167	1 : 1	76	16	1	1	6
4	Complexe β -CD - 167	1 : 1	74	6	15	4	1
5	Complexe γ -CD - 167	1 : 1	31	15	6	2	46
6	Complexe γ -CD - 167	1 : 2	33	7	10	0	50

^a Produit inconnu ^b Irradiation de **167** seul sans CD

Tableau 20 : Irradiation du 2-styrylpyridine *trans* dans différentes conditions

¹⁵⁹ Banu, H. S.; Lalitha, A.; Srinivasan, C.; Pitchumani, K. *Chem. Commun.* **1999**, 607–608.

Dans l'acétonitrile (entrée 1) et à l'état solide (entrée 2), la cycloaddition n'est pas ou très peu observée. **167** se transforme peu dans la petite cavité de l' α -CD (entrée 3), qui l'empêche de bouger (**Schéma 108**). La β -CD, légèrement plus volumineuse, permet après isomérisation, la cyclisation intramoléculaire du composé *cis* pour former la benzoquinoline **168** (entrée 4). La conformation de **167b** dans la β -CD rend la dimérisation entre deux molécules encapsulées difficile. En présence de γ -CD, le produit de photocycloaddition [2+2] *syn* HT **169** est obtenu majoritairement au sein d'un complexe d'inclusion 1 : 2 (entrée 6) mais aussi 1 : 1 (entrée 5). Le volume de cette cavité permet d'encapsuler soit deux molécules ce qui facilite la dimérisation, soit une seule qui après isomérisation, se réarrange dans une configuration propice à la cycloaddition intermoléculaire (**Schéma 108**).

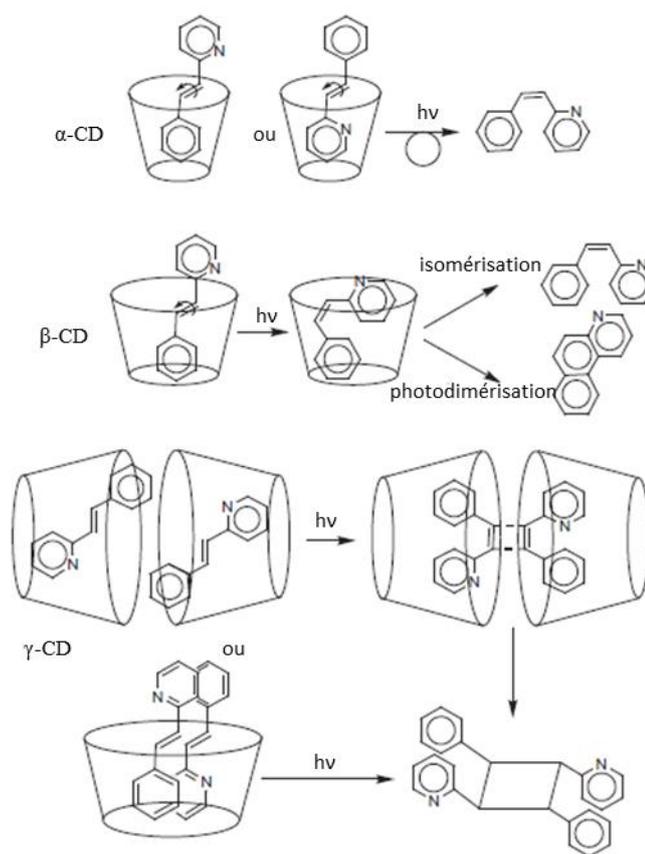


Schéma 108 : Représentation de l'encapsulation du 2-styrylpyridine dans les cyclodextrines et irradiation du complexe d'inclusion. Image issue de l'article *Chem. Commun.* **1999**, 607–608.

La γ -CD permet donc non seulement de rendre possible la cycloaddition d'oléfines, mais aussi de manière diastéréosélective. En 1999, le groupe de Hubig a étudié sélectivité de la photocycloaddition de composés stilbéniques **170** encapsulés au sein de la γ -CD dans un complexe d'inclusion 1 : 2 (**Schéma 109**).¹⁶⁰ La stoechiométrie de ce dernier a été déterminée par RMN ^1H du complexe isolé et par détermination de la masse de stilbène présent dans ce complexe. La réaction a

¹⁶⁰ Rao, K. S. S. P.; Hubig, S. M.; Moorthy, J. N.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8098–8104.

montré une faible régiosélectivité mais une grande diastéréosélectivité, avec l'obtention exclusive des dimères *syn*. Étonnamment, le stilbène (*Z*) et le trimethylstilbène (*E*) forment avec la γ -CD un complexe d'inclusion 1 : 1, qui n'aboutit qu'à l'isomérisation (*Z/E*) après irradiation. La structure de ces molécules et leur arrangement au sein de la CD ne sont pas favorables à l'inclusion d'une seconde entité et à la photocycloaddition intermoléculaire entre deux molécules encapsulées. Ceci représente une limite de l'utilisation de la γ -CD pour effectuer la réaction de cycloaddition.

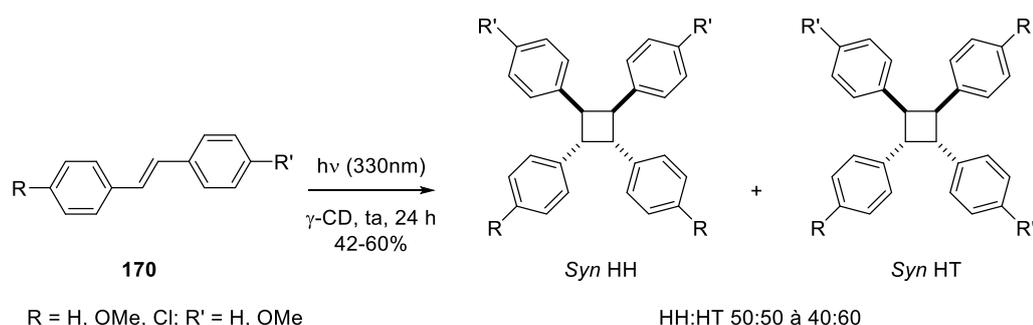
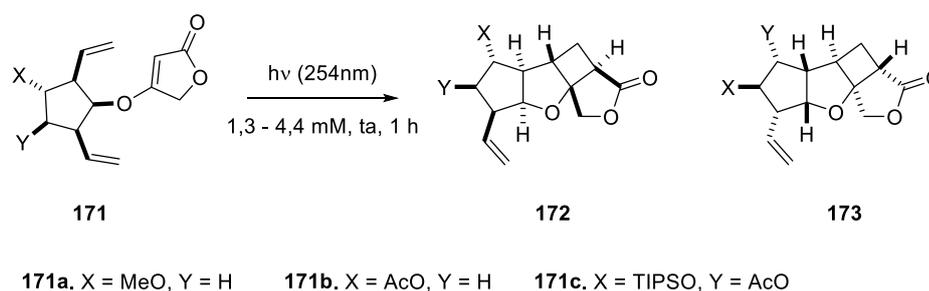


Schéma 109 : Irradiation de composés stilbéniques au sein de la γ -CD

Finalement, les réactions de photocycloaddition [2+2] encapsulées par les cyclodextrines ont été étudiées principalement sur des réactifs types tels que les coumarines ou stilbènes, et de manière intermoléculaire. Peu de réactions de cycloaddition intramoléculaire au sein de cyclodextrines ont été décrites. Les travaux de Bach et Inoue décrivent la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition [2+2] de tétronates **171**.¹⁶¹ Alors qu'en solution organique, le ratio régioisomérique (r.r.) n'excède pas 60/40, il atteint 85/15 pour **171c** (entrée 7) et 83/17 pour **171a** (entrée 4) en présence de γ -CD (**Tableau 21**). Étonnamment, les résultats sont similaires au sein des β - et γ -CD, ce qui suggère la formation d'un complexe d'inclusion 1 : 2 dans les deux CD.



¹⁶¹ Fleck, M.; Yang, C.; Wada, T.; Inoue, Y.; Bach, T. *Chem. Commun.* **2007**, 822–824.

Entrée	Substrat	CD ^a	Solvant	T (K)	Conversion (%)	r.r. 172 : 173 ^b
1	171a				100	74/26
2	171b	β	H ₂ O	298	100	45/55
3	171c				67	82/18
4	171a				100	83/17
5	171b	γ	H ₂ O	298	100	47/53
6	171c				69	82/18
7	171c	γ	H ₂ O	313	100	85/15

^a 2 equiv. de CD. ^b Ratio régioisomérique de **172** : **173** déterminé par CPG.

Tableau 21 : cycloaddition [2+2] intramoléculaire de tétronates chiraux encapsulés en CD

Pour conclure, les CD sont des capsules qui permettent d'effectuer des réactions de photocycloaddition [2+2] régio- et diastéréosélectives impossibles en solution organique. La γ -CD plus volumineuse, montre les meilleurs résultats avec la formation de complexe d'inclusion hôte - substrat 1 : 2. Cependant, le choix des molécules à encapsuler reste limité par la taille.

I. C. Cucurbituriles

Les cucurbituriles (CBs) sont des cavités macromoléculaires achirales de dimensions similaires à celles des cyclodextrines.^{132,133c),134d),162} Ils ont été nommés ainsi par Mock en 1981¹⁶³ du fait de leur ressemblance à la famille des Cucurbitacées. Les CBs sont composés d'un enchaînement de glycolurils attachés par deux ponts méthylènes (**Figure 51**). Basé sur le nombre n de motifs glycolurils, les CBS seront notés cucurbit[n]uril (CB[n], n = 5 - 10).

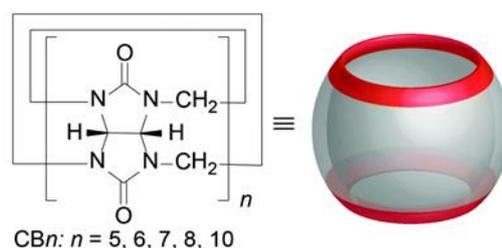
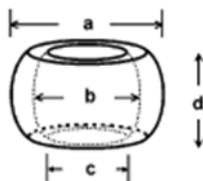


Figure 51 : Représentation schématique des cucurbituriles

¹⁶² Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844–4870.

¹⁶³ Freeman, W. A.; Mock, W. L.; Shih, N. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367–7368.

De la même manière que les CD, les CBs diffèrent par leur volume, et peuvent encapsuler des molécules organiques en fonction de leur taille. Les CB[6], CB[7] et CB[8] sont similaires aux α , β , et γ -CD (**Tableau 22**).^{162,164}



Propriétés	CB[6]	CB[7]	CB[8]
Nombre d'unités glycolurils	6	7	8
Masse moléculaire (g/mol)	997	1163	1329
Solubilité eau 25 °C (mg/mL)	< 0,18	< 35,0	< 0,15
Diamètre externe (Å) a	14,4	16,0	17,5
Diamètre cavité (Å) c - b	3,9 - 5,8	5,4 - 7,3	6,9 - 8,8
Hauteur (Å) d	9,1	9,1	9,1
Volume cavité (Å ³)	164	279	479

Tableau 22 : Propriétés physiques des CBs. Image issue de l'article *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621–630.

L'inconvénient majeur des CBs est leur faible solubilité dans l'eau, excepté pour CB[7] qui a une solubilité de 20 - 30 mg/mL, similaire à celle de la β -CD (**Tableau 18**). Les autres CBs sont solubles uniquement dans les solutions aqueuses fortement acides ou contenant des sels de métaux, se coordonnant probablement sur les atomes d'oxygène des groupements carbonyles.¹⁶⁵ Cette faible solubilité a freiné l'utilisation des CBs pour l'encapsulation et a poussé certains chercheurs à les modifier pour les rendre solubles dans l'eau et dans certains solvants polaires.^{164,166}

Tout comme les CD, la cavité interne des CBs est hydrophobe et sa membrane externe, composée de groupements carbonyles, est hydrophile. Les CBs forment des complexes très stables avec les cations aryle et alkylammonium.^{134b),167} La première synthèse a été rapportée par le groupe de Behrend en 1905 et consiste en la condensation du glycoluril avec du formaldéhyde catalysée par

¹⁶⁴ Kim, K.; Selvapalam, N.; Oh, D. H. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2004**, *50*, 31–36.

¹⁶⁵ Jeon, Y.-M.; Kim, J.; Whang, D.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9790–9791.

¹⁶⁶ a) Zhao, J.; Kim, H.-J.; Oh, J.; Kim, S.-Y.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4233–4235. b) Isobe, H.; Sato, S.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1287–1289.

¹⁶⁷ Cintas, P. *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, *17*, 205–220.

l'acide sulfurique.¹⁶⁸ Depuis, la purification de chaque CB a été un véritable challenge pour les chimistes, consistant en une succession de recristallisations dans des milieux acides plus ou moins concentrés.¹⁶⁹ Le meilleur rendement pour le CB[8], de 12%, a été obtenu par le groupe de Day^{169b)} après quatre recristallisations successives (**Schéma 110**).

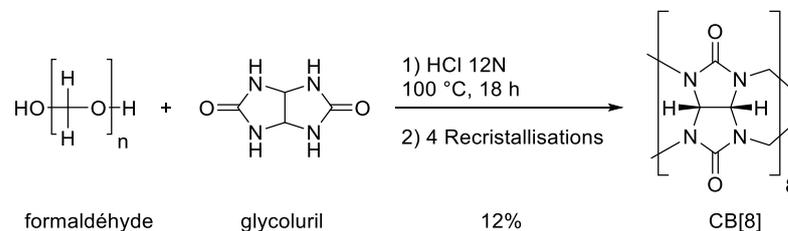


Schéma 110 : Synthèse optimisée du CB[8]

Les CBs ont été largement employés en tant que cavité confinée pour contrôler les réactions de photodimérisation sur des stilbènes cationiques.^{134b),138a),169a),170} Du fait de sa petite taille similaire à celle de la β -CD, le CB[7] forme généralement des complexes d'inclusion 1 : 1 favorisant l'isomérisation^{138b),171} par rapport à la cycloaddition.^{170b)} A l'inverse, le CB[8] plus volumineux va incorporer deux molécules de substrats et permettre d'effectuer les réactions de photocycloaddition [2+2] régio- et diastéréosélectives.^{138a),b),172} Grâce à ses groupements carbonyles riches en électrons, il va pouvoir fixer facilement des cations aryliques et catalyser la cycloaddition plus rapidement et sélectivement que la γ -CD.^{170b)}

En 2001, le groupe de Kim a étudié la photocycloaddition du diaminostilbène (*E*) protoné **174** en solution aqueuse au sein d'un complexe d'inclusion 1 : 2 avec le CB[8] (**Schéma 111**).^{138a)} La stoechiométrie du complexe d'inclusion a été déterminée par RMN ¹H. Le composé cyclobutanique *syn* **175** est obtenu dans un ratio diastéréomérique supérieur à 95/5 par rapport au produit *anti* **176**.

¹⁶⁸ Behrend, R.; Meyer, E.; Rusche, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 339, 1–37.

¹⁶⁹ a) Kim, J.; Jung, I.-S.; Kim, S.-Y.; Lee, E.; Kang, J.-K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 540–541. b) Day, A.; Arnold, A. P.; Blanch, R. J.; Snushall, B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8094–8100.

¹⁷⁰ a) Choi, S.; Park, S. H.; Ziganshina, A. Y.; Ko, Y. H.; Lee, J. W.; Kim, K. *Chem. Commun.* **2003**, 2176–2177. b) Maddipatla, M. V. S. N.; Kaanumalle, L. S.; Natarajan, A.; Pattabiraman, M.; Ramamurthy, V. *Langmuir* **2007**, 23, 7545–7554. c) Kaliappan, R.; Maddipatla, M. V. S. N.; Kaanumalle, L. S.; Ramamurthy, V. *Photochem Photobiol Sci* **2007**, 6, 737–740.

¹⁷¹ Mock, W. L.; Irra, T. A.; Wepsiec, J. P.; Manimaran, T. L. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3619–3620.

¹⁷² a) Pattabiraman, M.; Natarajan, A.; Kaliappan, R.; Mague, J. T.; Ramamurthy, V. *Chem. Commun.* **2005**, 4542–4544. b) Nakamura, A.; Irie, H.; Hara, S.; Sugawara, M.; Yamada, S. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, 10, 1496–1500.

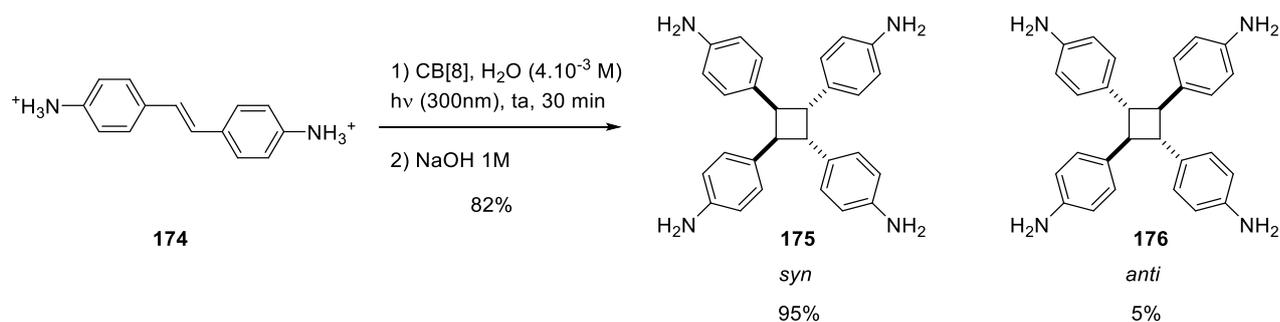


Schéma 111 : Photocycloaddition du diaminostilbène (*E*) **174** protoné en présence de CB[8]

L'utilisation de CB[8] permet une cycloaddition rapide (30 min) avec une grande stéréosélectivité (ratio *syn-anti* > 95/5), plus efficace que la formation lente (72 h) et une stéréosélectivité modérée (ratio *syn/anti* 4 : 1) des dimères de stilbènes obtenus en présence de γ -CD.¹⁵⁸ Des calculs AM1 sur les complexes d'inclusion CB[8] - **174** de ratio 1 : 2 ont montré que la cycloaddition était favorisée pour une conformation de type *cis* **175'** plutôt que *trans* **176'** du fait de la proximité des doubles liaisons C=C parallèles (**Figure 52**).

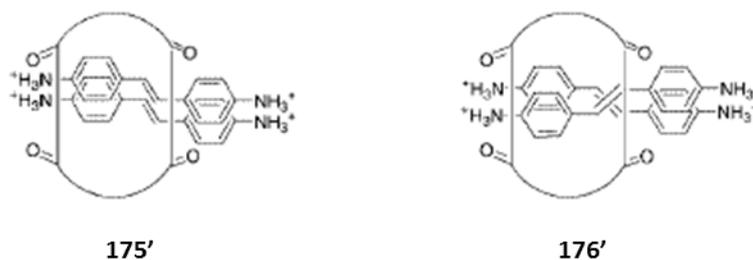


Figure 52 : Calculs AM1 des complexes d'inclusion CB[8] - **175** de ratio 1 : 2 *cis* (**175'**) ou *trans* (**176'**). Image issue de l'article *Chem. Commun.* **2001**, 1938–1939.

En 2007, le groupe de Ramamurthy a travaillé sur le contrôle de la diastéréosélectivité des réactions de photodimérisation de sels stilbazolium par encapsulation dans le CB[8].^{170b)} La photocycloaddition de **177** peut former quatre dimères différents : *syn* HH, *anti* HT, *syn* HT et *anti* HH (**Schéma 112**). Celle-ci s'est montrée diastéréosélective car seuls les composés *syn* ont été obtenus, et régiosélective car le composé *syn* HT est majoritaire par rapport au *syn* HH.

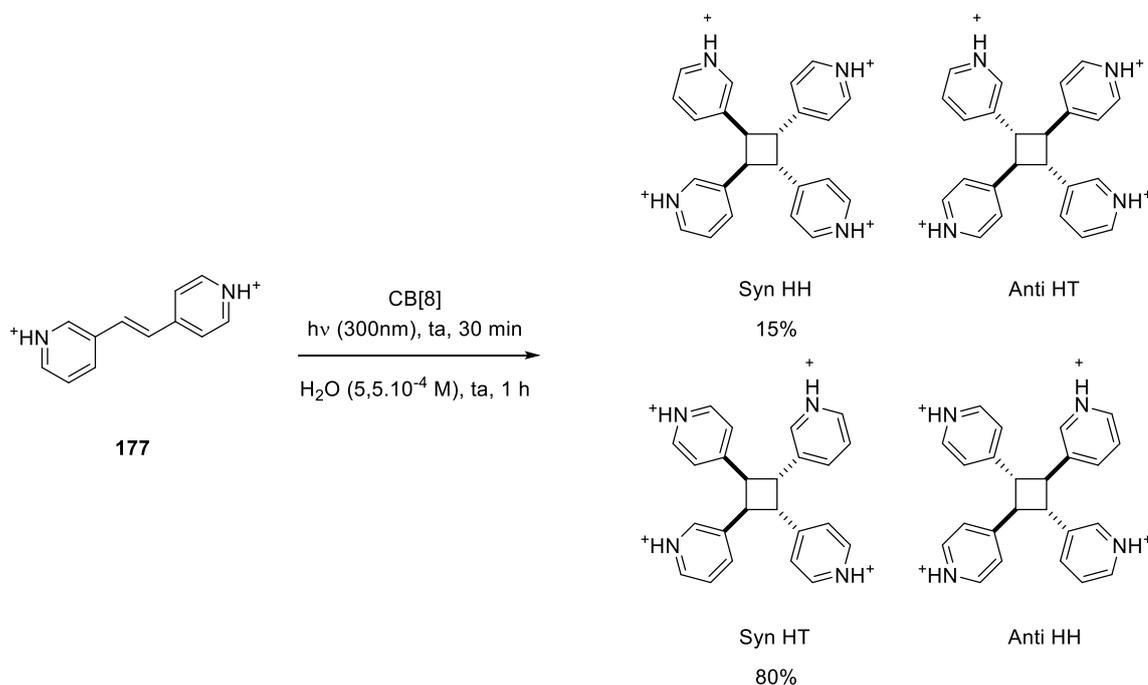
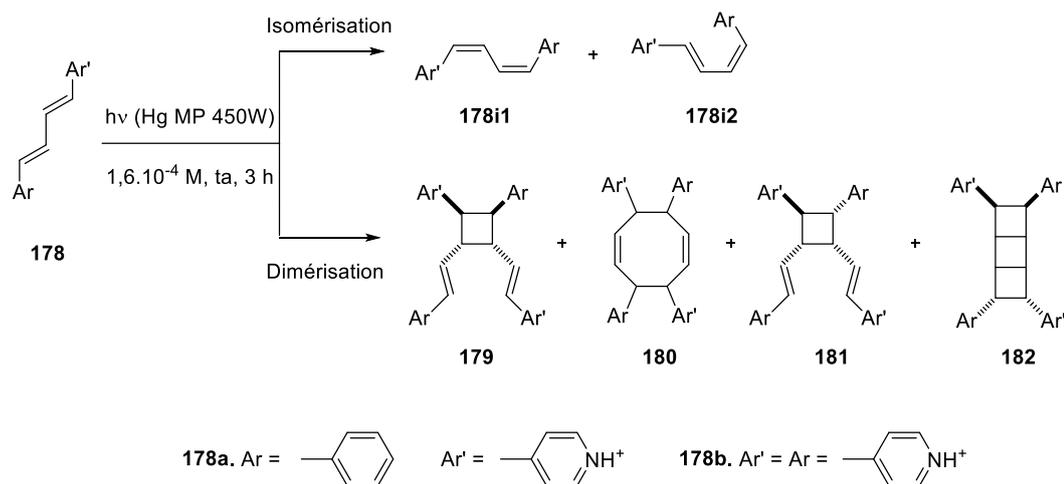


Schéma 112 : Irradiation de l'azastilbène non symétrique **177** en présence de CB[8]

Pour connaître la force de la capsule CB[8], Ramamurthy a travaillé en 2012 sur la photocycloaddition de pyridyles butadiènes **178** (**Tableau 23**).^{138b)} L'encapsulation de diènes est très challenging du fait de leur taille ainsi que la présence de plusieurs sites réactionnels pouvant former une multitude de dimères. Dans l'eau ou en présence de CB[7], l'isomérisation de **178** a lieu exclusivement. Cependant, la photodimérisation est majoritaire au sein de CB[8] (entrées 3 et 6).



Entrée	Substrat	Milieu	178i (%) ^a	179 + 180 (%) ^a	181 (%) ^a	182 (%) ^a
1	178a	H ₂ O	91	3	0	6
2	178a	CB[7]	97	1	0	2
3	178a	CB[8]	12	28	0	60
4	178b	H ₂ O	94	3	3	0
5	178b	CB[7]	100	0	0	0
6	178b	CB[8]	18	42	40	0

^a Ratios déterminés par RMN ¹H dans le brut réactionnel

Tableau 23 : Photocycloaddition régiosélective de pyridyles butadiènes en présence de CB[8]

De manière intéressante, Ramamurthy arrive à former le [3]-ladderane **182** grâce à cette technique d'encapsulation dans le CB[8]. Cependant ce dernier n'est obtenu que sur le diène monocationique **178a** et n'est pas observé à partir du dicationique **178b** (entrées 3 et 6). Selon les auteurs, les composés **179** et **182** proviendraient de complexes d'inclusion 1 : 2 et 2 : 2 respectivement (**Figure 53**). Lors de l'irradiation de **178b**, la grande répulsion électronique entre les cations pyridinium empêcherait l'obtention du ladderane **182**. Toutefois, l'interaction cation-dipôle entre deux groupements pyridinium et le CB[8] permettrait la photodimérisation et l'obtention de **179**.

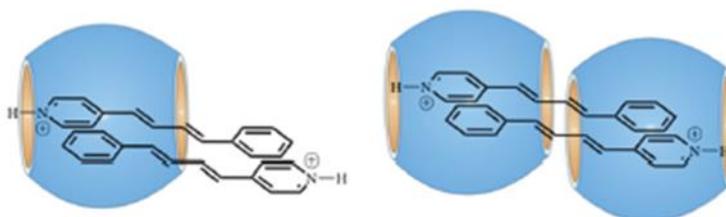
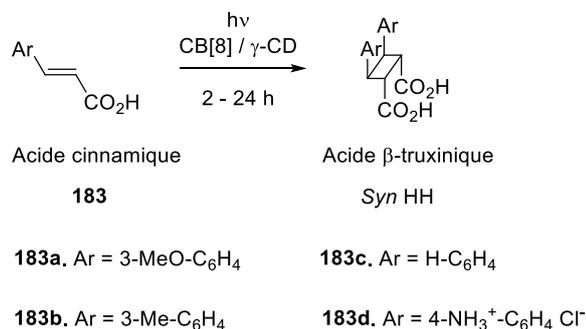


Figure 53 : Complexe d'inclusion hôte - substrat 1 : 2 et 2 : 2 permettant la formation de **179** et **182** respectivement. Image issue de l'article *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9219-9222.

Comme nous venons de voir avec ces différents travaux, le CB[8] est une capsule très intéressante permettant la photocycloaddition [2+2] de nombreuses oléfines, y compris de diènes pour former un [3]-ladderane. Cependant, du fait de sa faible solubilité dans l'eau, le type de molécule qu'il peut encapsuler est restreint. Tous les substrats répertoriés jusqu'ici possèdent au moins une entité cationique qui permet de se lier fortement au CB[8]. En 2005, Ramamurthy a rapporté la première encapsulation d'une molécule neutre dans un CB[8], l'acide cinnamique *trans* **183** (**Tableau 24**).¹⁷³

¹⁷³ Pattabiraman, M.; Natarajan, A.; Kaanumalle, L. S.; Ramamurthy, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 529–532.

L'encapsulation au sein du CB[8] ou de la γ -CD conduit sélectivement à l'acide β -truxinique *syn* HH après irradiation du complexe d'inclusion à l'état solide ou en solution.



Entrée	Substrat	Milieu	Hôte - substrat	Syn HH (%) ^a	Cis (%) ^a
1	183a	CB[8] solution	1 : 2	72	28
2		γ -CD solide	1 : 2	96	4
3		CB[8] solution	1 : 2	83	17
4	183b	CB[8] solide	1 : 1	45	55
5		γ -CD solide	1 : 2	99	1
6	183c	CB[8] solution	1 : 2	54	46
7		γ -CD solide	1 : 2	99	1
8	183d	CB[8] solution	1 : 2	88	12

^a Ratio déterminé par RMN ¹H dans le brut réactionnel

Tableau 24 : Irradiation de dérivés de l'acide cinnamique *trans* en présence de CB[8] ou γ -CD

Ces résultats témoignent néanmoins la difficulté que montre CB[8] pour encapsuler des molécules neutres. En solution, la photocycloaddition est toujours en compétition avec l'isomérisation (entrées 1, 3 et 6) et n'est jamais exclusive. Elle devient très majoritaire en présence d'une molécule cationique (entrée 8). De plus, à l'état solide, le CB[8] n'arrive pas à accommoder plus d'une molécule de substrat (entrée 4), ce qui entraîne un mauvais rendement de cycloaddition, contrairement à la γ -CD (entrées 2, 5 et 7).

Plus récemment, le groupe de Sivaguru a réussi à encapsuler et à photodimériser des coumarines neutres au sein du CB[8] dans un complexe 1 : 2 déterminé par RMN ^1H et absorption UV, pour donner différents dimères majoritairement *syn*, de façon régiosélective.¹⁷⁴

En version intramoléculaire, le groupe de Wu a décrit la photocycloaddition [2+2] d'un bis-naphtalène relié par une liaison polyéthylène glycol **184_n** en présence de CB[8] (**Schéma 113**).¹⁷⁵

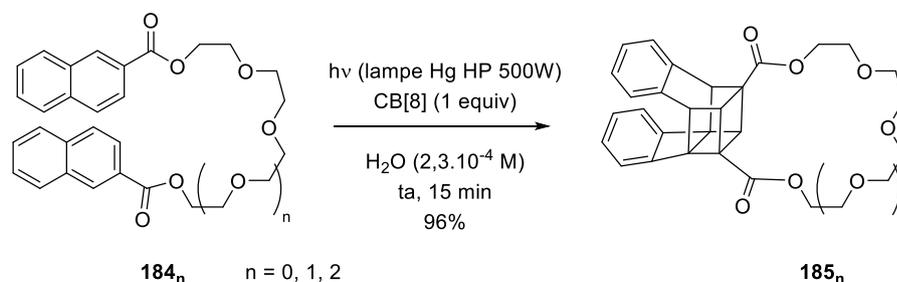
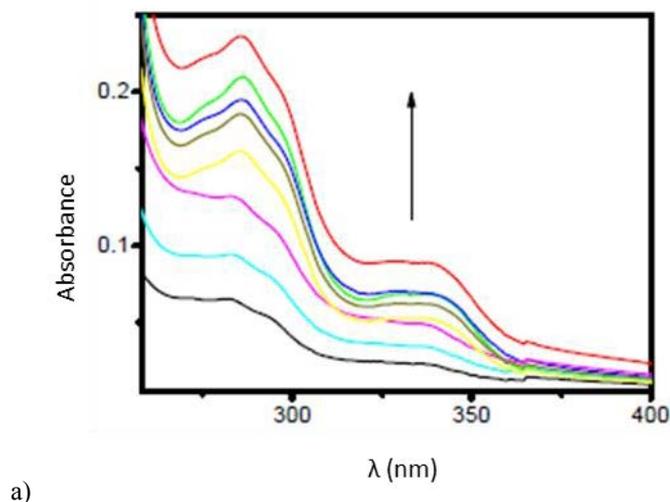


Schéma 113 : Photocycloaddition [2+2] intramoléculaire d'un bis-naphtalène en présence de CB[8]

Le composé insoluble dans l'eau forme un complexe d'inclusion 1 : 1 avec le CB[8] déterminé par absorption UV, fluorescence et RMN ^1H . Un effet hyperchrome du spectre d'absorption UV de **184₀** est perçu en ajoutant CB[8], et la RMN ^1H dans D_2O montre une incorporation du substrat dans la cavité (**Figure 54**).



¹⁷⁴ a) Barooah, N.; Pemberton, B. C.; Sivaguru, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3339–3342. b) Pemberton, B. C.; Barooah, N.; Srivatsava, D. K.; Sivaguru, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 225–227. c) Pemberton, B. C.; Singh, R. K.; Johnson, A. C.; Jockusch, S.; Da Silva, J. P.; Ugrinov, A.; Turro, N. J.; Srivastava, D. K.; Sivaguru, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6323–6325. d) Pemberton, B. C.; Raghunathan, R.; Volla, S.; Sivaguru, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12178–12190.

¹⁷⁵ Wu, X.-L.; Luo, L.; Lei, L.; Liao, G.-H.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 491–494.

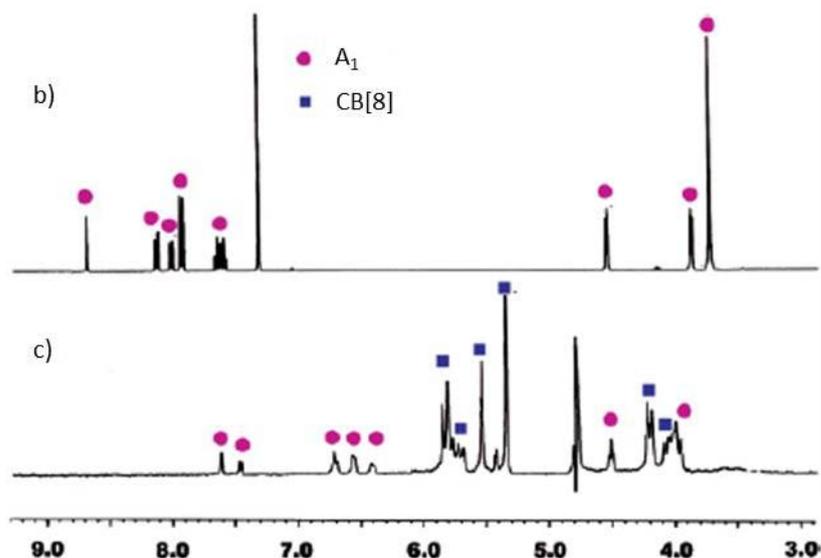


Figure 54 : a) Spectre d'absorption UV de **184₀** dans l'eau en présence de CB[8] à différentes concentrations (du bas vers le haut : 0,08 ; 0,21 ; 0,34 ; 0,63 ; 0,92 ; 1,26 ; 1,47 ; 1,68 equiv) b) RMN ¹H de **184₁** dans CDCl₃ c) RMN ¹H de CB[8]. Image issue de l'article *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 491-494.

Nous venons de voir que l'encapsulation en CD et CBs permet d'effectuer des réactions de photocycloaddition [2+2] régio- et diastérosélectives. Le CB[8] donne une meilleure sélectivité que la γ -CD et fixe plus efficacement les substrats dans sa cavité comme le prouve la formation d'un [3]-ladderane. Cependant, sa tolérance vis-à-vis des molécules est limitée puisqu'il n'accepte principalement que des cations. A l'inverse, la γ -CD encapsule facilement les entités neutres mais sa restriction porte plutôt sur la taille de celles-ci. Ces deux capsules permettent d'obtenir majoritairement les dimères de configuration *syn*, ce que nous recherchons pour nos systèmes. L'utilisation de l'encapsulation pour effectuer des réactions de photocycloaddition [2+2] intramoléculaires est néanmoins un domaine exploratoire car très peu décrit.

II. Résultats

II. A. Micelles

Dans un premier temps, l'encapsulation a été menée sur le système triène sulfure ester **125** dans une solution aqueuse micellaire de dodécylsulfate de sodium SDS à sa CMC de 8.2 mM. Cette réaction n'a cependant montré aucune conversion après 2 à 24 h d'irradiation à 350 nm et seul le réactif de départ a été récupéré (**Schéma 114**).

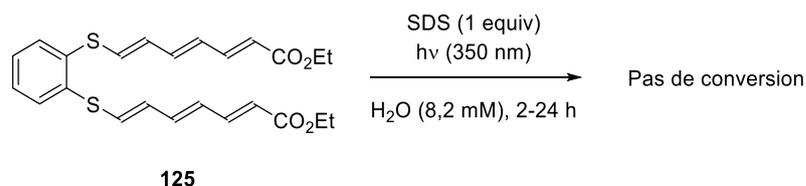


Schéma 114 : Irradiation du système triène sulfure ester en solution aqueuse micellaire de SDS

L'absence de réactivité peut être due soit à une mauvaise incorporation du substrat hydrophobe trop volumineux dans la cavité micellaire, soit à l'encapsulation des deux chaînes polyéniques dans des micelles différentes. Pour éviter ce problème, nous avons modifié l'extrémité des polyènes en groupement carboxylates hydrophiles. Ainsi, l'irradiation de **138** dans une solution aqueuse micellaire de SDS conduit à la photocycloaddition [2+2] et les deux produits cyclobutaniques **sym A-138** et **nonsym A-138** sont obtenus avec une proportion de 63% et 37% respectivement (**Schéma 115**). Ces résultats sont cependant identiques à l'irradiation directe en solution aqueuse non micellaire de **138** donc il est impossible de conclure sur le rôle des micelles.

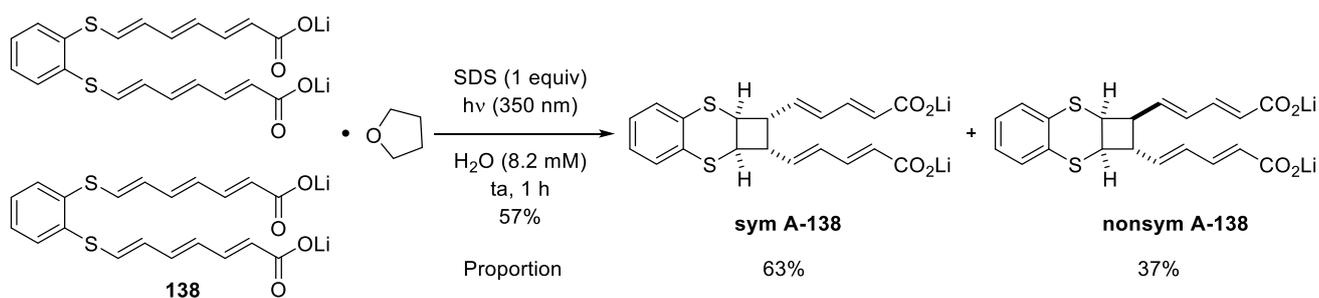


Schéma 115 : Irradiation du triène sulfure carboxylate en solution aqueuse micellaire de SDS

Le composé **138** a par la suite été étudié comme surfactant lui-même car il possède un corps hydrophobe avec le phényle et la chaîne polyénique ainsi qu'une tête hydrophile avec les carboxylates (**Figure 55**).

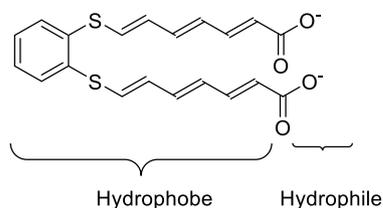


Figure 55 : Caractéristiques de surfactant du triène sulfure carboxylate **138**

La stratégie consistait à rapprocher les chaînes polyéniques de chaque molécule de triène sulfure carboxylate par formation de micelles, puis de fermer le [5]-ladderane par irradiation de celles-ci (**Figure 56**).

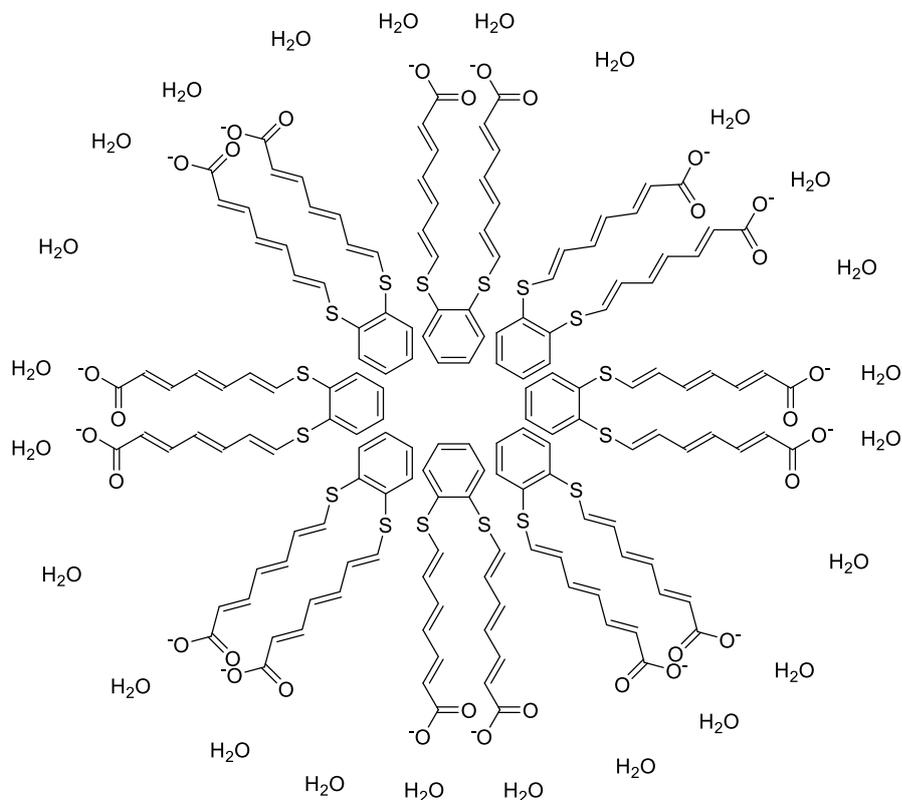


Figure 56 : micelle souhaitée des molécules de triène sulfure carboxylate **138**

Dans un premier temps, des tests de tensions de surface en fonction de la concentration ont validé les propriétés de surfactant de ce composé. Ces expériences ont été effectuées en collaboration avec le Dr. Véronique Peyre du laboratoire Phenix, UMR 8234, à l'UPMC. Ensuite, la CMC indiquant la concentration à partir de laquelle le dicarboxylate forme des micelles, a été déterminée de 0,3 M. Cette valeur est très élevée pour un tensioactif (SDS $8,2 \cdot 10^{-3}$ M, CTAB 10^{-3} M) et pose des problèmes de solubilité. Le composé dicarboxylate est peu soluble dans l'eau dans sa CMC et son irradiation n'a donné aucune conversion (**Schéma 116**).

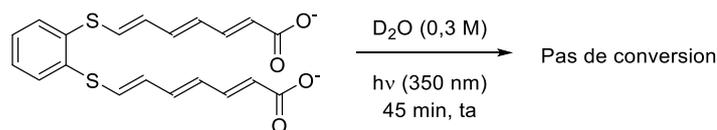


Schéma 116 : Irradiation d'une solution micellaire de triène sulfure carboxylate

II. B. Cyclodextrines

Ensuite, la réaction de photocycloaddition [2+2] par encapsulation de nos molécules neutres a été testée au sein de CD. Dans un premier temps, le plus petit système synthétisé monoène sulfure a été étudié car sa taille devrait permettre une encapsulation quasi complète avec la formation d'un complexe d'inclusion 1 : 1 (**Figure 57**).

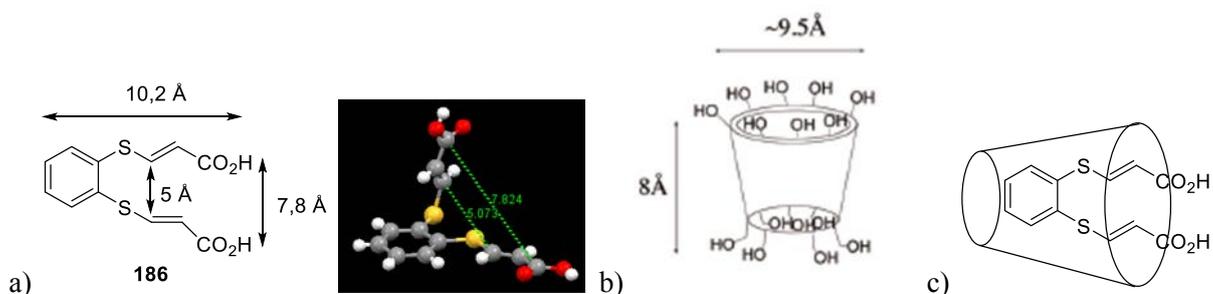
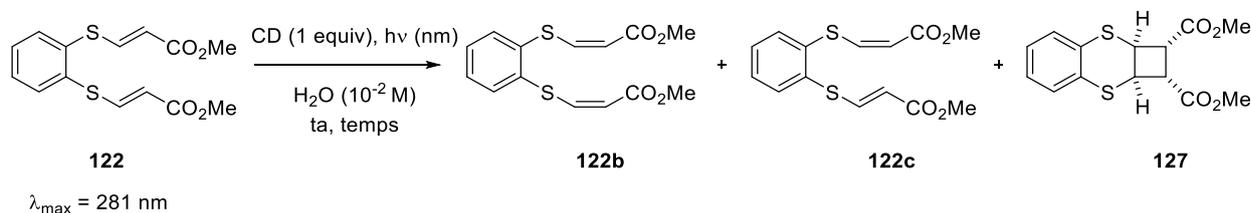


Figure 57 : a) Taille du cristal de monoène sulfure acide **186** b) Taille de la γ -CD. Image issue de l'article *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 817–829. c) Encapsulation attendu du monoène sulfure acide dans la γ -CD

La photocycloaddition du monoène sulfure ester **122** a été menée en solution aqueuse seule ou en présence de CD (**Tableau 25**). Après 24 h d'irradiation, la β -CD se montre plus efficace que la γ -CD car le composé cyclobutanique *syn-trans-syn* **127** est obtenu avec une proportion de 58% contre 35% (entrées 1 et 2). Une grande diastéréosélectivité est obtenue en présence en β -CD pendant 93 h d'irradiation avec l'obtention exclusive du produit cyclique *syn-trans-syn* **127** (entrée 3). En solution aqueuse seule ou en présence d' α -CD, l'isomérisation est majoritaire par rapport à la cyclisation (entrées 4 et 5) ce qui prouve l'intérêt de l'utilisation de la β -CD. Cependant, la conversion totale en produit **127** dépend de la quantité de matière du réactif de départ (entrées 6 et 7) et du temps d'irradiation (entrée 8). Du fait de ces derniers résultats, cette réaction sera étudiée en photochimie de flux dans la partie suivante.



Entrée	m (g)	Conditions	λ (nm)	Temps	122 (%) ^a	122b (%) ^a	122c (%) ^a	127 (%) ^a
1	0,050	γ -CD	300	24 h	17	9	39	35
2	0,050	β -CD	300	24 h	11	12	19	58
3	0,023	β -CD	300	93 h	0	0	0	100
4	0,022	α -CD	300	93 h	21	17	31	32
5	0,023	H ₂ O seul	300	93 h	35	15	30	20
6	0,045	β -CD	300	93 h	20	0	0	80
7	0,102	β -CD	300	93 h	13	11	36	40
8	0,042	β -CD	300	7 j	0	0	0	100

^a Proportion déterminée par RMN ¹H dans le brut réactionnel

Tableau 25 : Irradiation du monoène sulfure ester en cavité cyclodextrine

L'étude du complexe d'inclusion **122** - β -CD a été menée par absorption UV et RMN ¹H. Alors que le suivi UV de **122** montre un effet hyperchrome lors de l'ajout de la β -CD (**Figure 58**) témoignant d'une complexation, de façon similaire aux travaux de Wu (**Figure 54**),¹⁷⁵ la RMN de ce complexe dans D₂O ne montre pas la présence de **122**. Il serait intéressant par la suite d'approfondir ces études de complexation par des mesures de masses sur le complexe isolé pour déterminer correctement le degré d'encapsulation du substrat dans la cavité.

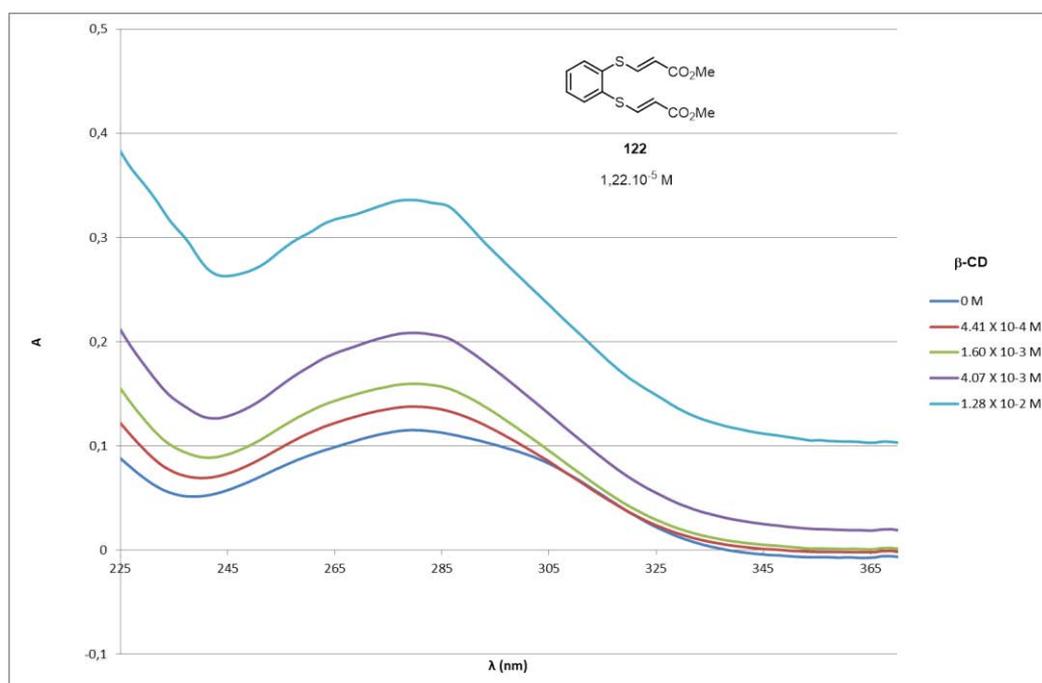
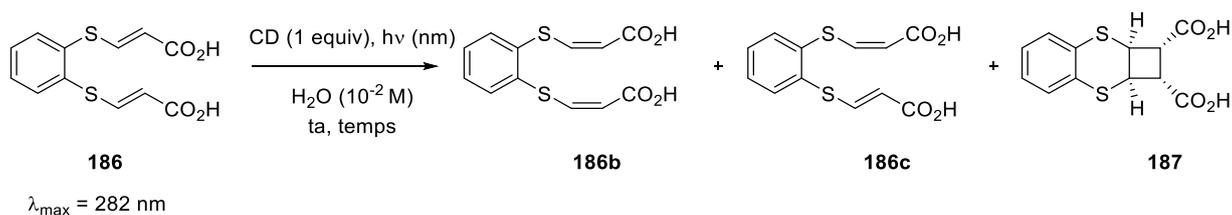


Figure 58 : Spectre d'absorption UV de 122 dans l'eau en présence de β -CD à différentes concentrations

Parallèlement, la même étude a été effectuée sur le composé acide **186** (**Tableau 26**). Dans ce cas, la RMN du complexe d'inclusion montre la cavité ainsi que le substrat. Les résultats ont été encourageants puisque le produit cyclobutanique *syn-trans-syn* **187** est obtenu exclusivement en utilisant la γ ou la β -CD (entrées 2 et 3). De la même manière que le système ester, lorsque la quantité de substrat augmente, le composé cyclique **187** n'est plus obtenu exclusivement (entrées 3 et 4) et l'isomérisation est majoritaire en solution aqueuse seule (entrée 5).



Entrée	m (g)	Conditions	λ (nm)	Temps	186 (%) ^a	186b (%) ^a	186c (%) ^a	187 (%) ^a
1	0,016	γ -CD	300	24 h	0	0	0	100
2	0,032	β -CD	300	24 h	0	0	0	100
3	0,026	γ -CD	300	24 h	0	0	0	100
4	0,058	γ -CD	300	24 h	30	0	0	70
5	0,032	H ₂ O seul	300	24 h	35	0	53	12

^a Proportion dans le brut réactionnel

Tableau 26 : Irradiation du monoène sulfure acide en cavité cyclodextrine

La configuration *syn-trans-syn* du composé cyclobutanique **187** a été confirmée par analyse de diffraction RX dans lequel deux molécules sont liées à un atome de sodium provenant de la préparation de **187** par saponification (**Schéma 117**).

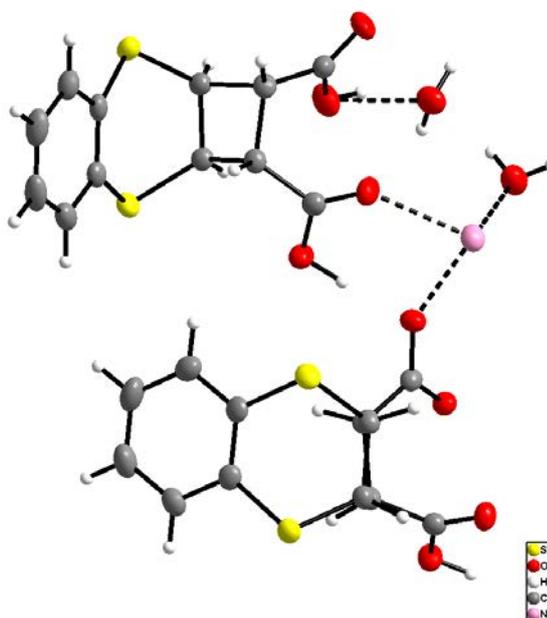
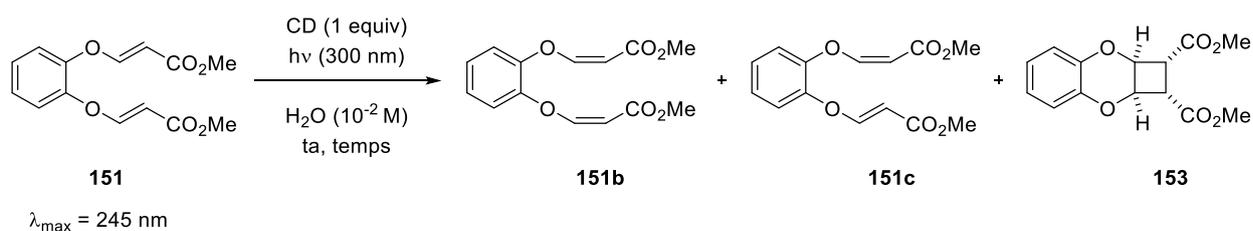


Schéma 117 : Structure RX du composé cyclobutanique sulfure acide *syn-trans-syn* **187**

La plateforme catéchol a montré sensiblement les mêmes résultats (**Tableau 27**). L'utilisation de la β -CD permet une totale diastéréosélectivité de la cycloaddition avec l'obtention exclusive du composé *syn-trans-syn* **153** seulement sur petite échelle (entrées 1 et 2) et la présence de capsule s'est avérée être indispensable pour observer la cyclisation (entrée 3).



Entrée	m (g)	Conditions	Temps	151 (%) ^a	151b (%) ^a	151c (%) ^a	153 (%) ^a
1	0,022	β -CD	93 h	0	0	0	100
2	0,047	β -CD	24 h	20	2	8	70
3	0,032	H ₂ O seul	24 h	45	15	40	0

^a Proportion dans le brut réactionnel

Tableau 27 : Irradiation du monoène catéchol ester en cavité cyclodextrine

L'encapsulation a ensuite été testée sur le système monoène sulfure aldéhyde **122-ald** mais de manière surprenante, seule l'isomérisation (*Z/E*) a été observée (**Schéma 118**).

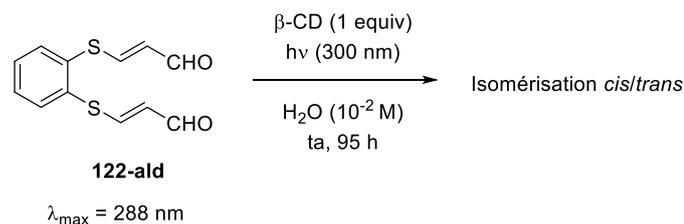


Schéma 118 : Irradiation du monoène sulfure aldéhyde **122-ald** en présence de β-CD

Après la réussite de l'encapsulation de nos systèmes monoènes, les diènes ont été étudiés dans le but de former les [3]-ladderanes correspondants. D'après la taille du cristal de **124**, comparée à celle de la γ-CD, la cavité pourrait encapsuler soit la plateforme phényle sulfure ainsi que la première double liaison C=C (**Figure 59**, b) soit les extrémités des chaînes polyéniques d'une ou plusieurs molécules de substrat (**Figure 59**, c). Le premier cas induirait une simple ou double cycloaddition alors que le deuxième empêcherait toute cyclisation.

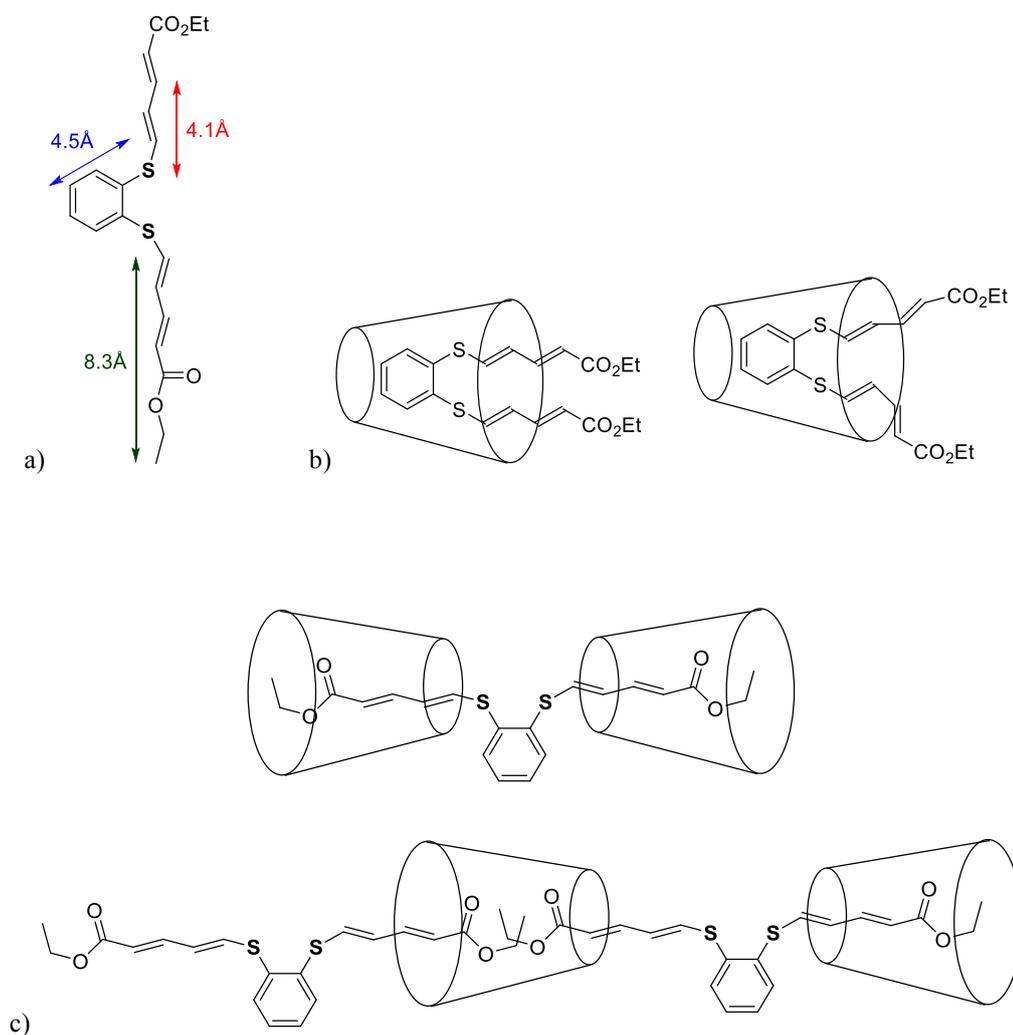
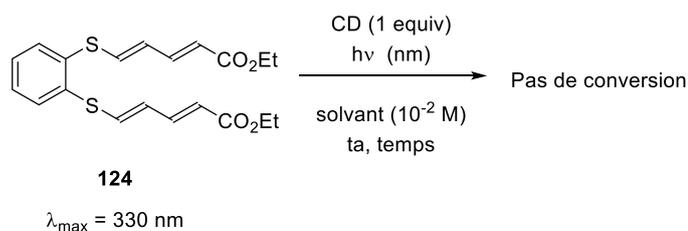


Figure 59 : a) Taille du cristal diène sulfure ester b) c) Arrangements possibles lors de l'encapsulation de la plateforme phényle sulfure

Les résultats expérimentaux n'ont montré aucune conversion du diène sulfure ester **124** par irradiation à 300 ou 350 nm dans une cavité β ou γ -CD malgré différentes conditions testées (**Tableau 28**). Cela suggère que le réactif ne s'incorpore pas dans la CD ou que celle-ci se fixe aux extrémités de chaîne.



Entrée	m (g)	Solvant	Conditions	λ (nm)	Temps
1	0,028	H ₂ O	γ -CD	16X350 nm	93 h
2	0,024	H ₂ O	β -CD	16X300 nm	93 h
3	0,025	H ₂ O	γ -CD	16X300 nm	93 h

Tableau 28 : Irradiation du diène sulfure ester **124** en cavité CD

Parallèlement, cette même réaction a été étudiée sur le diène sulfure acide **124-ac** pour connaître l'influence de la polarité du groupement en extrémité de chaîne sur l'encapsulation, mais seule l'isomérisation (*Z/E*) a été observée, sans trace de produit de cyclisation. L'entité acide n'a donc pas permis une meilleure encapsulation du système dans la CD. Sans surprise, la réactivité des triènes sulfures ester **125** et acide **125-ac** a été identique à celles des diènes et aucune photocycloaddition n'a été observée.

L'encapsulation a également été testée sur les systèmes sulfure et sulfone monosubstitués dans le but de former un complexe 1 : 2 avec les CD pour favoriser la cycloaddition intermoléculaire.^{158,159,160} Étonnamment, l'irradiation du monoène thiophénol ester **158** en présence de β ou γ -CD n'aboutit qu'à l'isomérisation (*Z/E*) après 24 h avec des traces de composé cyclobutanique (**Schéma 119**).

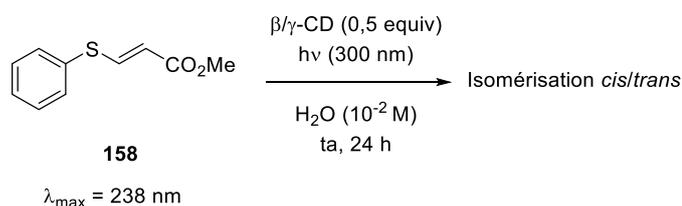
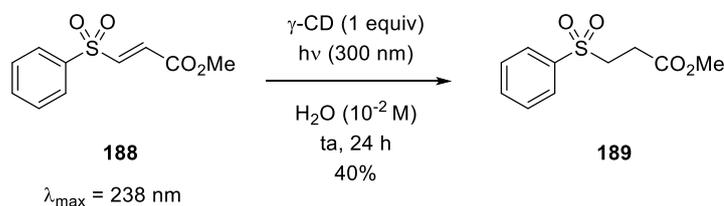
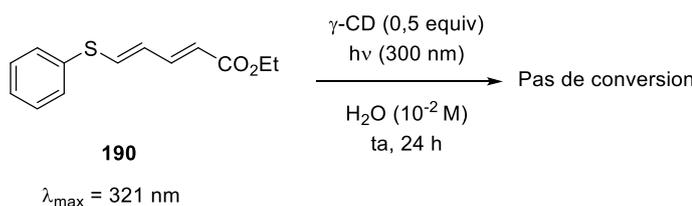


Schéma 119 : Irradiation du monoène thiophénol ester en cavité CD

De manière intéressante, cette irradiation sur le composé sulfone **188** aboutit à la réduction de la double liaison pour donner le composé alkyle ester **189** avec un rendement de 40% (**Schéma 120**).

**Schéma 120** : Irradiation du monoène thiophénol sulfone ester en présence de γ -CD

La γ -CD catalyserait la réaction d'hydrogénation du substrat **190** avec un mécanisme inconnu. Ce résultat est à la fois intéressant et surprenant puisqu'aucune réduction de double liaison n'a été observée auparavant sur les systèmes polyéniques sulfures et sulfones disubstitués. Enfin, tout comme la plateforme disubstituée, le diène thiophénol ester n'a montré aucune conversion après l'irradiation à en solution aqueuse de γ -CD pendant 24 h (**Schéma 121**).

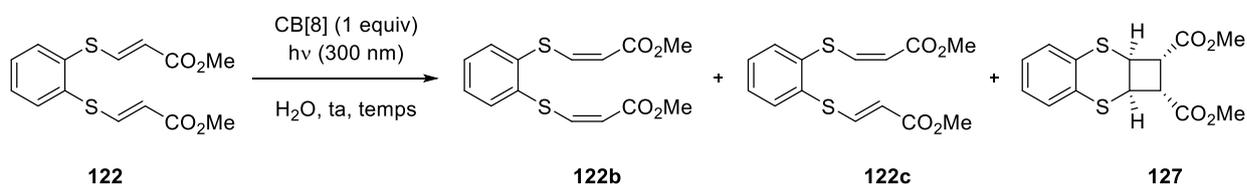
**Schéma 121** : Irradiation du diène thiophénol ester en cavité cyclodextrine

L'encapsulation de nos systèmes soufrés au sein de CD s'est montrée très intéressante car elle a permis de former exclusivement le composé cyclobutanique *syn* par réaction de photocycloaddition [2+2] diastérosélective. Cette configuration *syn* du cyclobutane va nous permettre d'étudier la polycyclisation après extension de la chaîne polyénique. Cependant, cette réaction n'est quantitative que sur petite échelle (< 25 mg de réactif) ou avec un temps d'irradiation très long, et ne marche pas sur les composés di- et triènes. Afin d'encapsuler ces derniers, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de la capsule CB[8] légèrement plus volumineuse. Cette dernière est à notre connaissance la seule cavité qui a permis de synthétiser un [3]-ladderane par cycloaddition intermoléculaire encapsulée d'un système diénique.

II. C. Cucurbit[8]uril

Le composé CB[8] onéreux¹⁷⁶ a été synthétisé selon la procédure de Day^{169b)} sur une échelle de 100 g et un échantillon de 500 mg a été acheté et utilisé comme référence.

L'encapsulation par le CB[8] du système monoène sulfure ester **122** a été moins convaincante que celle de la γ -CD (**Tableau 29**). En effet, le composé cyclobutanique *syn-trans-syn* **127** est obtenu majoritairement après 3 h d'irradiation mais il reste des isomères **122** et **122c** (entrée 1). De la dégradation apparaît si le temps de réaction augmente. Du fait de la dilution très élevée du milieu réactionnel et de la difficulté pour extraire la molécule de la capsule, ces réactions ne sont pas extrêmement reproductibles. En concentrant la solution (entrées 2 et 3) et en augmentant le temps d'irradiation (entrée 4), l'isomérisation (*Z/E*) est majoritaire. Ce résultat était prévisible du fait de la neutralité du diester **122** qui ne doit pas se lier facilement au CB[8].



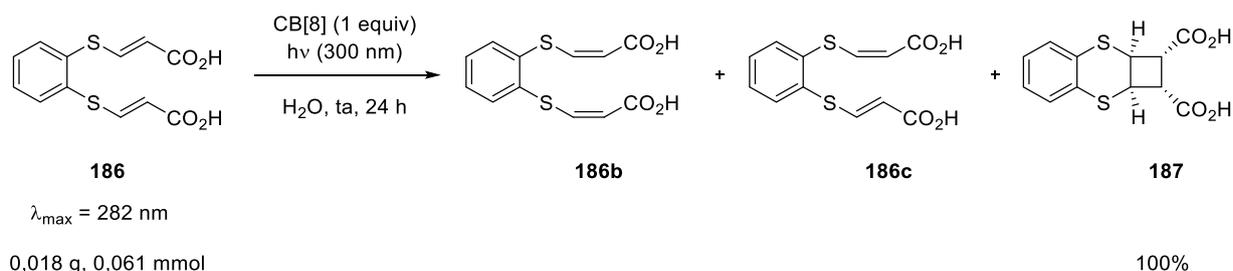
Entrée	Concentration (mol/L)	Temps	122 (%) ^a	122b (%) ^a	122c (%) ^a	127 (%) ^a
1	$1,29 \cdot 10^{-4}$	3 h	0-10	0	5-15	75-90
2	10^{-2}	3 h	18	18	45	19
3	$1,6 \cdot 10^{-4}$	3 h	12	6	18	64
4	10^{-3}	24 h	18	14	27	41

^a Proportion déterminée par RMN ¹H dans le brut réactionnel

Tableau 29 : Irradiation du monoène sulfure ester en cavité CB[8]

L'irradiation du monoène acide **186** a montré la même réactivité que l'ester avec l'obtention exclusive du composé **187** que sur échelle inférieure à 20 mg (**Schéma 122**).

¹⁷⁶ 1 g = 265€

Schéma 122 : Irradiation du monoène sulfure acide **186** en cavité CB[8]

Ensuite, l'encapsulation du diène sulfure ester **124** par le CB[8] a été testée mais l'irradiation n'a donné aucune conversion après 24 h de réaction. Le composé acide **124-ac** a montré d'abord l'isomérisation (*Z/E*) puis la photodégradation après 3 puis 15 h d'irradiation (Schéma 123).

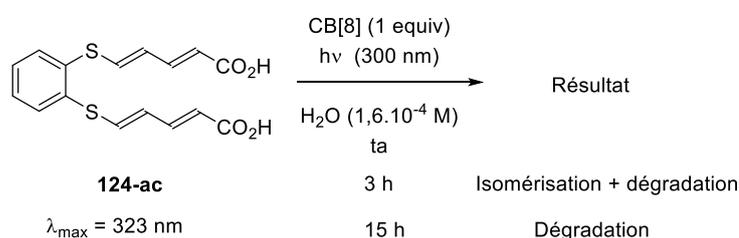
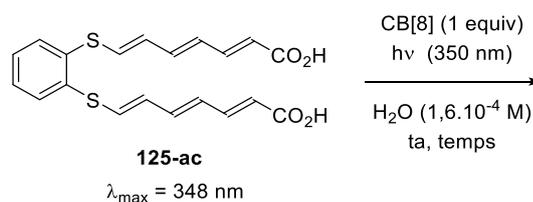


Schéma 123 : Irradiation du diène sulfure acide en cavité CB[8]

Le système triène ester **125** a montré aucune conversion en présence de CB[8], comme le diène. Étonnamment, le triène acide **125-ac** (Tableau 30) subit une isomérisation (*Z/E*) et une photodégradation après 3 h d'irradiation (entrée 1), mais aucun composé n'est récupéré après 15 h de réaction même après lyophilisation du milieu réactionnel (entrée 6). Cela signifie que soit le composé **125-ac** se dégrade photochimiquement au cours du temps soit il est impossible de le séparer du CB[8].



Entrée	m (g)	n (mmol)	H ₂ O	Temps	Traitement	Résultat
1	0,010	0.026	Distillée	3 h	Acidification + extraction	Isomérisation + dégradation
2	0,020	0.052	Distillée	15 h	Acidification + extraction	Rien
3	0,020	0.052	Millipore	15 h	Extraction	Rien
4	0,020	0.052	Millipore	15 h	Lyophilisateur	Rien

Tableau 30 : Irradiation du triène sulfure acide en cavité CB8

III. Photochimie de flux

III. A. Etude bibliographique

La chimie de flux consiste à mener une réaction dans un circuit fermé à l'aide de tubes et d'une pompe permettant de faire circuler le milieu réactionnel dans une boucle. Elle a montré un large intérêt en synthèse organique dans la dernière décennie.¹⁷⁷ Elle permet d'améliorer l'efficacité d'une réaction en accélérant la conversion de monter en échelle plus facilement.¹⁷⁸ Dans ce but-là, de nombreux chercheurs, notamment Booker-Milburn,^{177a),179} se sont intéressés à ce processus de flux appliqué à la photochimie.^{178,180} En effet, l'accélération de la réaction va permettre d'éviter la formation de sous-produits issus de la photodégradation, et le petit diamètre des tubes augmente la surface irradiée ce qui améliore le rendement. Les tubes sont constitués de matériaux résistants aux produits organiques, de type FEP (« Fluorinated Ethylene Propylene »), transmettant tout rayonnement UV au-delà de 230 nm.^{179a)} Ils sont enroulés autour d'un cylindre et rapprochés le plus près possible de la lumière au sein du réacteur photochimique.

En version intermoléculaire, le groupe de Ryu a rapporté en 2004 la photocycloaddition [2+2] du 2-cyclohexenone avec le vinyl acetate comme solvant (**Schéma 124**).¹⁸¹ La chimie de flux a montré une meilleure efficacité que le batch avec un rendement de 71% en 2 h contre 22% en 4 h du composé HT en utilisant une lampe au mercure haute pression de 300W.

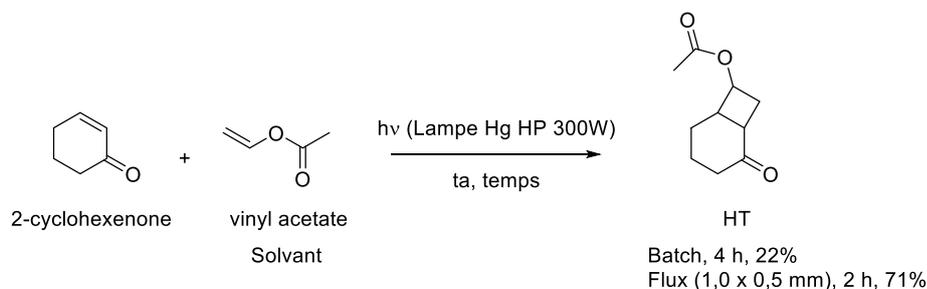


Schéma 124 : photocycloaddition [2+2] en flux du 2-cyclohexenone et du vinyl acetate

¹⁷⁷ a) Elliott, L. D.; Knowles, J. P.; Koovits, P. J.; Maskill, K. G.; Ralph, M. J.; Lejeune, G.; Edwards, L. J.; Robinson, R. I.; Clemens, I. R.; Cox, B.; Pascoe, D. D.; Koch, G.; Eberle, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15226–15232. b) Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849. c) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583–4592. d) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17–57.

¹⁷⁸ Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. Rev.* **2016**. Article ASAP.

¹⁷⁹ a) Hook, B. D. A.; Dohle, W.; Hirst, P. R.; Pickworth, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7558–7564. b) Lainchbury, M. D.; Medley, M. I.; Taylor, P. M.; Hirst, P.; Dohle, W.; Booker-Milburn, K. I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6497–6505. c) Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025–2052. d) Ralph, M.; Ng, S.; Booker-Milburn, K. I. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 968–971.

¹⁸⁰ a) Oelgemöller, M.; Shvydkiv, O. *Molecules* **2011**, *16*, 7522–7550. b) Loubière, K.; Oelgemöller, M.; Aillet, T.; Dechy-Cabaret, O.; Prat, L. *Chem. Eng. Process.* **2016**, *104*, 120–132.

¹⁸¹ Fukuyama, T.; Hino, Y.; Kamata, N.; Ryu, I. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1430–1431.

En 2013, le groupe de Oelgemöller a montré l'efficacité de la chimie de flux par rapport à la réaction en batch lors de la photocycloaddition [2+2] du furanone avec le cyclopentène (**Schéma 125**).¹⁸² Après 60 min d'irradiation à 254 nm, le dimère *rctt* est obtenu avec une conversion de 96% pour la flow contre 28% en batch.

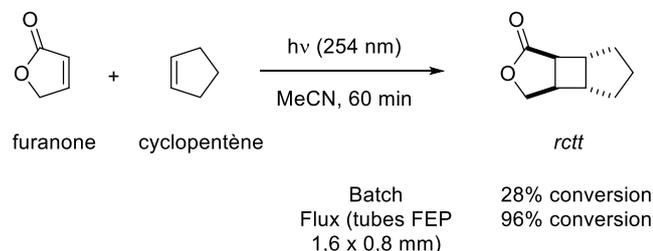
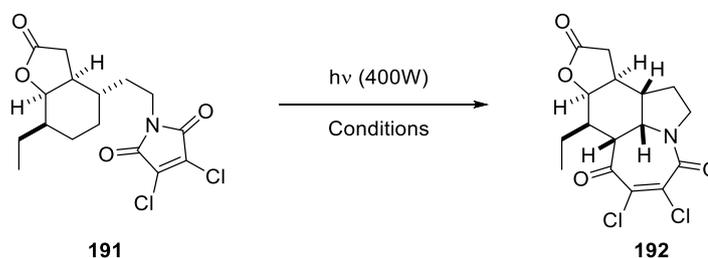


Schéma 125 : photocycloaddition [2+2] du furanone avec le cyclopentène en batch et en flux

En version intramoléculaire également, la photochimie de flux a montré tout son intérêt par rapport à la réaction en batch.^{179c),180a)} En 2008, le groupe de Booker-Milburn l'a utilisé dans le but d'améliorer le rendement de la réaction de photocycloaddition [5+2] du maléimide **191** en **192** lors de l'augmentation de la quantité de réactif de départ (**Schéma 126**).^{179b)} En batch, alors que la cycloaddition montrait un bon rendement de 60% sur une échelle de 50 mg, celui-ci chutait à 20% en doublant la quantité de réactif de départ. A l'inverse, la chimie de flux a permis d'obtenir un rendement de 63% sur une échelle de 2,1 g après 9 h d'irradiation.

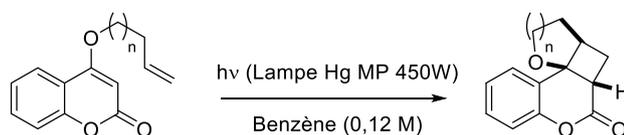


Entrée	masse (g)	Mode	Tube	Lampe	Temps	Solvant	Rendement (%)
1	0,050	Batch	-	Hg 125 W	2,5 h	MeCN	60
2	> 0,100	Batch	-	Hg 125 W	5 h	(10 ⁻² M)	20
3	2,1	Flux 11 mL/min	FEP 2m V = 10mL	Hg 400 W	9 h	CH ₂ Cl ₂ (10 ⁻³ M)	63

Schéma 126 : Photocycloaddition [5+2] intramoléculaire en batch et en flux du maléimide **191**

¹⁸² Bachollet, S.; Terao, K.; Aida, S.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K.; Oelgemöller, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2015–2021.

En 2010, le groupe de Vasudevan a rapporté la photocycloaddition [2+2] de dérivés du 4-hydroxycoumarine en batch et dans un réacteur photochimique de flux LOPHTOR (**Tableau 31**).¹⁸³ Ce réacteur en acier inoxydable est composé d'une membrane en FEP et d'un pousse seringue automatique permettant de régler le débit. Une fois de plus la photochimie de flux a permis de réduire le temps d'irradiation et d'augmenter les rendements de manière significative.



Entrée	n	Temps d'irradiation	Conditions	Rendement (%)
1	1	24 h	Batch	30
2	1	2 h	LOPHTOR	98
3	2	48 h	Batch	67
4	2	4 h	LOPHTOR	99

Tableau 31 : photocycloaddition [2+2] intramoléculaire de dérivés du 4-hydroxycoumarine en batch ou dans le réacteur photochimique de flux LOPHTOR

Nous venons de voir que la photochimie de flux a été fortement utilisée dans la dernière décennie pour effectuer les réactions de photocycloaddition [2+2]. Elle permet de réduire les temps d'irradiation, d'améliorer les rendements et de produire des composés cyclobutaniques à l'échelle du gramme.

III. B. Premiers résultats

Les réactions d'irradiation en flow ont été réalisées dans un tube en FEP de 15 mètres enroulé autour d'un cylindre métallique ouvert des deux côtés (**Figure 60 a**). Celui-ci est installé au milieu du photoréacteur de marque Rayonet et le milieu réactionnel se déplace dans une boucle continue à l'aide d'une pompe contenant un tuyau en silicone en entrée et en sortie (**Figure 60 b**).

¹⁸³ Vasudevan, A.; Villamil, C.; Trumbull, J.; Olson, J.; Sutherland, D.; Pan, J.; Djuric, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4007–4009.

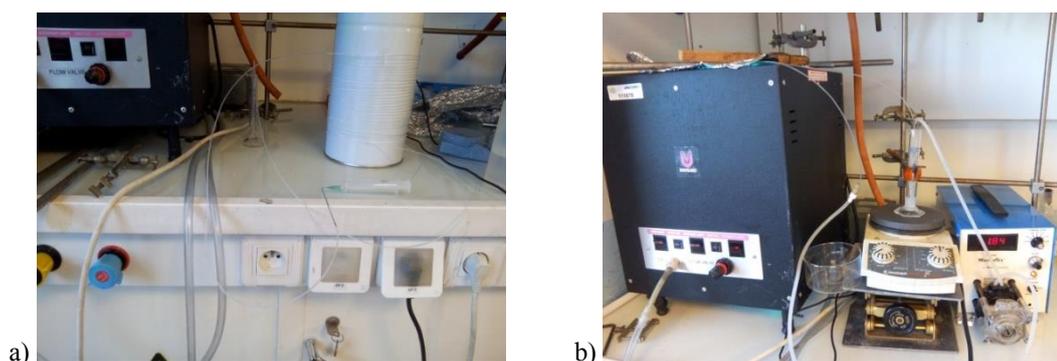
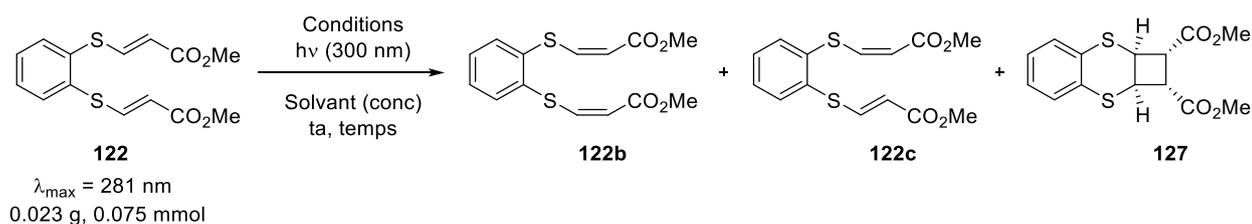


Figure 60 : Système d'irradiation en flow a) tube en FEP enroulé autour d'un cylindre métallique ouvert b) Photoréacteur de marque Rayonet et pompe permettant une boucle continue du milieu réactionnel

L'étude de l'irradiation en flux continu a été menée sur le système monoène sulfure ester **122** (**Tableau 32**) car son irradiation par encapsulation permet l'obtention exclusive du composé monocyclique *syn-trans-syn* **127**. Les expériences de photochimie de flux ont été effectuées en collaboration avec le Dr. Stéphanie Ognier de l'institut de recherche de chimie ParisTech. Les premiers tests ont été menés sans la pompe, par photochimie statique au sein des tubes permettant une surface d'irradiation plus élevée. La première irradiation en présence de β -CD montre un résultat encourageant puisque 63% du composé **127** est obtenu après 5 h (entrée 1). Cependant, ces conditions n'ont pas été reproductibles (entrée 2) du fait de l'obtention d'un milieu réactionnel en suspension formant des agglomérats en boucle fermée. Ensuite, l'irradiation a été étudiée en flux continu à l'aide d'une pompe, en milieu légèrement plus dilué pour atteindre le volume de la boucle. Les résultats ont été pour le moment décevants puisque l'encapsulation en β -CD a donné une conversion de 50% après 14 h d'irradiation (entrée 4). Cette technique est en cours d'optimisation.



Entrée	Capsule	Flow	Solvant	Concentration (mol/L)	Temps	122 ^a (%)	122b ^a (%)	122c ^a (%)	127 ^a (%)
1	β -CD	Statique	H ₂ O	10 ⁻²	5 h	32	0	5	63
2	β -CD	Statique	H ₂ O	10 ⁻²	5 h	72	0	0	28
3	β -CD	Boucle	H ₂ O	2,6.10 ⁻³	14 h	50	0	0	50

^a Proportion déterminée par RMN ¹H dans le brut réactionnel

Tableau 32 : Tests d'irradiation par encapsulation ou en solution organique en flow

Conclusion et perspectives

La photocycloaddition par encapsulation a montré des résultats très intéressants puisqu'elle a permis la formation exclusive et quantitative d'un cyclobutane *syn-trans-syn*. Cependant, ce résultat n'est pas reproductible en réacteur en augmentant la quantité de substrat de départ, d'où la nécessité d'utiliser la chimie de flux pour agrandir la surface d'irradiation du milieu réactionnel. Par la suite, la polycyclisation pourrait être testée après avoir agrandi la chaîne polyénique du composé cyclobutanique *syn* obtenu (**Schéma 127**).

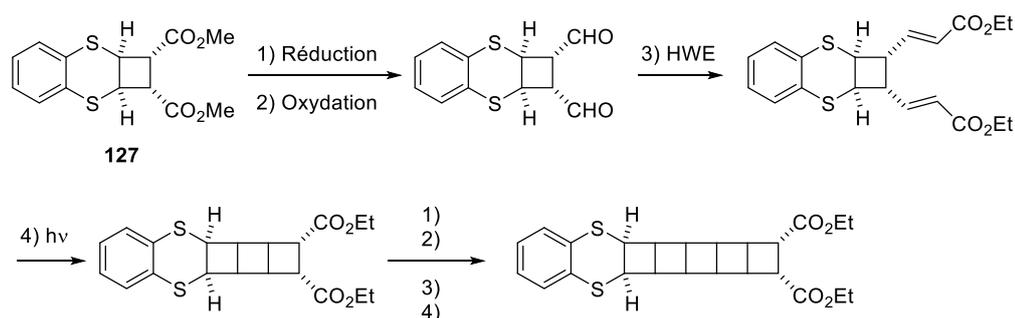


Schéma 127 : Perspective de synthèse de ladderanes par fermeture itérative des cyclobutanes

La réduction du composé cyclobutanique ester **127** en diol **193** a été effectuée en présence de DIBAL-H dans le dichlorométhane avec un bon rendement de 74% (**Schéma 128**).

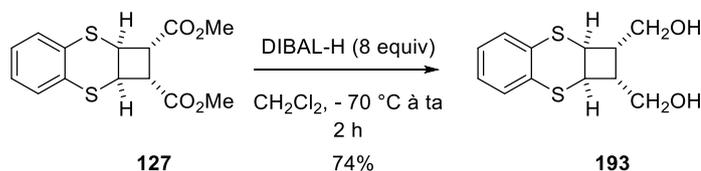


Schéma 128 : Réduction du composé cyclobutanique ester

L'oxydation du composé **193** a été testée avec le DMP mais n'a pas fonctionné et a apporté seulement de la dégradation du produit de départ sans formation d'aldéhyde (**Schéma 129**).

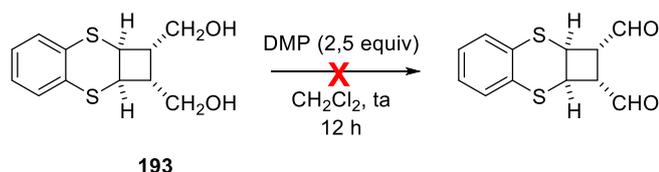


Schéma 129 : Echec de l'oxydation du composé cyclobutanique alcool en présence de DMP

L'oxydation des cyclobutanes diols sous différentes conditions semble assez délicate comme l'a rapporté Baran en 2007 sur un composé cyclobutane diol diimidazole **194** (Schéma 130).¹⁸⁴

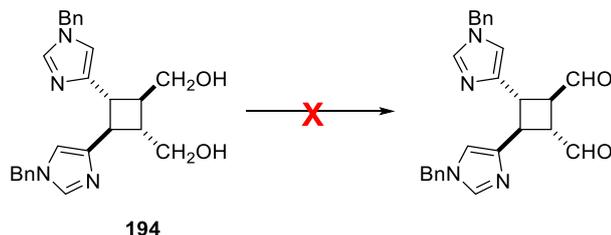


Schéma 130 : Echec de l'oxydation du cyclobutane dialcool diimidazole

Plus tôt, le groupe de Shea a décrit l'oxydation d'un cyclobutane diol dans lequel les alcools se trouvent en jonction de cycles entre un cyclobutane et un cyclopentane.¹⁸⁵ Cependant, cette réaction s'est montrée délicate car l'utilisation du PCC n'a abouti qu'à un mélange inséparable d'aldéhydes. Seule l'oxydation de Swern a permis l'obtention du dialdéhyde mais avec un faible rendement de 47% (Schéma 131).

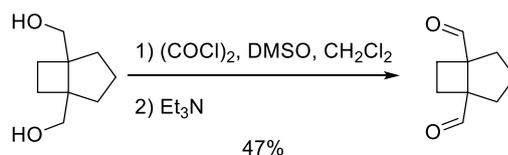


Schéma 131 : Oxydation de Swern d'un cyclobutane diol

Pour pallier ce problème, l'amide de Weinreb a été envisagé comme intermédiaire dans la synthèse du dialdéhyde recherché.

Les conditions classiques¹⁸⁶ ont été utilisées sur le cyclobutane diacide **187** (Schéma 132). Le brut réactionnel obtenu avec un rendement de 60% semble indiquer la formation du diamide de Weinreb **195** instable sur gel de silice. Celui-ci a donc été engagé sans purification dans la réduction au DIBAL-H pour obtenir le dialdéhyde correspondant, mais cette réaction n'a donné qu'un mélange inséparable de produits.

¹⁸⁴ O'Malley, D. P.; Li, K.; Maue, M.; Zografos, A. L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4762-4775.

¹⁸⁵ Shea, K. J.; Greeley, A. C.; Nguyen, S.; Beauchamp, P. D.; Aue, D. H.; Witzemant, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5901-5908.

¹⁸⁶ a) Brachet, E.; Hamze, A.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4042-4045. b) Woolford, A. J.-A.; Howard, S.; Buck, I.; Chessari, G.; Johnson, C. N.; Tamanini, E.; Day, J. E. H.; Chiarparin, E.; Heightman, T. D.; Frederickson, M. *PCT Int. Appl.*, 2012143726, **2012**. c) Hayashi, K.; Watanabe, T.; Toyama, K.; Kamon, J.; Minami, M.; Uni, M.; Nasu, M. *PCT Int. Appl.* 2013024895, **2013**.

Photocycloaddition [2+2] par encapsulation supramoléculaire

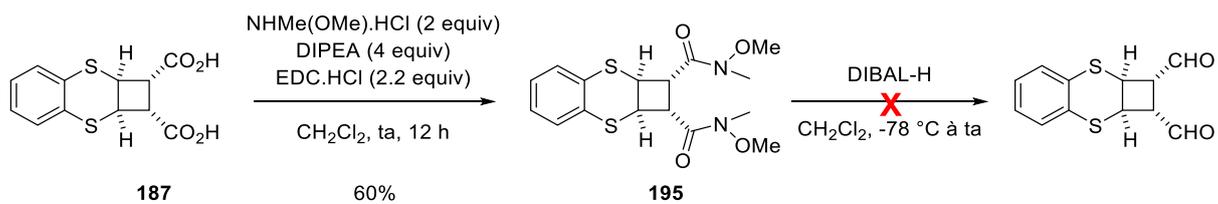


Schéma 132 : Synthèse du cyclobutane diamide de Weinreb puis echec de sa réduction en dialdéhyde

CHAPITRE 5

**Synthèse d'un modèle de métabolite et
fonctionnalisation autour d'une cétone
tricyclique**

Introduction

Des analyses ont montré que les ladderanes découverts en milieu naturel se dégradent thermiquement en des produits plus stables. Ainsi, ces derniers sont également de bons biomarqueurs environnementaux au processus anammox et représentent une cible intéressante pour les études de géochimie. Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse d'un modèle de métabolite de ces ladderanes naturels.

Dans ce chapitre, après avoir défini le modèle de métabolite choisi, nous exposerons nos résultats concernant la synthèse de cette molécule, passant par une étape de cycloisomérisation catalysée au platine (II) connue au laboratoire. Puis, nous nous attarderons sur la fonctionnalisation d'une cétone tricyclique originale obtenue, permettant des transformations hautement régio et diastéréosélectives.

I. Etude bibliographique

Sinninghe Damsté a analysé en 2005 la structure et la stabilité de tous les composés lipidiques présents dans les bactéries anammox issues des *Planctomycètes* (**Figure 4**).¹⁸⁷ Le corps des [5]-ladderanes **A**, thermiquement instables, se dégradent en [3]-ladderanes **B** par ouverture de deux cyclobutanes tendus¹⁸⁸ en un cyclohexane, et majoritairement en composé tricyclique **C** dans lequel deux cyclohexènes sont formés en chauffant jusqu'à 260 °C (**Schéma 133**). À cette température, **B** se dégrade également en composé tricyclique **D** plus stable thermiquement.

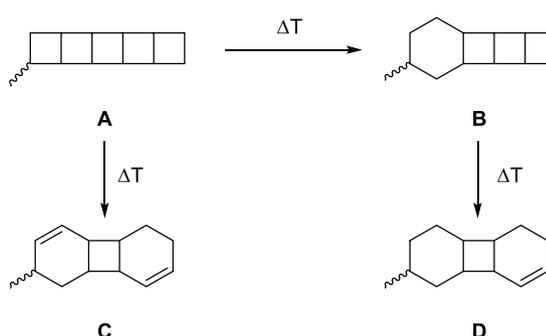


Schéma 133 : Dégradation thermique des [5]- et [3]-ladderanes

¹⁸⁷ Sinninghe Damsté, J. S.; Rijpstra, W. I. C.; Geenevasen, J. A. J.; Strous, M.; Jetten, M. S. M. *FEBS J.* **2005**, *272*, 4270–4283.

¹⁸⁸ Miller, M. A.; Schulman, J. M. *J. Mol. Struct.* **1988**, *163*, 133-141.

En 2008, la stabilité thermique des ladderanes a été étudiée par « hydrous pyrolysis ». ¹⁸⁹ Cette technique décrite par Lewan ¹⁹⁰ a été développée pour simuler le processus de maturation naturelle de roches sédimentaires organiques en les chauffant de 120 à 365 °C dans un réacteur fermé en présence d'eau pendant trois jours. ¹⁹¹ Les analyses ont montré l'apparition des produits de dégradation thermique **C** et **D** (Schéma 133) à partir de 120 °C, et la complète dégradation des ladderanes **A** et **B** à 140 °C. Les composés **C** et **D** sont bien plus stables thermiquement puisqu'ils restent intacts jusqu'à 260 °C, température au-delà de laquelle ils se transforment en hydrocarbures aliphatiques **E**, **F** et **G**. ¹⁹² Ceux-là sont thermiquement stables jusqu'à 335 °C, puis se dégradent par craquage thermique (Figure 61). Les auteurs mentionnent la difficulté pour imaginer un mécanisme réactionnel permettant de transformer les ladderanes en ces composés alkyles.

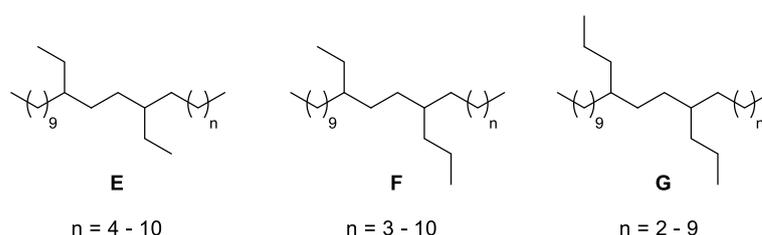


Figure 61 : Produits de dégradation thermique des [3]- et [5]-ladderanes par « hydrous pyrolysis » à une température supérieure à 260 °C

En 2007, les ladderanes naturels ont été détectés dans les zones à minimum d'oxygène (OMZs) ¹⁹³, ce qui a poussé certains chercheurs à étudier leur dégradation oxydative. ¹⁹⁴ Ainsi, en 2012, Jetten et al ^{194b}) ont analysé le rapport des différents ladderanes au sein de cultures enrichies en bactéries anammox « *Candidatu scalindua* » en présence ou non d'oxygène (Tableau 33). Les résultats ont montré qu'en zone anaérobie, la proportion des [3]- et [5]-ladderanes est quasiment identique alors que le [3]-ladderane C₁₈ est largement prédominant dans la culture contenant un minimum d'oxygène. Ce changement de composition lipidique pourrait aider la bactérie anammox à mieux s'adapter aux conditions oxydantes. Ainsi, en présence d'oxygène, les [5]-ladderanes se transforment en [3]-ladderanes.

¹⁸⁹ Jaeschke, A.; Lewan, M. D.; Hopmans, E. C.; Schouten, S.; Sinninghe Damsté, J. S. *Org. Geochem.* **2008**, *39*, 1735–1741.

¹⁹⁰ a) Lewan, M. D.; Winters, J. C.; McDonald, J. H. *Science* **1979**, *203*, 897-899. b) Lewan, M. D. 1993. Laboratory simulation of petroleum formation: hydrous pyrolysis. In: Engel, M. H.; Macko S. A. (Eds.) *Organic Geochemistry: Principles and Applications*. Plenum Press, New York, pp. 419-442.

¹⁹¹ Koopmans, M. P.; De Leeuw, J. W.; Lewan, M. D.; Sinninghe Damsté, J. S. *Org. Geochem.* **1996**, *25*, 391-426.

¹⁹² Rush, D.; Jaeschke, A.; Geenevasen, J. A. J.; Tegelaar, E.; Pureveen, J.; Lewan, M. D.; Schouten, S.; Sinninghe Damsté, J. S. *Org. Geochem.* **2014**, *76*, 136–145.

¹⁹³ Jaeschke, A.; Hopmans, E. C.; Wakeham, S. G.; Schouten, S.; Damsté, J. S. *Limnol. Oceanogr.* **2007**, *52*, 780–786.

¹⁹⁴ a) Rush, D.; Jaeschke, A.; Hopmans, E. C.; Geenevasen, J. A. J.; Schouten, S.; Sinninghe Damsté, J. S. *Geochim. Cosmochim. Acta* **2011**, *75*, 1662–1671. b) Yan, J.; Haaijer, S. C. M.; Op den Camp, H. J. M.; van Niftrik, L.; Stahl, D. A.; Könneke, M.; Rush, D.; Sinninghe Damsté, J. S.; Hu, Y. Y.; Jetten, M. S. M. *Environ. Microbiol.* **2012**, *14*, 3146–3158.

Ladderane	Structure	Anaérobie (%)	Minimum oxygène (%)
C ₁₈ [5]		36	13
C ₁₈ [3]		30	66
C ₂₀ [5]		23	4
C ₂₀ [3]		11	17

Tableau 33 : Proportion des différents ladderanes au sein de cultures enrichies en bactéries anammox, en milieu anaérobie ou avec le minimum d'oxygène

La dégradation des [3]- et [5]-ladderanes C₁₈ et C₂₀, les plus abondants dans les bactéries anammox, a été grandement étudiée au cours de ces quinze dernières années. Nous venons de voir que plusieurs produits de dégradation, thermique ou oxydative, plus stables que les ladderanes naturels ont été identifiés comme de bons biomarqueurs du processus anammox. Ces molécules, comportant les corps **B**, **C** et **D**, sont composées principalement de motifs cyclohexanes et cyclobutanes, et comprennent entre 18 et 20 atomes de carbone. Nous nous sommes donc intéressés à la synthèse du composé **A-**, comportant un cyclohexane accolé à un cyclobutane, et une chaîne alkyle liée à une tête polaire (**Figure 62**). Cet acide gras bicyclique C₁₈ - C₂₀ possède la plupart des caractéristiques des produits de dégradation des ladderanes, et pourra donc représenter un échantillon de référence pour des études de géochimie.

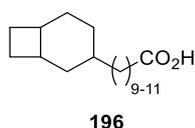


Figure 62 : Analogue C₁₈ - C₂₀ des produits de dégradation de l'acide pentacycloanammoxique proposé

II. Analyse Rétrosynthétique

L'isomère de l'acide pentacycloanammoxique pourrait être obtenu par fonctionnalisation d'un bicyclic électrophile et clivage d'un thioacétal fixé au cyclohexane du composé **197**. Celui-ci proviendrait d'une ouverture diastéréosélective du cyclopropane en position 1,3 du carbonyle de la cétone tricyclique **198** qui elle-même résulterait d'une cycloisomérisation catalysée au platine (II) de

l'acétate d'ényne **199**. Celui-ci pourrait être synthétisé à partir de la cyclobutanone commerciale **200**, après substitution en α du carbonyle et attaque d'un acétylène (Schéma 134).

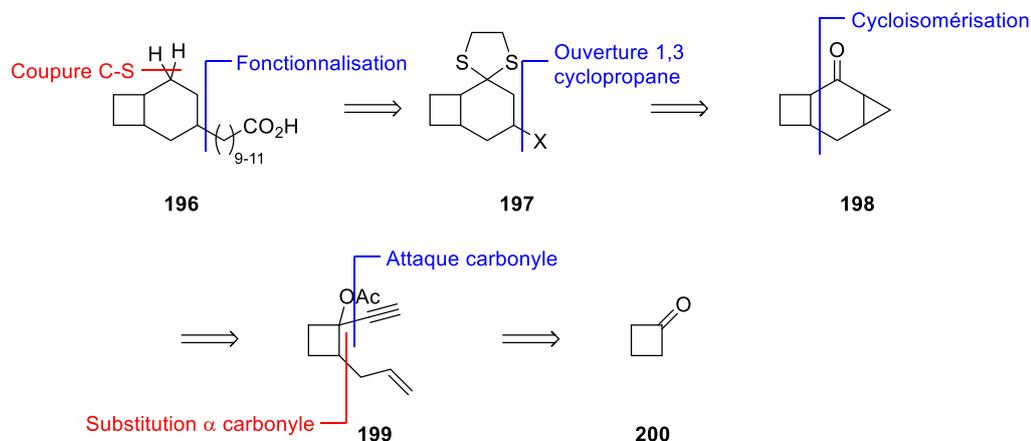


Schéma 134 : Analyse rétrosynthétique de l'isomère **196** de l'acide pentacyclo anammothique

III. Synthèse

III. A. Préparation du précurseur acétate d'ényne **199**

La préparation du synthon acétate d'ényne cyclobutanique a été effectuée en s'appuyant sur les travaux de Yamashita¹⁹⁵ et de Malacria et Fensterbank¹⁹⁶ (Schéma 135). La cétone cyclique commerciale **200** a été transformée en hydrazone **201** à l'aide de la diméthylhydrazine, puis alkylée en α par le bromure d'allyle. Après des conditions douces de déprotection du TMS, l'acétylation par l'anhydride acétique a permis de former les précurseurs de cycloisomérisation **199** avec de très bons rendements. La synthèse de ces derniers comprend cinq étapes avec un rendement global de 69%.

¹⁹⁵ Mino, T.; Masuda, S.; Nishio, M.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2633–2635.

¹⁹⁶ Moreau, X.; Goddard, J.-P.; Bernard, M.; Lemièrre, G.; López-Romero, J. M.; Mainetti, E.; Marion, N.; Mouriès, V.; Thorimbert, S.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 43–48.

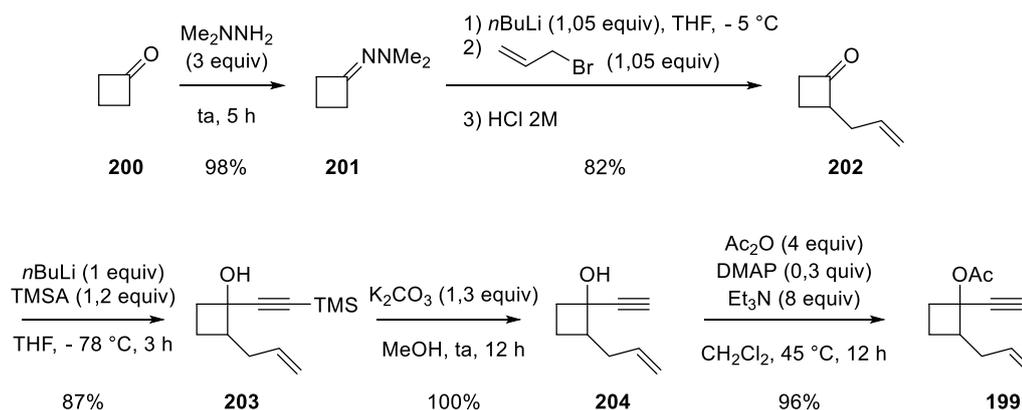


Schéma 135 : Synthèse du précurseur ényne acétate 199

III. B. Cycloisomérisation de l'ényne acétate catalysées par des complexes d'or ou de platines

III. B. a) Etude bibliographique

Les réactions de cycloisomérisation d'énynes catalysées par des métaux électrophiles ont été grandement étudiées dans les vingt dernières années.¹⁹⁷ Notre groupe a rapporté de nombreux articles et revues portant sur des réactions de carbocyclisation d'énynes incorporant un acétate propargylique.¹⁹⁸ Ce dernier a notamment montré qu'en utilisant le chlorure de platine PtCl₂ comme catalyseur,^{196,199} l'association de la migration 1,2-OAc avec une cyclopropanation intramoléculaire conduit rapidement à des composés polycycliques complexes.²⁰⁰ Cette réactivité a par la suite intéressé de nombreux groupes.²⁰¹ Dans ce chapitre, nous allons décrire brièvement certains travaux clés effectués sur ce type de cycloisomérisation.

¹⁹⁷ a) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395–403. b) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350. c) Fürstner, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208. d) Qian, D.; Zhang, J. *Chem Soc Rev* **2015**, *44*, 677–698

¹⁹⁸ a) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813–834. b) Fensterbank, L.; Malacria, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953–965. c) Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Malacria M.; Simonneau A. In *Gold Catalysis: An Homogenous Approach*; Toste, F. D.; Michelet, V., Eds.; Imperial College Press, London, **2014**, p. 331.

¹⁹⁹ a) Cariou, K.; Mainetti, E.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9745–9755. b) Harrak, Y.; Blaszykowski, C.; Bernard, M.; Cariou, K.; Mainetti, E.; Mouriès, V.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8656–8657. c) Blaszykowski, C.; Harrak, Y.; Gonçalves, M.-H.; Cloarec, J.-M.; Dhimane, A.-L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3771–3774. d) Mainetti, E.; Mouriès, V.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Marco-Contelles, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2132–2135.

²⁰⁰ a) Moreau, X.; Hours, A.; Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Malacria, M.; Thorimbert, S. *J. Organomet Chem.* **2009**, *694*, 561–565. f) Harrak, Y.; Makhlof, M.; Azzaro, S.; Mainetti, E.; Lopez Romero, J. M.; Cariou, K.; Gandon, V.; Goddard, J.-P.; Malacria, M.; Fensterbank, L. *J. Organomet Chem.* **2011**, *696*, 388–399.

²⁰¹ a) Amjun, S.; Marco-Contelles, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4793–4803. b) Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3006–3019. c) Fehr, C.; Vuagnoux, M.; Buzas, A.; Arpagaus, J.; Sommer, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6214–6220. d) Watson, I. D. G.; Ritter, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2056–2057. e) Rao, W.; Chan, P. W. H. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 713–718. f) Kazem Shirroodi, R.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4991. g) Day, D. P.; Chan, P. W. H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1368–1384.

Lorsqu'un alcyne est mis en présence d'un métal électrophile, la triple liaison se coordine au métal, ce qui augmente l'électrophilie des deux atomes de carbone la composant. Si un ester est situé en position propargylique, il peut subir une migration-1,2 ou -1,3 après cyclisation 5-exo-dig ou 6-endo-dig respectivement, créant un intermédiaire oxonium (**Schéma 136**). Celui-ci forme, dans le premier cas, un carbène métallique qui peut ensuite réagir avec un alcène dans une réaction de cyclopropanation (ou cycloaddition [2+1]). Dans le deuxième cas, il se transforme en allène métallique puis en produits alléniques¹⁹⁶ ou cycliques après réarrangement.^{201g)}

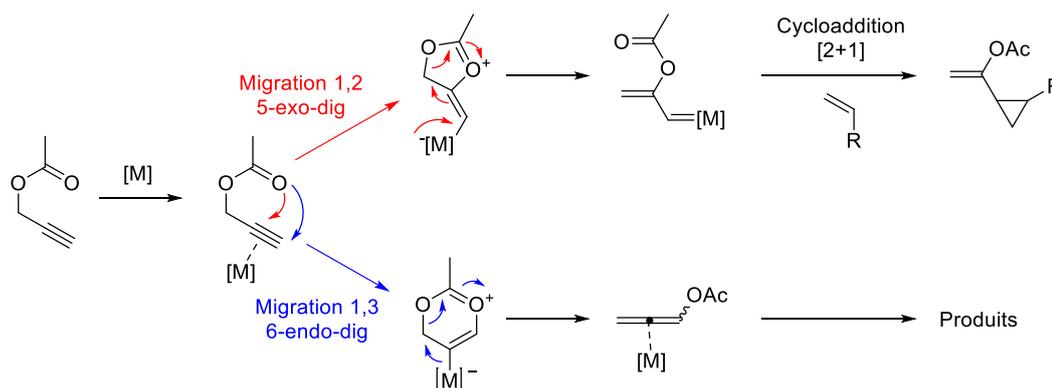


Schéma 136 : Activation d'un ester propargylique par un métal électrophile et migration 1,2 ou 1,3 de l'acétate

La migration 1,2 de l'acétate a d'abord été identifiée par Ohloff en 1976²⁰² en présence d'une quantité stœchiométrique de sels de zinc, dans le benzène à 80°C (**Schéma 137**).

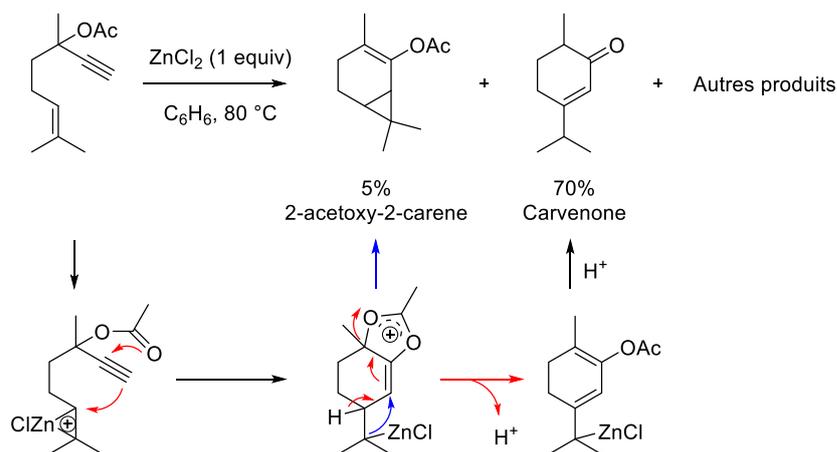


Schéma 137 : Découverte de la migration 1,2 d'acétates propargyliques

Deux mécanismes distincts ont été proposés pour expliquer la formation du 2-acétoxy-2-carène (5%) et du carvénone (70%). Après migration 1,2 de l'acétate formant l'ion oxonium, le

²⁰² Strickler, H.; Davis, J. B.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1328–1332.

carvénone est obtenu après formation d'un intermédiaire diénique et hydrolyse de l'acétate vinylique. Le carène, produit de cyclopropanation, obtenu en très faible quantité, provient d'une étape de cycloaddition [2+1] à partir de l'ion oxonium.

En 1984, le groupe de Rautenstrauch²⁰³ a réalisé la première cyclopropanation intramoléculaire d'énynes, faisant appel à un catalyseur à base de palladium (II), notifiant des rendements peu élevés dans son équation générique (**Schéma 138**).

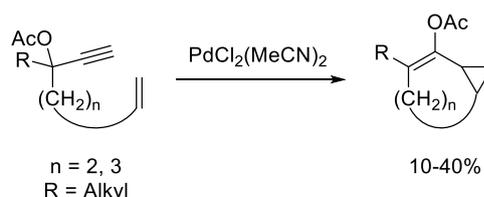


Schéma 138 : Cyclopropanation catalysée par le Pd(II)

En 2002, le groupe de Malacria et Fensterbank a décrit la cycloisomérisation de diénynes **205** possédant un acétate propargylique, en présence du catalyseur PtCl_2 (5 %mol) (**Schéma 139**).^{199d} Après migration 1,2 de l'acétate, l'intermédiaire carbénoïde de configuration (*E*) ou (*Z*) conduit par cyclopropanation intramoléculaire aux composés bicycliques **206** et **207** respectivement. Plus tard, plusieurs équipes se sont intéressées aux mécanismes de ces réactions montrant des réarrangements très complexes.^{201b),204}

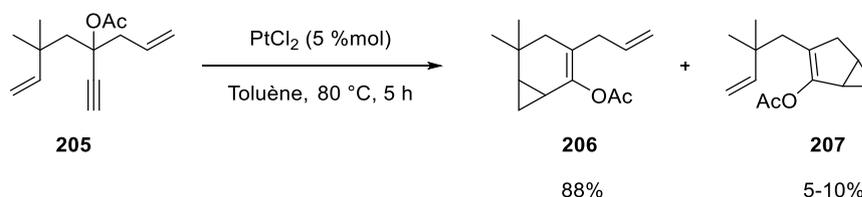


Schéma 139 : Cycloisomérisation du diényne **205** catalysée par un complexe de Pt (II)

La cyclopropanation intramoléculaire d'énynes possédant un motif ester propargylique, catalysée par des complexes d'or et de platine a été appliquée à la synthèse de nombreux produits naturels.^{199b),201b),205} En 2004, l'équipe de Malacria et Fensterbank^{199b)} a réalisé la synthèse de la Sabina cétone, intermédiaire clé dans la préparation de nombreux monoterpènes. L'étape motrice est une

²⁰³ Rautenstrauch, V. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 950–952.

²⁰⁴ a) Schwier, T.; Sromek, A. W.; Yap, D. M. L.; Chernyak, D.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9868–9878. b) Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718–721. c) Marion, N.; Lemièrre, G.; Correa, A.; Costabile, C.; Ramón, R. S.; Moreau, X.; de Frémont, P.; Dahmane, R.; Hours, A.; Lesage, D.; Tabet, J.-C.; Goddard, J.-P.; Gandon, V.; Cavallo, L.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3243–3260. d) Mauleón, P.; Krinsky, J. L.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4513–4520.

²⁰⁵ a) Fehr, C.; Galindo, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2901–2904. b) Marion, N.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750–2752.

réaction de cycloisomérisation de l'ényne **208** catalysée par 5 %mol de Pt (II) suivie d'une hydrolyse à la soude (**Schéma 140**).

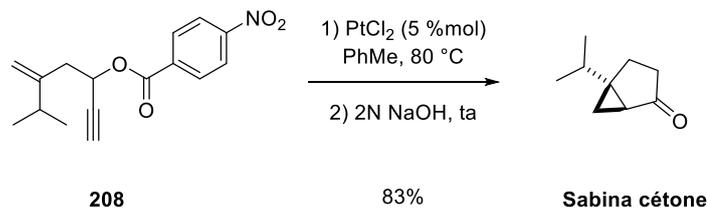


Schéma 140 : Synthèse de la Sabina cétone par cycloisomérisation catalysée au Pt(II)

Cette méthodologie a été également appliquée à la synthèse de terpènes,^{205b} plus particulièrement le sesquiterpène (-)-cubébol par le groupe de Fehr^{205a}) et de manière plus général la famille des cubebanes par le groupe de Fürstner^{201b}) (**Figure 63**).

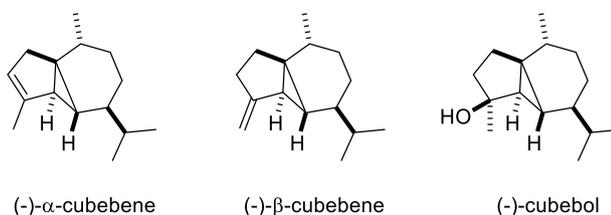


Figure 63 : Produits naturels sesquiterpènes synthétisés par cyclopropanation

Le mécanisme décrit par Fürstner permet le passage de l'acétate d'ényne **209** en énol acétate **210** par cycloisomérisation diastéréosélective, catalysée par un complexe de Pt (II) avec un excellent rendement (**Schéma 141**). La saponification de l'ester amène ensuite un précurseur **211** très avancé de la synthèse des cubebanes.

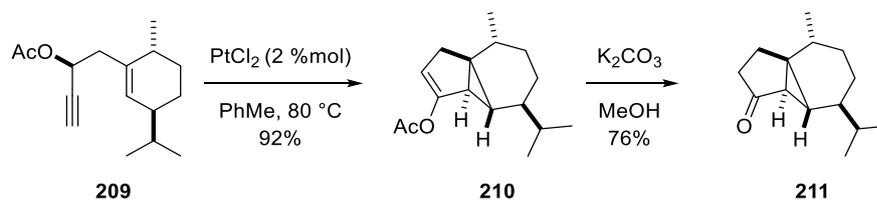


Schéma 141 : Cycloisomérisation au Pt(II) puis saponification dans le cadre de la synthèse de cubebanes

En 2008, le groupe de Malacria et Fensterbank¹⁹⁶ a rapporté la cycloisomérisation du cyclobutyl ényne acétate **199** catalysée aux complexes de platine (II), d'or (I) ou (III) (**Schéma 142**). Ils ont montré que l'utilisation de 5%mol de PtCl₂ aboutissait exclusivement au produit tricyclique **212** issu de la migration 1,2-OAc alors que ce dernier est obtenu en mélange avec le composé allénique **213** après catalyse à l'or (2 %mol).

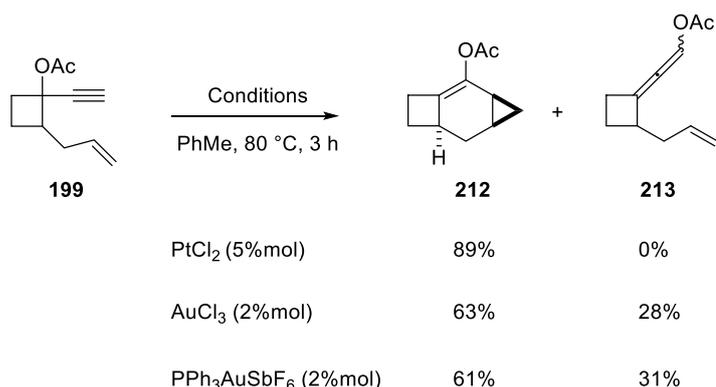


Schéma 142 : Cycloisomérisation de l'ényne acétate **199** catalysée par Pt (II), Au (I) ou Au (III)

En version intermoléculaire,^{201d),206} la cyclopropanation d'alcènes utilisant un ester propargylique comme précurseur de carbène métallique a été étudiée par de nombreux chercheurs, notamment Uemura,²⁰⁷ avec des catalyseurs de Ru (II), Rh (I), Au (III), Pt (II) ou Ir (I).

III. B. b) Résultats

La cycloisomérisation des précurseurs cyclobutyl cyclopentyl et cyclohexyl a été réalisée avec PtCl₂ (5 %mol) dans le toluène à 80 °C pendant 3 h et a montré l'obtention d'un seul diastéréoisomère quantitativement (**Schéma 143**). Le complexe PtCl₂ a été préférés à ceux d'or (I) ou (III) pour favoriser exclusivement la migration 1,2 de l'acétate propargylique et la cyclopropanation, en évitant la formation d'allènes.¹⁹⁶ L'acétate tricyclique **212** obtenu, a été ensuite saponifié dans des conditions douces pour donner la cétone tricyclique **198** sous la forme d'un seul diastéréoisomère.

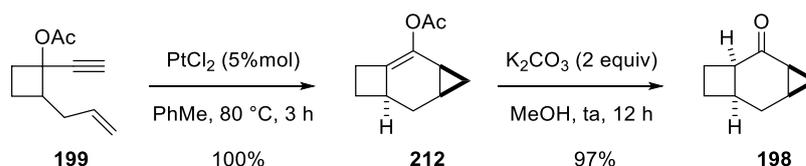


Schéma 143 : Cycloisomérisation puis saponification du précurseur ényne acétate

III. C. Préparation de l'intermédiaire avancé 223

Dans le cheminement de la synthèse totale de l'analogue **196**, la fonctionnalisation de la cétone tricyclique **198** a été envisagée. Dans un premier temps, l'ouverture sélective du cyclopropane en position 1,3 du carbonyle a été étudiée pour obtenir le squelette bicyclique fonctionnalisé à

²⁰⁶ Johansson, M. J.; Gorin, D. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003.

²⁰⁷ a) Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505–8513. b) Miki, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2019–2022.

l'emplacement souhaité. De manière intéressante, cette réactivité a été rapportée par le groupe de Tardella sur une cétone bicyclique en utilisant le chlorure de pyridinium comme source d'halogénure nucléophile (**Schéma 144**).²⁰⁸ Alors que la régiosélectivité de cette réaction est totale, l'auteur ne parle pas de la diastéréosélectivité.

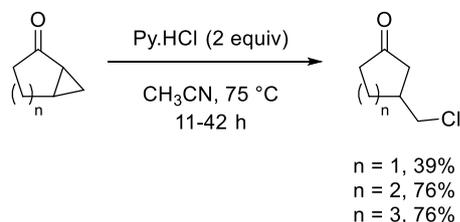


Schéma 144 : Ouverture régiosélective d'une cétone bicyclique en 1,3 du cyclopropyle

L'utilisation de ce nucléophile sur notre cétone tricyclique **198** a conduit à l'ouverture régiosélective du cyclopropane et à l'obtention de la cétone γ -chlorée **213** en un seul diastéréoisomère avec un rendement modéré de 51% (**Schéma 145**).

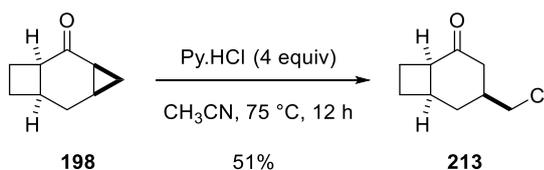


Schéma 145 : Ouverture sélective de **198** en 1,3 du cyclopropane

Par la suite, la protection du carbonyl en thioacétal a été envisagée pour le rendre inactif lors de la fonctionnalisation de la chaîne alkyle. Le bicycle thioacétal chloré **214** a été préparé dans les conditions de Nakayama²⁰⁹ en utilisant l'éthanedithiol et l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec un excellent rendement (**Schéma 146**).

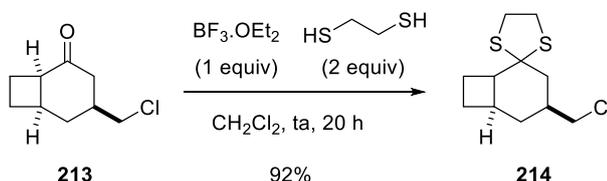


Schéma 146 : Synthèse du bicycle thioacétal chloré **214**

La synthèse du bicycle thioacétal iodé **215**, précurseur de la substitution nucléophile C sp³ - C sp³ sur l'alkyle iodé **218-Bn** après échange halogène métal avec le *t*BuLi, a été envisagée (**Schéma**

²⁰⁸ Di Bello, N. Pellacani, L., Tardella, P. A.; *Synthesis* **1978**, 227-228.

²⁰⁹ Sugihara, Y.; Takeda, H.; Nakayama, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 597-605.

147) Étonnamment, la réaction de Finkelstein²¹⁰ à partir du bicyclic thioacétal chloré **214** n'a jamais conduit au composé iodé **215**. Alors que cette réaction est décrite sur les halogénures d'alkyles primaires non substitués, elle l'est peu en présence d'un groupement alkyle en β de l'halogène et pas du tout avec les motifs cyclohexane. Ainsi, cet échange a été réalisé à partir du composé bromé, dont le caractère nucléofuge est plus accentué.²¹¹ Après formation du bicyclic thioacétal bromé **217** en deux étapes, le composé iodé **215** a été obtenu sans problème avec un rendement de 88%. Puis, il a été engagé dans une réaction avec l'électrophile alkyle iodé **218-Bn** après sa lithiation avec le *t*BuLi, pour réaliser la substitution nucléophile dans les conditions de Bailey.²¹² Cependant, seul le produit d'hydrolyse de **215** a été récupéré au dépend du produit attendu. Ce type d'alkylation C sp³ - C sp³ avec un lithien semble délicat car peu d'exemples l'illustrent dans la littérature.^{212,213}

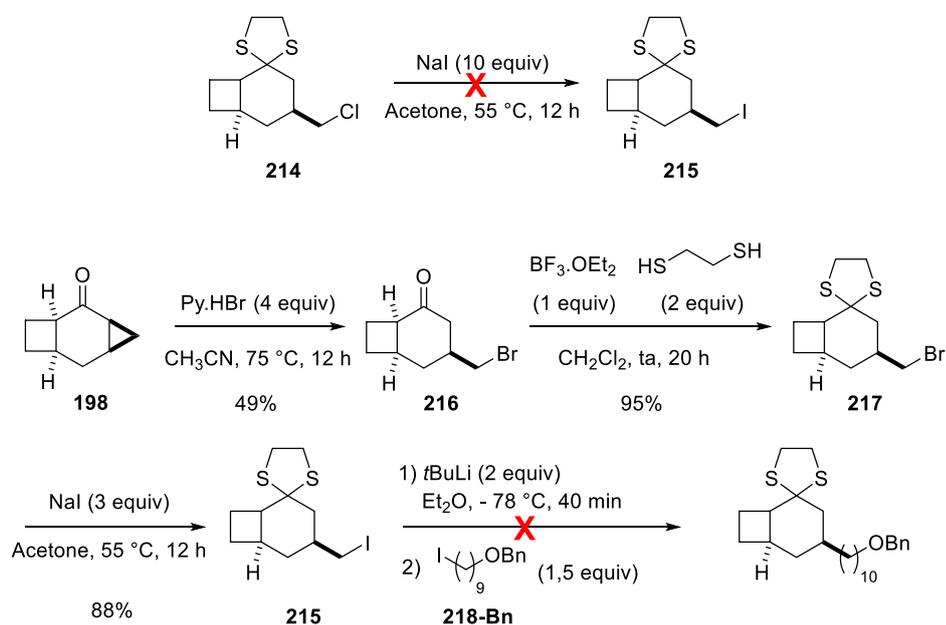


Schéma 147 : Préparation du bicyclic thioacétal iodé puis substitution nucléophile après échange halogène-métal sur un alkyle iodé

La mauvaise réactivité du lithien formé *in situ* pourrait peut-être s'expliquer par la présence des atomes de soufre ou par la formation d'un anion de longue chaîne alkyle. Par la suite, le composé nitrile, plus réactif, a été étudié. Ainsi, le substrat chloré **214** a été transformé quantitativement en nitrile **219** en utilisant le NaCN dans le DMF selon les conditions de Katz²¹⁴ et Gais²¹⁵ (**Schéma 148**).

²¹⁰ Finkelstein, H. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528–1532.

²¹¹ a) Caldwell, C. G.; Rupprecht, K. M.; Bondy, S. S.; Davis, A. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2355–2361. b) Shi, B.; Hawryluk, N. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1030–1042. c) Huber, K. L.; Ghosh, S.; Hardy, J. A. *Biopolymers* **2012**, *98*, 451–465.

²¹² Bailey, W. F.; Gagnier, R. P.; Patricia, J. J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2098–2107.

²¹³ Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Buckwalter, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5560–5561.

²¹⁴ Acton, N.; Hou, D.; Schwarz, J.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1011–1018.

²¹⁵ Gais, H.-J.; Loo, R.; Roder, D.; Das, P.; Raabe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1500–1526.

Étonnamment, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de NaI connue pour améliorer la réactivité de cette substitution,²¹⁶ abaisse le rendement de la réaction à 44%.

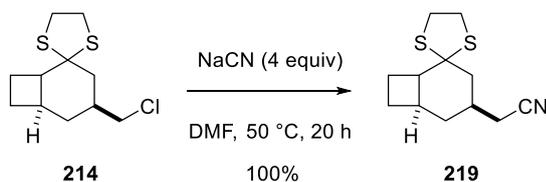


Schéma 148 : Passage du bicyclic chloré au nitrile

L'alkylation de ce nitrile pour former la cétone correspondante a été testée par un Grignard dans les conditions de Miller²¹⁷ et par un lithien selon Omura²¹⁸ (**Schéma 149**). Les nucléophiles métalliques sont formés à partir de bromoalcools commerciaux. Pour des raisons économiques, nous avons travaillé avec des composés alkyles comportant 9 ou 11 atomes de carbone. Cependant, aucune conversion n'a été observée dans les deux cas, au dépend de l'hydrolyse du substrat organométallique.

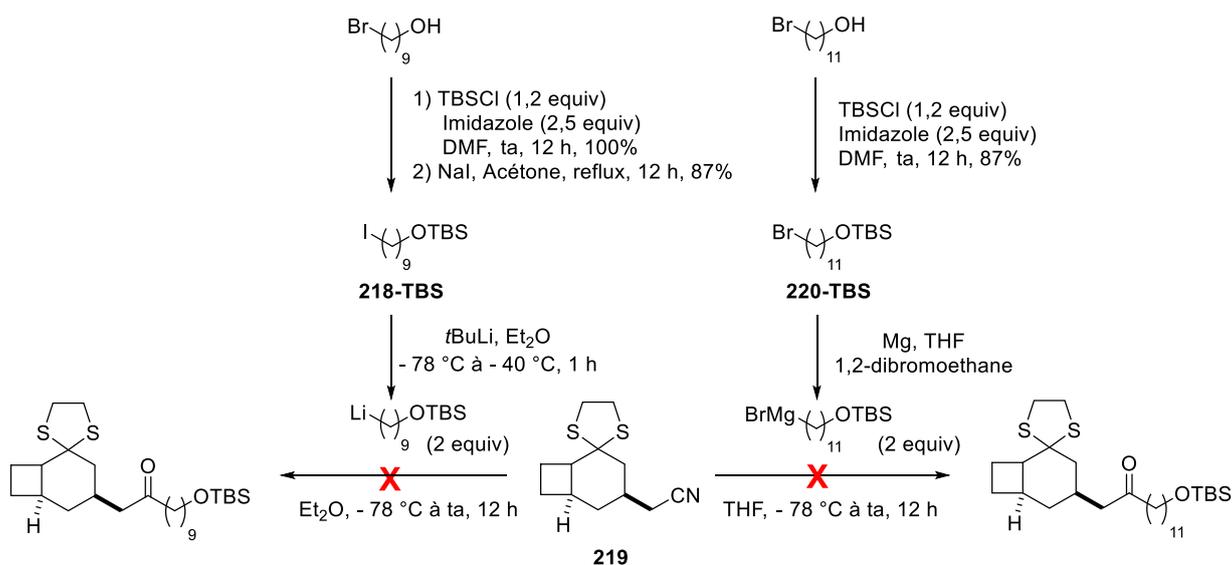


Schéma 149 : Echec de l'addition nucléophile de grignard ou lithien sur le bicyclic nitrile

Une explication à cette non réactivité pourrait être la déprotonation en α du nitrile par l'intermédiaire Grignard ou lithien formé.²¹⁹ Le nitrile **219** a donc été transformé quasi

²¹⁶ Kel'in, A. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074–2075.

²¹⁷ Husain, S. S.; Forman, S. A.; Kloczewiak, M. A.; Addona, G. H.; Olsen, R. W.; Pratt, M. B.; Cohen, J. B.; Miller, K. W. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3300–3307.

²¹⁸ Takano, D.; Nagamitsu, T.; Ui, H.; Shiomi, K.; Yamaguchi, Y.; Masuma, R.; Kuwajima, I.; Omura, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3017–3020.

²¹⁹ a) Hauser, C. R.; Humphlett, W. J. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 359–366. b) Chastrette, M.; Amouroux, R.; Subit, M. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *99*, C41–C43.

quantitativement en aldéhyde **221** plus électrophile, avec le DIBAL-H selon les conditions de Matsubara (**Schéma 150**).²²⁰

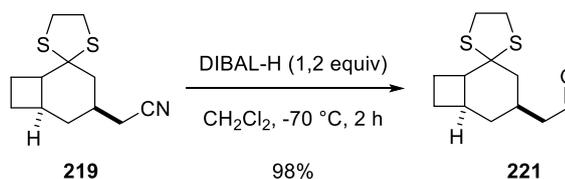


Schéma 150 : Réduction du bicyclic nitrile en aldéhyde

Cet aldéhyde a été engagé comme électrophile dans une réaction d'addition nucléophile faisant intervenir un alkyle lithien possédant un groupement TBS **218-TBS** ou Bn **218-Bn**, selon des conditions classiques (**Schéma 151**).²²¹ La réaction dans l'éther a conduit aux produits d'alkylation avec des rendements modérés ainsi qu'une grande quantité de lithien hydrolysé.

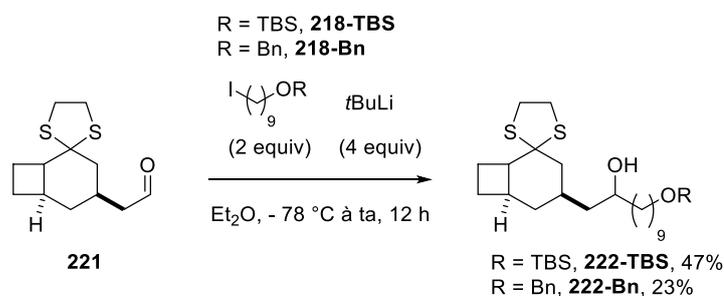


Schéma 151 : Addition nucléophile d'un alkyle lithien sur le bicyclic aldéhyde **221**

Ces composés **222-TBS** et **222-Bn** ont été les seuls produits d'alkylation obtenus par réactions d'addition ou substitution nucléophiles. La présence d'atomes de soufre pourrait expliquer la mauvaise réactivité de ce bicyclic puisqu'à notre connaissance, aucune réaction d'addition nucléophile sur un motif cyclohexane thioacétal aldéhyde n'est décrite. Ainsi, le clivage des liaisons carbone - soufre du thioacétal a été une priorité par la suite. Les conditions de Nakayama²²² utilisant du Nickel de Raney activé sous atmosphère d'hydrogène dans l'éthanol pendant plusieurs jours ont été testées (**Schéma 152**). La conversion a été lente mais les produits désulfurisés ont été obtenus avec des rendements modérés (24% pour **223-TBS**) à bons (70% pour **223-Bn**) après trois jours de réaction. Il est à noter que le groupement protecteur benzyle n'a pas été clivé malgré la présence de dihydrogène.

²²⁰ Shiba, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13636–13639.

²²¹ a) Nicewicz, D. A.; Satterfield, A. D.; Schmitt, D. C.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17281–17283. b) Herbert, M. B.; Marx, V. M.; Pederson, R. L.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 310–314.

²²² a) Sugihara, Y.; Takeda, H.; Nakayama, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 597-605. b) Zheng, C.; Dubovyk, I.; Lazarski, K. E.; Thomson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17750–17756.

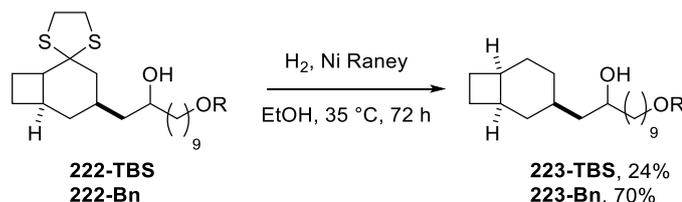


Schéma 152 : Clivage des liaisons carbone - soufre du thioacétal

La synthèse de l'intermédiaire de l'analogue de l'acide pentacyclo anamoxique **223** à partir de la cétone tricyclique a finalement été réalisée en six étapes avec un rendement global de 5.2% pour le groupement TBS et de 7.4% pour le groupement Bn.

IV. Différentes voies testées

IV. A. Oxydation de Swern

La suite de la synthèse de l'analogue des produits de dégradation de l'acide pentacycloanamoxique consiste au clivage de l'alcool sur l'intermédiaire **223**. La stratégie visée passe par l'oxydation de l'alcool en cétone puis par son clivage, soit directement, soit après transformation en thioacétal. Ainsi, la réaction de Swern a été testée sur l'alcool bicyclique **223-TBS**, dans les conditions décrites sur des motifs cyclohexanes d'alcools secondaires (**Schéma 153**).²²³ Cependant, les résultats n'ont pas montré l'obtention de la cétone bicyclique attendue mais un mélange de composés inconnus. Aucune trace de cétone n'a été observée alors qu'un aldéhyde est apparu. Celui-ci proviendrait soit de la déprotection du groupement TBS soit d'un réarrangement de Brook intramoléculaire intervenu lors de l'alkylation, suivi par l'oxydation de l'alcool primaire.

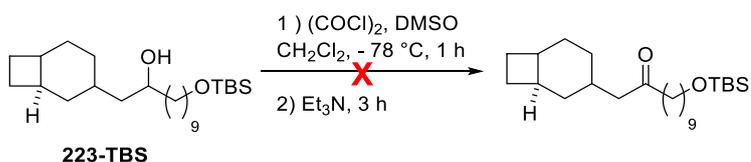


Schéma 153 : Echec de l'oxydation de l'alcool en cétone par réaction de Swern

La formation de cet aldéhyde est surprenante car il existe dans la littérature plusieurs exemples d'oxydations d'alcools secondaires comportant un motif OTBS par la méthode de Swern sans

²²³ a) Kumar, K.; Wang, S. S.; Sukenik, C. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 665–670. b) Varseev, G. N.; Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3685–3688. c) Barykina, O. V.; Rossi, K. L.; Rybak, M. J.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5334–5337.

déprotection du TBS.²²⁴ L'alcool **223** est actuellement l'intermédiaire de synthèse le plus avancé que nous avons synthétisé. Pour des raisons de quantité de matière, nous n'avons pas pu tester cette oxydation sur le composé benzylé.

Dans le but d'introduire la chaîne carbonée sur le bicyclic avec de bons rendements, d'autres méthodes d'alkylation ont été testées et sont présentées dans ce chapitre.

IV. B. Préparation thioacétal sur bicyclic puis substitution nucléophile

La formation d'un thioacétal terminal sur l'aldéhyde **221** a été étudiée. Il pourrait jouer le rôle de précurseur nucléophile²²⁵ de la substitution sur l'alkyle iodé **218-TBS** (Schéma 154). Après alkylation, les deux motifs thioacétals pourraient être clivés en une seule étape. La préparation du dithioacétal **224** a été réalisée dans les conditions précédentes, avec un rendement modéré de 46% du fait de sa faible stabilité sur gel de silice. **224** a été engagé dans une réaction de substitution nucléophile après déprotonation au pied du thioacétal terminal dans les conditions de Williams^{225c)} et de Smith III,^{225a-b),226} puis attaque sur l'électrophile iodé **218-TBS**. Cependant, cette réaction n'a montrée aucune conversion.

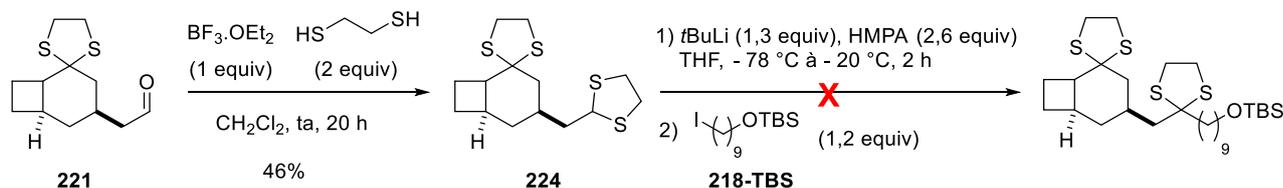


Schéma 154 : Thioacétalisation puis échec de la substitution nucléophile sur un alkyle iodé

Cette alkylation d'un thioacétal terminal semble délicate car la déprotonation de certains composés ou l'activation d'électrophiles peuvent ne pas avoir lieu comme l'a rencontré Smith III en 2004.²²⁷ Ce résultat pourrait donc provenir d'une mauvaise métallation du composé di thioacétal **224** ou d'une non réactivité de l'électrophile alkoxy iodé **218-TBS**.

²²⁴ a) Paterson, I.; Chen, D. Y.-K.; Aceña, J. L.; Franklin, A. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1513–1516. b) Cambeiro, F.; López, S.; Varela, J. A.; Saá, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5959–5963.

²²⁵ a) Smith III, A. B.; Chen, K.; Robinson, D. J.; Laakso, L. M.; Hale, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4211–4274. b) Smith III, A. B.; Condon, S. M.; McCauley, J. A.; Leafy, J. W.; Leazer Jr, J. L.; Maleczka Jr, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4907–4910. c) Williams, D. R.; Sit, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2949–2954.

²²⁶ Smith III, A. B.; Condon, S. M.; McCauley, J. A.; Leazer Jr, J. L.; Leahy, J. W.; Maleczka Jr, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5407–5408.

²²⁷ Smith, A. B.; Adams, C. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 365–377.

IV. C. Réaction de Wittig sur l'aldéhyde bicyclique

La dernière méthode testée pour insérer la chaîne alkyle sur le bicyclic avec un bon rendement a été la réaction de Wittig utilisant l'ylure **225** synthétisé et le bicyclic aldéhyde (**Schéma 155**). Les conditions utilisées et décrites par les groupes de Nakanishi²²⁸ et Izquierdo²²⁹ ont permis d'obtenir le sel de phosphonium avec un rendement de 76% en mélangeant le benzyl alkoxy iodé **218-Bn** avec la triphénylphosphine au reflux du toluène pendant trois jours. La réaction de Wittig selon les conditions d'Izquierdo,²²⁹ de Wee²³⁰ et Taber²³¹ n'a cependant pas abouti à la formation de l'alcène attendu. Le bicyclic aldéhyde n'a pas été consommé et le phosphonium a été oxydé par la présence de composé oxygéné provenant probablement du ^tBuOK.

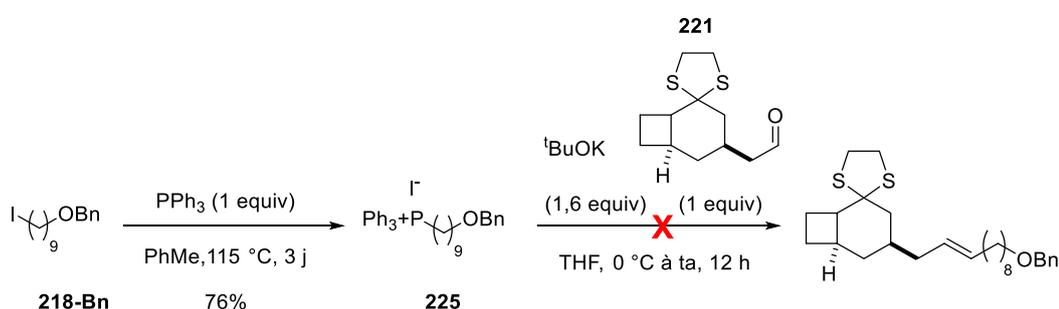


Schéma 155 : Echec de la réaction de Wittig du bicyclic aldéhyde sur l'ylure de phosphonium préparé à partir du benzyl alkoxy iodé

Pour remédier à ces problèmes, il serait intéressant de tester différentes bases pour la formation de l'ylure de phosphore, dont le *n*BuLi.²³²

Conclusion et perspectives

Dans cette partie, nous avons décrit la synthèse de l'intermédiaire avancé **223** de l'analogue des produits de dégradation de l'acide pentacycloanammoxique en treize étapes, partant de la cyclobutanone avec un rendement global de 3.5% pour le TBS et 5.0% pour le Bn. Pour des raisons économiques portant sur l'alkyle bromé commercial, ce composé comporte 19 atomes de carbone. Cette synthèse a fait intervenir différentes transformations clés dont la cycloisomérisation catalysée au complexe de platine (II), l'ouverture diastéréosélective du cyclopropane et l'alkylation du bicyclic.

²²⁸ Gargiulo, D.; Blizzard, T. A.; Nakanishi, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5423-5432.

²²⁹ Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodríguez, M.; Tamayo, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 309-317.

²³⁰ Annadi, K.; Wee, A. G. H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1021-1038.

²³¹ Taber, D. F.; Sheth, R. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8030-8032.

²³² a) Alberti, M. N.; Orfanopoulos, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2465-2468. b) Mondal, S.; Gold, B.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8664-8669.

Cette dernière s'est montrée délicate puisqu'une seule voie de synthèse parmi de nombreuses testées a permis l'obtention du produit d'alkylation, avec un rendement modéré. Pour comprendre ces résultats surprenants, il serait intéressant d'étudier les réactions d'alkylation sans les atomes de soufre, pour connaître leur influence sur la réactivité.

Partant de cet intermédiaire avancé **223**, la fin de la synthèse envisagée pour préparer l'analogue **196** comporte quatre étapes ; l'oxydation de l'alcool en cétone, sa réduction, la déprotection de l'alcool primaire et enfin son oxydation en acide carboxylique (**Schéma 156**).

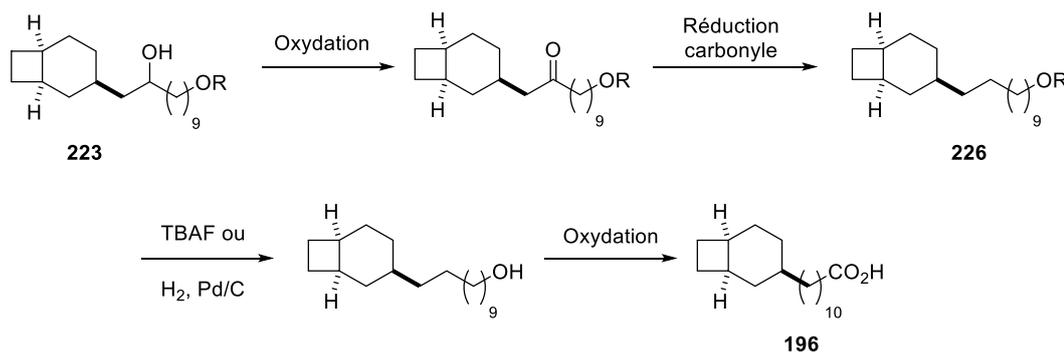


Schéma 156 : Fin de la synthèse totale de l'analogue de l'acide pentacyclo anammoxique envisagée

L'oxydation de l'alcool secondaire, déjà testée par réaction de Swern mais sans succès, pourrait être étudiée avec d'autres agents oxydants connus comme le PCC^{223c),233}, le DMP^{224c),234} ou encore le système catalytique perruthénate de tétrapropylammonium / N-oxyde-N-méthylmorpholine (TPAP / NMO).²³⁵ Ce dernier, inventé par le groupe de Ley-Griffith en 1987,^{235a)} permet d'oxyder dans des conditions douces les alcools primaires et secondaires pouvant contenir des motifs éthers silylés, époxydes ou encore des doubles liaisons. Le clivage du carbonyle pourrait ensuite être effectué par la méthode de Mozingo²³⁶ vue auparavant, passant par la formation d'un thioacétal puis de son clivage en présence de dihydrogène et de nickel de Raney.²³⁷ Si l'oxydation puis la réduction du carbonyle s'avèrent être difficiles à mettre en place, une autre stratégie consiste à métyler l'alcool secondaire puis le cliver par attaque d'un hydrure en présence de LiAlH₄ (**Schéma 157**).

²³³ Sur cyclohexane alcool : a) Yun, S. Y.; Zheng, J.-C.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8413–8415. Avec groupement silylé : b) Crisp, G. T.; Meyer, A. G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5831–5846.

²³⁴ Schläger, N.; Kirschning, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7721–7729.

²³⁵ a) Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627. b) Hobley, G.; Stuttle, K.; Wills, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4739–4748.

²³⁶ Mozingo, R. *Org. React.* **2011**, *4*, 362–367. Sugihara, Y.; Takeda, H.; Nakayama, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 597–605.

²³⁷ Sugihara, Y.; Takeda, H.; Nakayama, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 597–605.

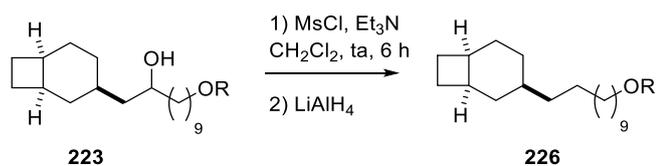


Schéma 157 : Perspective de déoxygénation par méthylation puis clivage du OMs en présence de LiAlH_4

Le bicyclic TBS **226** ainsi formé serait par la suite déprotégé dans les conditions classiques avec le TBAF^{238} et le Bn en présence de dihydrogène et de palladium sur charbon. La dernière étape de cette synthèse de l'analogue des produits de dégradation de l'acide pentacycloanammoxique consisterait en l'oxydation de l'alcool terminal primaire en acide carboxylique.

V. Méthodologie autour d'une cétone tricyclique

Lors de la synthèse de l'analogue des produits de dégradation de l'acide pentacycloanammoxique, la cétone tricyclique originale **198a**, inconnue dans la littérature, a montré des propriétés très intéressantes et nous avons voulu l'étudier plus en détails. Nous avons préparé deux de ses analogues **198b** et **198c** afin d'élargir le domaine traité (**Schéma 158**). Obtenues sous forme d'un seul diastéréoisomère, leur stéréochimie a été étudiée afin de connaître leur géométrie, et pouvoir envisager des additions diastéréosélectives sur le motif carbonyle. De plus, ces plateformes montrent un fort potentiel pour la régiosélectivité des réactions d'extension de cycles, que nous avons aussi étudiés.

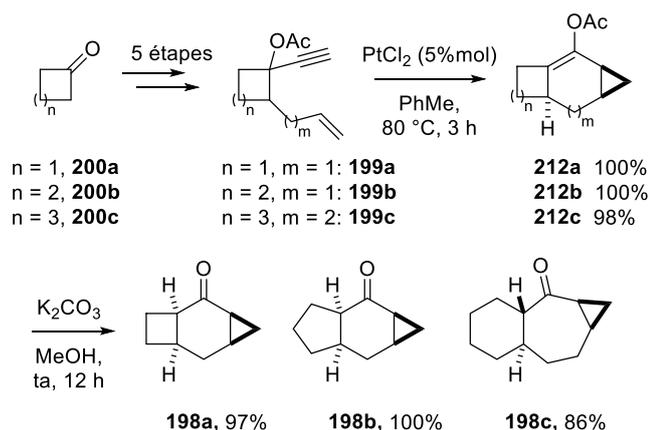


Schéma 158 : Préparation de trois cétones tricycliques en un seul diastéréoisomère

²³⁸ Marron, B. E.; Spanevello, R. A.; Elisseou, M. E.; Serhan, C. N.; Nicolaou, K. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5522–5527.

V. A. Analyse structurale par diffraction RX

Dans le but d'établir la stéréochimie relative de ces dérivés huileux, les cétones **198a** et **198c** ont été condensées avec le 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) au reflux du méthanol en présence de 0.05 équivalent d'acide paratoluenèsulfonique, pour donner les hydrazones solides **198a-DNPH** et **198c-DNPH** avec un rendement de 68 et 71% respectivement (**Schéma 159**). Ces derniers ont pu être analysés par diffraction RX pour déterminer leur structure et configuration relative, et donc celle des cétones de départ également. Nous avons déduit que **198a** possède ses quatre atomes d'hydrogène en jonctions de cycles de configuration *cis*, et ses deux cycles terminaux en configuration *syn* l'un par rapport à l'autre. A l'inverse, les atomes d'hydrogènes en tête de pont du cyclopropane de **3c** sont toujours en configuration *cis*, mais ceux du cyclohexane sont en configuration *trans*. Cela suggère que du fait de la forte contrainte de cycle du cyclobutane, la transformation de l'acétate a conduit à l'isomère *cis* alors que le cyclohexane plus large, est assez flexible pour former l'isomère le plus stable *trans* avec une parfaite conformation chaise (**Figure 64**). Sachant que la jonction de cycle *cis* est la plus favorable entre une cyclohexanone et un cyclopentane,²³⁹ la structure de la cétone **198b** proposée est identique à celle de **198a**.

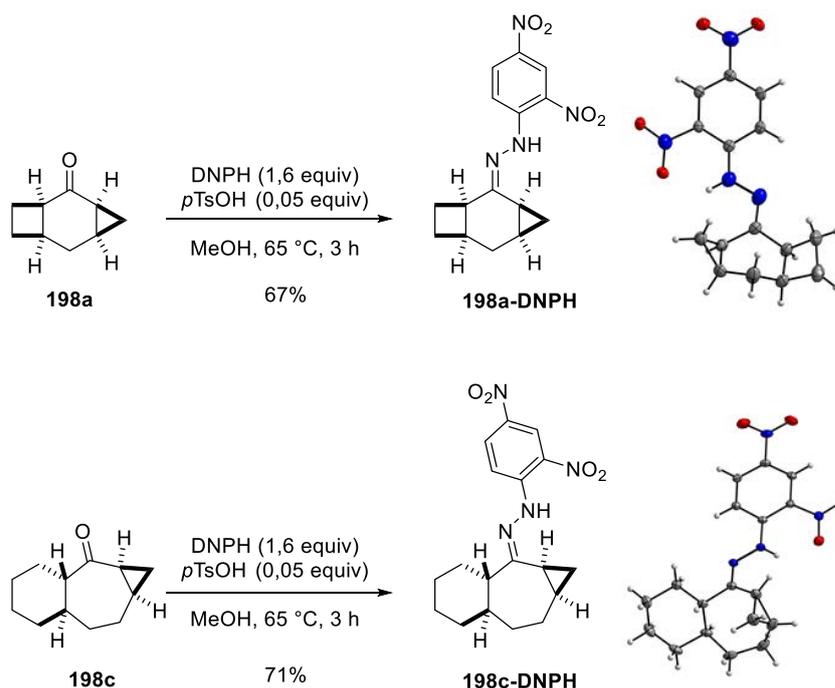


Schéma 159 : Préparation et représentation ORTEP des hydrazones **198a-DNPH** et **198c-DNPH**

²³⁹ Gordon, H. L.; Freeman, S.; Hudlicky, T. *Synlett* **2005**, 2005, 2911–2914.

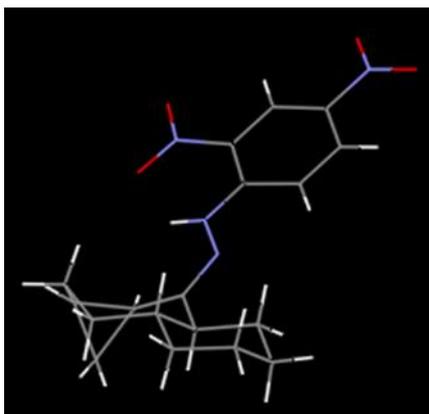


Figure 64 : Conformation chaise du cyclohexane de **198c-DNPH**

V. B. Addition diastéréosélective sur carbonyle

Les analyses RX ont permis de découvrir la structure originale des cétones **198a** et **198b** montrant une face concave et une face convexe (Figure 65).

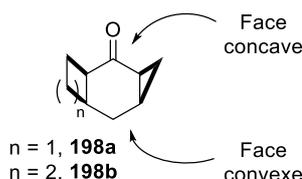


Figure 65 : Faces concave et convexe des cétones **198a** et **198b**

Ainsi, la diastéréosélectivité des réactions d'addition nucléophile sur le motif carbonyle a été étudiée sur **198a**, anticipant une attaque exclusive du côté de la face convexe la moins encombrée.

V. B. a) Phénylacétylène

Pour valider cette hypothèse, l'addition 1,2 du phényle acétylure de lithium, obtenu après déprotonation du phénylacétylène par le *n*BuLi, a été menée sur **198a**. L'alcool **227** a été isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec un rendement de 61% (Schéma 160). La stéréochimie de ce dernier a été établie par RMN NOESY sur le composé **228** préparé par O-allylation quantitative de **227** en présence de bromure d'allyle.²⁴⁰ Cette analyse a confirmé l'attaque exclusive du côté de la face convexe.

²⁴⁰ Simonneau, A.; Harrak, Y.; Jeanne-Julien, L.; Lemièrre, G.; Mouriès-Mansuy, V.; Goddard, J.-P.; Malacria, M.; Fensterbank, L. *ChemCatChem* **2013**, 5, 1096–1099.

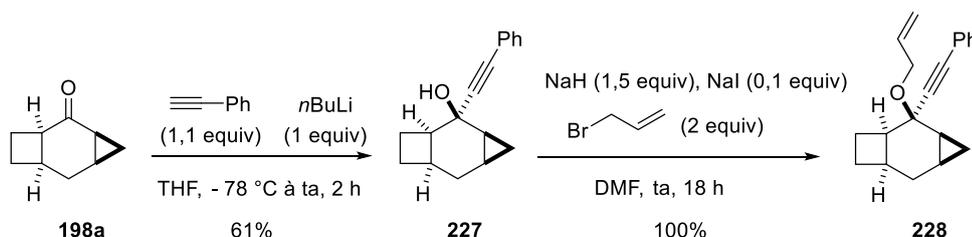


Schéma 160 : Addition nucléophile diastéréosélective du phénylacétylène sur la cétone **198a** suivi d'une réaction d'O-alkylation

V. B. b) Réduction du carbonyle en alcool

Pour connaître le niveau de diastéréosélectivité de l'addition nucléophile sur **198a**, le plus petit des nucléophiles, l'hydrure H^- , a été engagé dans la réduction de la fonction carbonyle en alcool. L'utilisation de 2 équivalents de $NaBH_4$ dans l'éthanol à température ambiante pendant 48 h a permis l'obtention très majoritaire de l'alcool **229**, provenant de l'attaque par la face convexe, avec un ratio diastéréomérique de 92/8 (**Schéma 161**). La stéréochimie relative de cet alcool a été déterminée par RMN NOESY de l'ester **230**, synthétisé quantitativement à partir du chlorure d'acyle dinitro phényle en présence de triéthylamine et de DMAP.

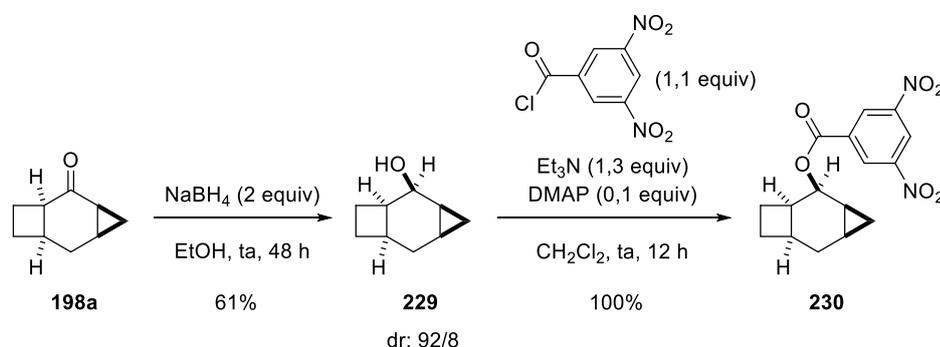


Schéma 161 : Réduction diastéréosélective du carbonyle en alcool suivi de l'estérification en ester dinitro phényle

V. B. c) Ouverture sélective en position 1,3 du cyclopropane

Ensuite, nous nous sommes tournés vers l'ouverture sélective en position 1,3 du cyclopropane²⁴¹ décrite dans la première partie, afin d'obtenir un précurseur avancé de l'analogue des produits de dégradation de l'acide pentacycloanammoxique (**Schéma 145** et **Schéma 147**). Afin

²⁴¹ Di Bello, N. Pellacani, L. Tardella, P. A.; *Synthesis* **1978**, 227-228.

d'améliorer le rendement, cette étape a également été testée selon les conditions de Raghavan²⁴² en utilisant l'acétylméthanesulfonate combiné au bromure de tétraméthylammonium (**Schéma 162**). Cependant, la réactivité n'a pas été améliorée et le bromure **216** a été obtenu avec un rendement de 54%, similaire à celui de 49% en utilisant le sel de pyridinium bromé.

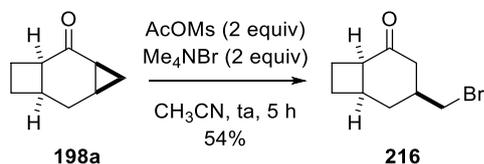


Schéma 162 : Ouverture sélective en 1,3 du cyclopropane de **198a** avec une autre méthode

D'autres hétérofonctionnalisations ont pu être faites sur la chlorocétone **213** à travers la réaction de Baeyer-Villiger (BV) régiosélective, montrant la migration exclusive du cyclobutane pour donner la lactone **231** avec un bon rendement (**Schéma 163**).

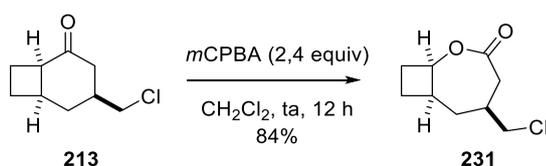
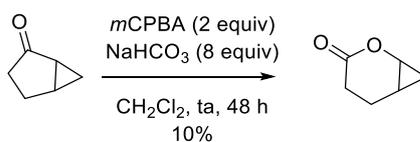


Schéma 163 : Baeyer-Villiger régiosélective sur la chloro cétone **213**

V. C. Régiosélectivité des réactions d'extension de cycle

V. C. a) Baeyer-Villiger

D'un point de vue régiosélectivité, l'oxydation de BV de la cétone tricyclique **198a** est très intéressante car il est difficile d'anticiper quel cycle, cyclopropane ou cyclobutane, migrerait le plus facilement et si cette migration pourrait être totalement sélective. Le groupe de Wiberg²⁴³ a montré que cette réaction était complètement régiosélective sur la cétone bicyclique cyclopropyl - cyclopentanone avec une migration exclusive du cyclopropane (**Schéma 164**). La lactone a été obtenue avec un faible rendement du fait d'une très lente conversion de la cétone de départ.

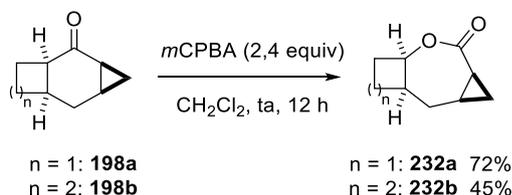


²⁴² Demuth, M.; Raghavan, P. R. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2338–2340.

²⁴³ Wiberg, K. B.; Snoonian, J. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1390–1401.

Schéma 164 : Régiosélectivité de l'oxydation de Baeyer-Villiger sur une cétone bicyclique

Les réactions de BV des cétones **198a** et **198b** ont donc été effectuées dans les conditions classiques²⁴⁴ utilisant le *m*CPBA en excès dans le dichlorométhane, et de manière intéressante, un seul régioisomère a été obtenu pour chaque réaction (**Schéma 165**).

**Schéma 165** : Régiosélectivité de la réaction de BV sur les cétones tricycliques **198a** et **198b**

La structure de ces lactones **232a** et **232b** a été confirmée par des expériences de RMN 2D. Ces résultats ont montré une cohérence avec les travaux de Wiberg car c'est le groupe le plus volumineux cyclobutyl (**232a**) et cyclopentyl (**232b**) qui a migré. Étonnamment, **198c** ($n = 3$, $m = 2$) ne réagit que très peu sous les mêmes conditions de BV, la conversion du réactif de départ n'apparaît qu'en forçant les conditions opérationnelles (*m*CPBA (5 equiv), 3 jours de réaction) et la lactone obtenue n'est pas très propre. Alors que l'explication de cette faible réactivité, identique à celle de Wiberg, n'est pas très claire, la formation d'une lactone à huit atomes pourrait être défavorable et la différence de configuration de la jonction de cycle entre **198c** comparé à **198a** et **198b** pourrait également jouer un rôle.

V. C. b) Réarrangement de Beckmann

Pour comparer l'oxydation de BV à une autre réaction d'extension de cycle, le réarrangement de Beckmann a été étudié, dans lequel une cétone cyclique est convertie en oxime puis en lactame après traitement acide.²⁴⁵ Plusieurs conditions de solvants et bases ont été testées pour la formation d'oxime qui s'est avérée délicate. À l'inverse du chlorure d'hydroxylammonium avec l'acétate de sodium utilisés sans succès, les systèmes pyridine dans éthanol et carbonate de sodium dans un mélange eau - éthanol ont été les plus efficaces, le dernier montrant le meilleur rendement de 51% (**Schéma 166**).

²⁴⁴ Inui, M.; Nakazaki, A.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 469–472.

²⁴⁵ a) Beckmann, E. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 988–993. b) Winter, D. K.; Drouin, A.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2610. c) Donaruma, L. G.; Heldt, W. Z. *Org. React.* **2011**, *11*, 1-156. d) Tandon, V. K.; Awasthi, A. K.; Maurya, H. K.; Mishra, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 424. e) Zhang, J.; Dong, C.; Du, C.; Luo, G. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 352–356.

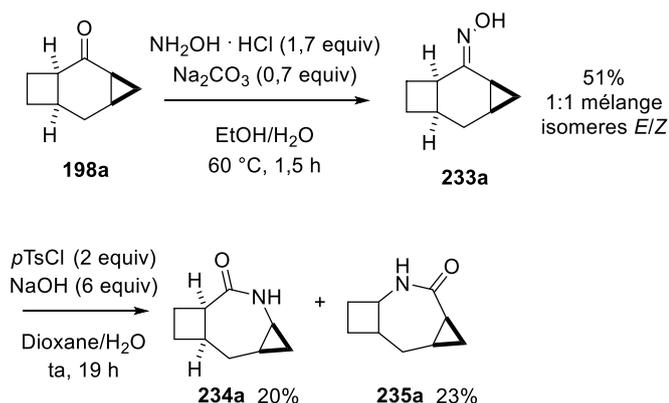


Schéma 166 : Réarrangement de Beckmann sur la cétone tricyclique **198a**

L'oxime **233a** a été obtenue en mélange inséparable des isomères *Z/E* dans un ratio 1 : 1, ce qui a conduit après réarrangement de Beckmann dans les conditions de Kotha,²⁴⁶ à l'obtention du mélange des deux régioisomères lactames **234a** et **235a** dans un ratio identique. Celles-ci ont pu être séparées facilement par chromatographie sur gel de silice. L'amide **234a** a pu être cristallisé et analysé par diffraction RX ce qui a confirmé sans ambiguïté la structure des deux isomères (**Figure 66**).

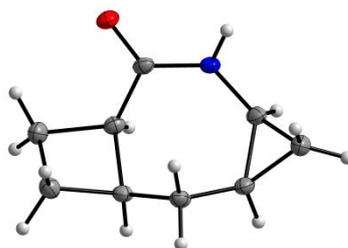


Figure 66 : Représentation ORTEP du lactame **234a**

Le composé **233a** a été benzylé afin de pouvoir séparer les deux oximes, mais encore une fois le produit a été obtenu en mélange inséparable des deux isomères *Z/E* de l'oxime benzylé **236** (**Schéma 167**).

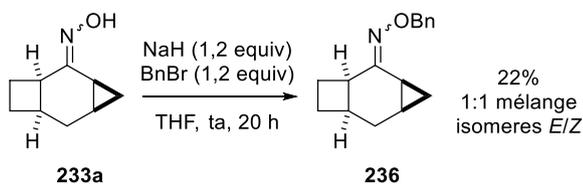


Schéma 167 : Benzylation du mélange des isomères *Z/E* de l'oxime **233a**

²⁴⁶ Kotha, S.; Ravikumar, O.; Majhi, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1503–1508.

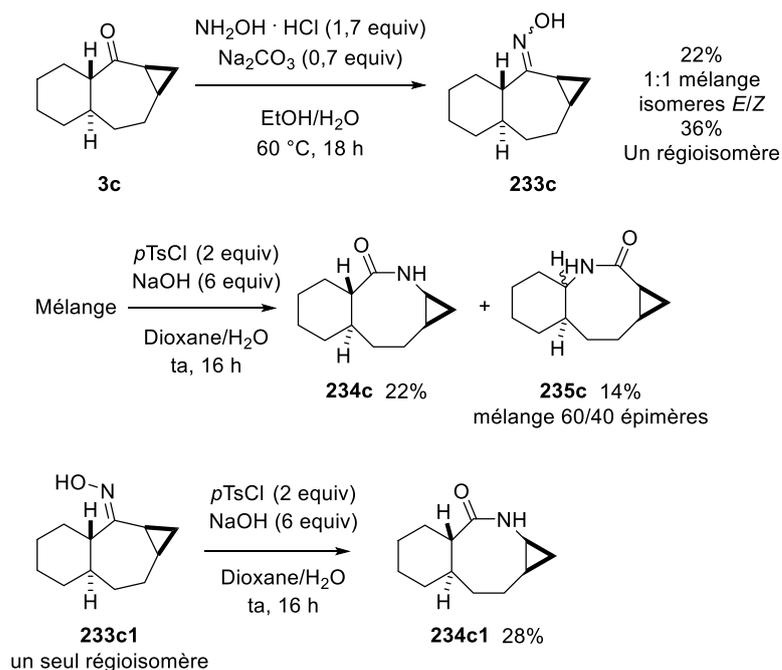


Schéma 169 : Réarrangement de Beckmann du mélange *Z/E* de l'oxime **233c** et d'une oxime isolée

V. C. c) Extension cycle carboné

L'étude de la régiosélectivité de l'extension de cycle par le diazométhane a été menée. Pour des raisons de sécurité, l'utilisation du triméthylsilyl-diazométhane (TMS-diazométhane) a été préférée. Le groupe de Shioiri²⁴⁸ a développé en 1980 l'homologation de cétones à l'aide du TMS-diazométhane et du $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ dans le dichlorométhane avec des rendements modérés. La transformation de la cyclohexanone en cycloheptanone a été réalisée avec un rendement de 57%. Plus tard, il a été montré que le méthanol permettait d'augmenter le rendement de ces réactions d'homologation en activant le TMS-diazométhane.²⁴⁹ D'autres méthodes plus originales d'extension de cycles ont été rapportées comme la combinaison TMS-diazométhane / *n*BuLi suivie du traitement acide à la silice, utilisée par le groupe de Lee (**Schéma 170**).²⁵⁰

²⁴⁸ a) Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4619-4622. b) Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 119-124.

²⁴⁹ Kühnel, E.; Laffan, D. D. P.; Lloyd-Jones, G. C.; Martínez del Campo, T.; Shepperson, I. R.; Slaughter, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7075-7078.

²⁵⁰ Liu, H.; Sun, C.; Lee, N.-K.; Henry, R. F.; Lee, D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11889-11893.

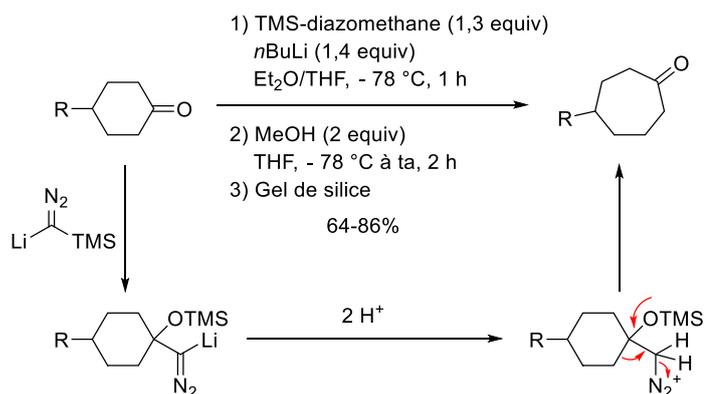


Schéma 170 : Réaction d'extension de cycle de cyclohexanones substituées en utilisant le TMS-diazométhane couplé au *n*BuLi

Nous avons testé dans un premier temps l'homologation sur la cyclohexanone, en présence de TMS-diazométhane et l'acide de Lewis BF₃.OEt₂ avec une quantité catalytique de méthanol selon les conditions de Mori (**Schéma 171**).²⁵¹ Cependant, la cycloheptanone attendue n'a pas été observée. Seule la cyclohexanone a été récupérée ainsi que du diméthoxy acétal **236**, résultant d'une attaque nucléophile du méthanol sur le carbonyle suivie d'une étherification par le TMS-diazométhane.²⁵²

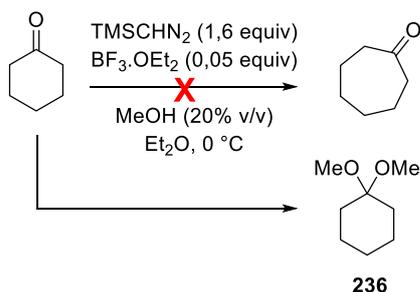


Schéma 171 : Echec de l'extension de cycle de la cyclohexanone par le TMS-diazométhane

Pour éviter la formation de ce sous-produit, d'autres conditions devraient être testées, en évitant notamment l'utilisation de méthanol. L'optimisation de l'extension de cycle de la cyclohexanone puis de nos cétones tricycliques est en cours.

²⁵¹ Sakai, T.; Ito, S.; Furuta, H.; Kawahara, Y.; Mori, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4564–4567.

²⁵² a) Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5507-5508. b) Presser, A.; Hüfner, A. *Monatshefte für Chemie* **2004**, *135*, 1015-1022.

Conclusion

A la suite du travail effectué sur les cycloisomérisations d'énynes pour la synthèse d'un analogue des produits de dégradation de l'acide pentacycloanammoxique, des cétones tricycliques intéressantes ont été synthétisées. Après avoir été totalement caractérisées, elles ont été étudiées comme précurseurs de différentes réactions régio- et diastéréosélectives. L'addition nucléophile d'un acétylure de lithium sur la cétone tricyclique **198a** s'est avérée entièrement diastéréosélective et la réduction au NaBH_4 a montré un bon ratio diastéréomérique de 92/8. L'ouverture sélective du cyclopropane en position 1,3 du carbonyle a également été possible en utilisant un sel d'halogénure pyridine. Ensuite, les réactions d'extension de cycle ont été étudiées avec d'abord l'oxydation de Baeyer-Villiger qui a affiché une régiosélectivité totale avec la migration exclusive du cycle le plus volumineux. Puis, malgré des difficultés pour isoler les oximes, le réarrangement de Beckmann s'est lui aussi montré régiosélectif sur le système cyclohexane - cycloheptane - cyclopropane. L'extension de cycle carboné utilisant le TMS-diazométhane est en cours d'optimisation.

**CONCLUSION
GÉNÉRALE**

Au cours de ces travaux, nous avons travaillé sur la synthèse totale de squelettes ladderanes par photocycloaddition [2+2] et d'un modèle de métabolite de l'acide pentacycloanammoxique. Puis nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation d'une cétone tricyclique par transformations régio et diastéréosélectives.

Dans un premier temps, après avoir validé par des calculs le système phényle sulfone triène ester comme précurseur potentiel de la formation du [5]-ladderane par triple photocycloaddition, nous avons optimisé sa synthèse en 9 étapes avec un rendement de 22% (**Schéma 172**).

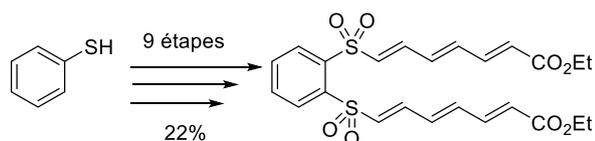


Schéma 172 : Synthèse du système phényle sulfone triène ester

Au vu de sa structure déterminée par diffraction RX, son irradiation ainsi que celle d'autres composés polyéniques soufrés, a été menée en solution (**Schéma 173**). Quatre composés cycliques ont été obtenus avec de bons rendements : deux symétriques **sym A** et **sym B**, un antisymétrique **nonsym A** et un macrocycle **macro 113**.

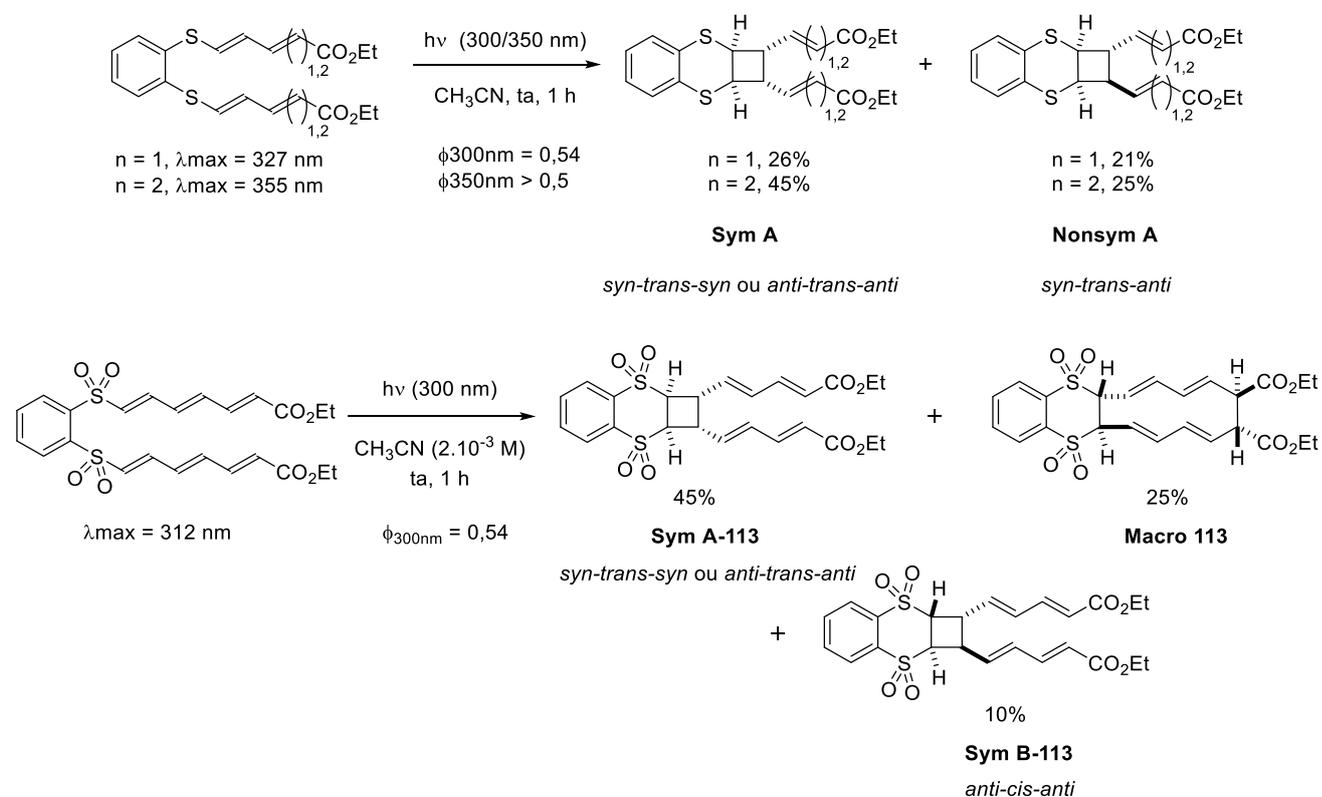


Schéma 173 : Photocycloaddition [2+2] de polyènes soufrés formant quatre produits cycliques différents

La structure RX du macrocycle provenant d'un réarrangement de Cope à partir du composé **Sym B** a permis de déterminer sans ambiguïté la stéréochimie de ces deux produits. Les expériences de RMN ont permis d'identifier la configuration du composé **antisym A** mais pas celle de **sym A** pouvant être *syn-trans-syn* ou *anti-trans-anti*. La configuration la plus probable *syn-trans-syn* a été attribuée à **sym A**. De nombreuses tentatives ont été appliquées dans le but d'obtenir un ladderane mais sans succès. La modification des extrémités de chaînes, les catalyses au cuivre (I) et photorédox, ainsi que la photosensibilisation et la modification de la plateforme ont conduit à la même réactivité après irradiation. L'encapsulation supramoléculaire dans des cavités cyclodextrines ou cucurbituriles ont alors été étudiées dans le but de rapprocher les deux bras. L'irradiation de systèmes monoènes sulfures dans ces hôtes a permis la formation de cyclobutanes *syn-trans-syn* quantitativement (**Schéma 174**). Afin d'augmenter l'échelle de cette réaction, la photochimie de flux est en cours d'étude.

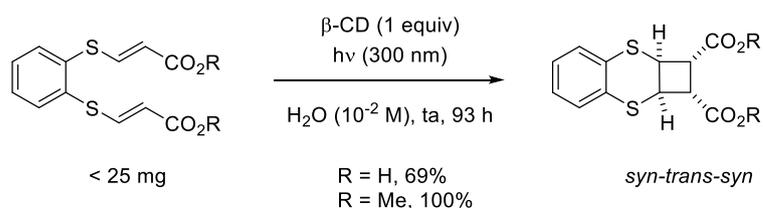


Schéma 174 : Formation d'un cyclobutane rctt par encapsulation supramoléculaire

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'un modèle de métabolite **196** des ladderanes découverts en milieu naturel. Après la synthèse du composé tricyclique **212** connue au laboratoire, par cycloisomérisation catalysée au platine (II), l'intermédiaire alcool le plus avancé **223** a été obtenu après 7 étapes supplémentaires avec un rendement de 5,1% pour le groupement TBS et 7,2% pour OBn (**Schéma 175**).

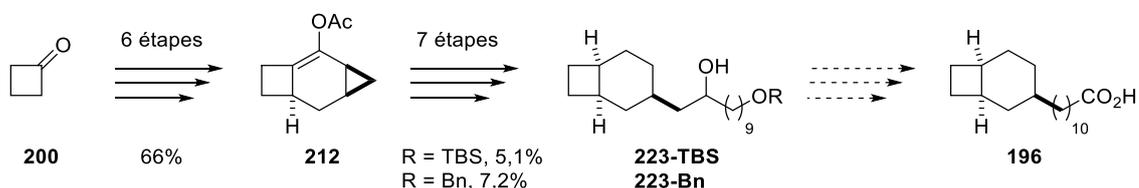


Schéma 175 : Préparation de l'intermédiaire avancé de la synthèse du modèle de métabolite

Enfin, nous nous sommes attardés sur l'intermédiaire cétone tricyclique **198a** montrant une structure originale avec une face concave et une face convexe. Nous avons pu développer des transformations hautement diastéréosélectives d'additions nucléophiles sur le carbonyle, et

régiosélectives par l'ouverture sélective du cyclopropane en position 1,3 du carbonyle, ou encore par des réactions d'extension de cycles de Bayer-Villiger et de Beckmann (**Schéma 176**).²⁵³ Cette méthodologie a été appliquée à d'autres tricycles de tailles différentes et a montré la même réactivité.

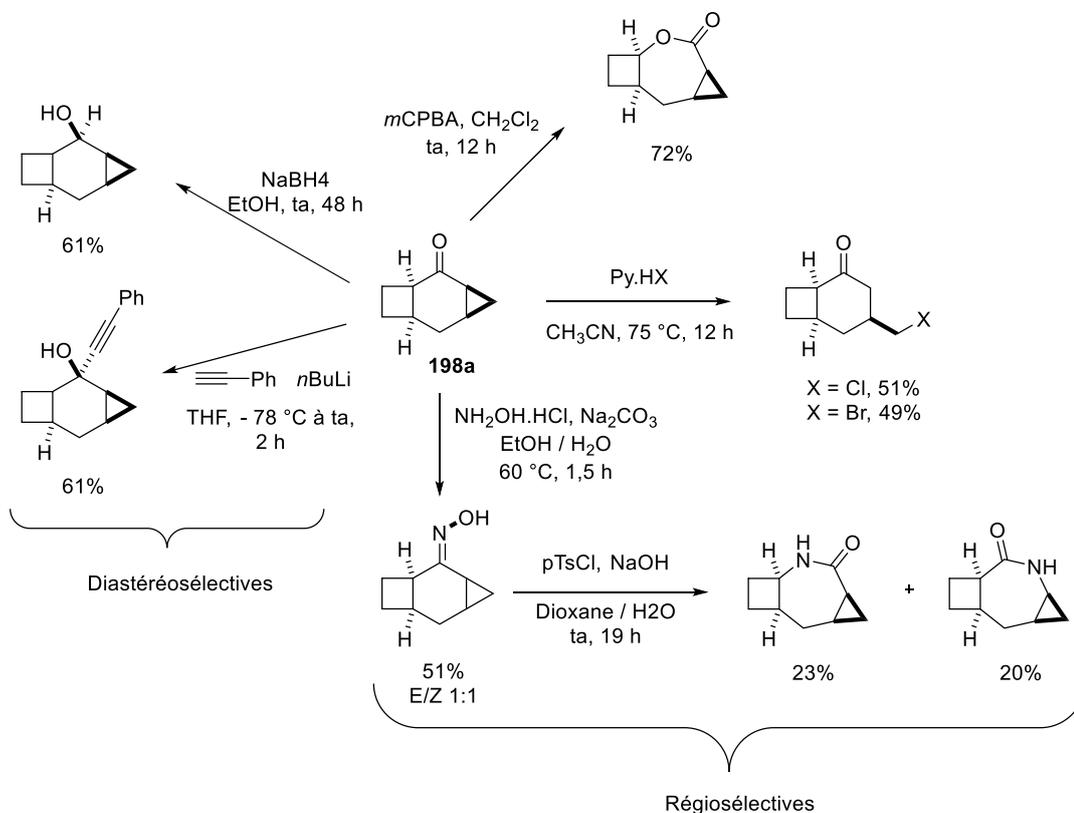


Schéma 176 : Réactions régio et diastéréosélectives autour de la cétone tricyclique **198a**

²⁵³ Guelen, S.; Blazejak, M.; Mouriès-Mansuy, V.; Fensterbank, L. *Synthesis* **2016**, *48*, 3199-3206.

PARTIE
EXPÉRIMENTALE

I. General Information

Unless otherwise noted, reactions were carried out under an argon atmosphere. MeOH was dried overnight over freshly activated molecular sieves (4 Å), THF and Et₂O were distilled over sodium/benzophenone, and DCM from calcium hydride. Other reagents and chemicals were purchased from commercial sources (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Fluorochem) and used as received. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck 60 F254 silica gel plates visualized either with a UV lamp ($\lambda = 254$ nm) or using KMnO₄ or *p*-anisaldehyde staining. Flash column chromatography was performed on silica gel Merk Geduran[®] Si 60 Å (40 - 63 μ m). Melting points were determined on an SMP3 (Stuart Scientific) melting point apparatus and are uncorrected. Infrared (IR) spectra were measured using a Bruker Tensor 27 (ATR diamond) spectrophotometer. IR data were reported as characteristic bands (cm⁻¹). NMR spectra were recorded at room temperature on Bruker AVANCE 600, 400 or 300 spectrometers and calibrated using undeuterated chloroform ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm and $\delta_{\text{C}} = 77.16$ ppm) as internal references. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) and coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz). ¹H and ¹³C NMR assignments were based on COSY, HSQC, HMBC and NOESY experiments. Abbreviations used for peak multiplicities are: s (singlet); br. s (broad singlet); d (doublet); app-d (apparent doublet); t (triplet); q (quartet); quint (quintet), m (multiplet, or overlap of non-equivalent resonances); High-resolution mass spectrometry was performed on a Bruker microTOF (ESI) spectrometer.

II. Irradiation devices

Irradiation reactions can be run under different light conditions. The main characteristics are power and wavelength of devices. In this part, we will discuss about the most used irradiation systems.

a) Rayonet photoreactor

The reaction mixtures were exposed to 16 bulbs into a Rayonet chamber reactor (RPR-200) at 254, 300 or 350 nm (16 x ~ 4 watts, arc length: 7.6 cm, **Figure 67**) which was purchased from Southern New England Ultraviolet Company. The circular central chamber was manufactured from

highly reflective aluminum and was approximately 23 cm deep and 18 cm in diameter.²⁵⁴ The reactor is cooled by an integrated fan and temperatures inside the chamber did not exceed 30 °C. Quartz or pyrex flasks were used as reaction vessels and were hung into the centre of the chamber.

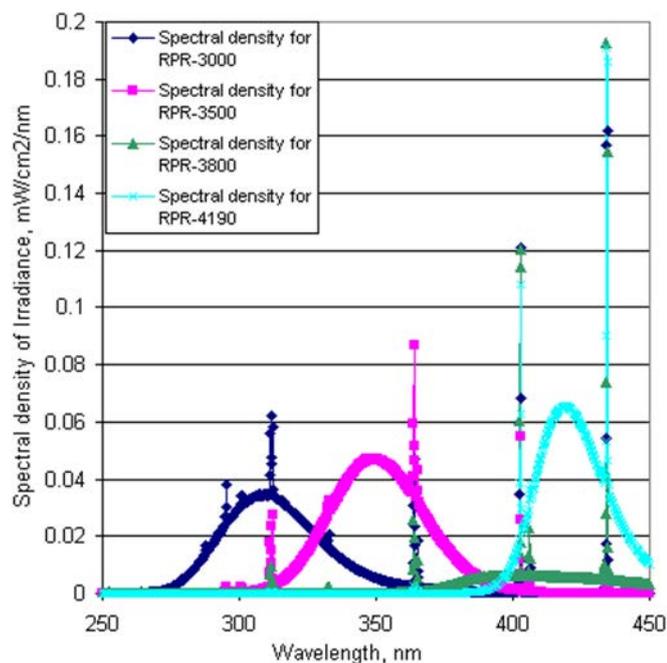
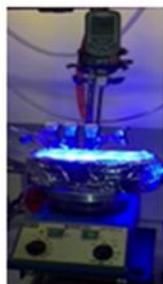


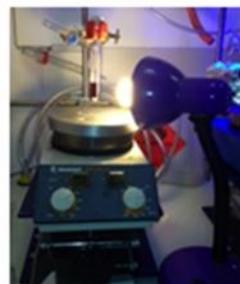
Figure 67 : Spectral distribution of irradiance density for UV lamps

b) Blue LEDs and visible light

The photoredox catalysis or photosensitization reactions were irradiated with waterproof blue LED's T5050 (5m, 60 LED/m 12 watts/m, $\lambda = 470$ nm) which was purchased from RubanLed.com or were placed within 2 cm of 16-Watt lamp (**Figure 68**).



Blue LED's T5050



Light bulbs 16-Watt lamp

²⁵⁴ Bachollet, S.; Terao, K.; Aida, S.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K.; Oelgemöller, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2015–2021.

Figure 68 : Blue LED's or Visible light irradiation systems

c) Low, medium and high pressure mercury lamp

Mercury based UV lamps are the most used irradiation systems. Three major types are differentiated by the mercury pressure in lamp operation: Low Pressure (LP), Medium Pressure (MP) and High Pressure (HP) lamps. They differ from their pressure, emission spectrum wall temperature, etc.²⁵⁵ Whereas LP Hg lamp irradiates mainly at 254 nm, MP and HP lamps sweep wavelengths from 254 to 600 nm (Figure 69).

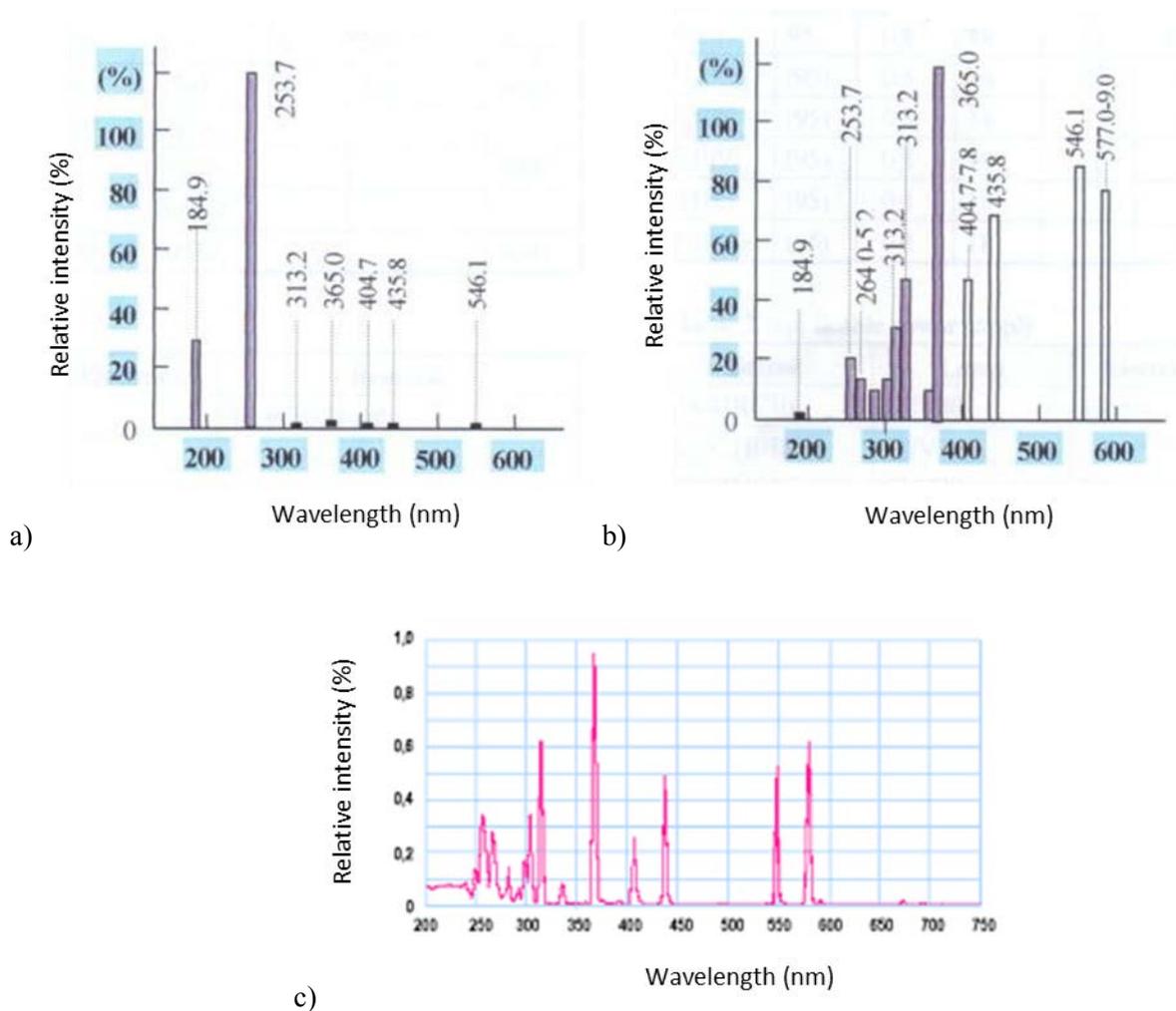


Figure 69 : Relative spectral energy distribution of Hg lamps a) LP, b) HP, c) MP

²⁵⁵ Schalk, S.; Adam, V.; Arnold, E.; Brieden, K.; Voronov, A.; Witzke, H. D. *IUVA News* **2006**, *8*, 32–37.

CHAPTER 3

I. General Procedures

GP1 : DIBAL-H reduction of diesters

To a stirred solution of diester (1 equiv) in DCM (0.1 M) at -78 °C was added DIBAL-H (1 M in DCM, 8 equiv) dropwise and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was quenched with saturated Rochelle's salt solution and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the corresponding diol.

GP2 : MnO₂ oxidation of diols

To a stirred solution of diol (1 equiv) in DCM (0.05 M) at rt was added MnO₂ (38 equiv) portionwise and the mixture was stirred at rt for 12 h. The reaction mixture was filtered on a Celite[®] pad, washed with DCM and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/Et₂O as eluent (60/40) afforded the corresponding dialdehyde.

GP3 : Horner-Wadsworth-Emmons reaction of dialdehydes

To a stirred solution of NaH (60 % in oil, 4.15 equiv) in THF (0.25 M) at 0 °C was added triethyl phosphonoacetate (4 equiv) dropwise and the mixture was stirred at rt for 45 min. The dialdehyde (1 equiv) in THF (0.2 M) was then added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 12 h then quenched with saturated NH₄Cl solution and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (90/10) as eluent afforded the corresponding diester.

GP4 : Sulfide oxidation with *m*CPBA

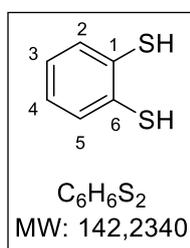
To a stirred solution of sulfide compound (1 equiv) in DCM (0.03 M) at 0 °C was added *m*CPBA (70%, 4.5 equiv) portionwise and the mixture was stirred at rt for 12 h. The reaction mixture was quenched at 0 °C by saturated Na₂S₂O₃ and Na₂CO₃ solutions, and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the corresponding sulfone.

GP5 : Esterification of alcohol and acyl chloride

To a stirred solution of alcohol (1 equiv) in DCM (0.05 M) at 0 °C was added DMAP (0.2 equiv), Et₃N (5 equiv) and acyl chloride (2.2 equiv). The reaction mixture was stirred at r.t. for 12 h, then quenched with water and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with 0.5 M HCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/EtOAc (80/20 to 60/40) as eluent afforded the corresponding ester.

II. Synthesis and characterization of compounds**II. A. First synthetic route****II. A. 1) Preparation of dimethyl benzene-1,2-disulfinate 115**

1,2-benzenedithiol (117). Prepared according to the literature²⁵⁶



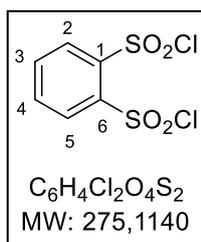
In a four-neck flask, with mechanical stirring and thermometer inside, a solution of freshly distilled TMEDA (29.7 mL, 199.7 mmol, 1.1 equiv) and *n*BuLi (249.6 mL of 1.6 M solution in hexane, 399.3 mmol, 2.2 equiv) was cooled to 0 °C. Thiophenol (17 mL, 181.5 mmol, 1 equiv) in hexane (30 mL) was added dropwise over 45 min and the solution was stirred for 1 h at 0 °C then 22 h at rt. The white mixture was then cooled to -20 °C and sulfur S₈ (7.0 g, 218.2 mmol, 1 equiv) was added portionwise. The yellow mixture was stirred 2 h at -20 °C and 20 h at rt. 3 M HCl (242 mL, 4 equiv) was then poured slowly at -20 °C. The aqueous layer was extracted with Et₂O, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification by Kugelrohr distillation afforded the desired product (20.3 g, 65% yield) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (dd, *J* = 5.8, 3.5 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.04 (dd, *J* = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 3.75 (s, 2H, SH)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 131.3 (2C, C₁, C₆), 131.2 (2CH, C₅, C₂), 126.8 (2CH, C₃, C₄)

²⁵⁶ Giolando, M.; Kirschbaum, K. *Synthesis* **1992**, 451-452.

Benzene-1,2-disulfonyl dichloride (119). Prepared according to the literature²⁵⁷



To a stirred solution of **117** (0.10 g, 0.70 mmol, 1 equiv) in MeCN (3 mL) at 0 °C under argon was added thionyl chloride (0.13 mL, 1.76 mmol, 2.5 equiv) then H₂O₂ (35%w/w, 0.39 mL, 4.60 mmol, 6.5 equiv) dropwise. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h then quenched with water (5 mL), extracted with EtOAc, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.11 g, 58% yield) as a white solid.

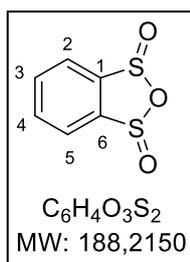
R_f = 0.62 (petroleum ether/EtOAc: 60/40)

m.p. = 140 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (dd, *J* = 5.9, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 8.03 (dd, *J* = 6.0, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 141.4 (2C, C₁, C₆), 136.2 (2CH, C₃, C₄), 132.5 (2CH, C₂, C₅)

1,2-benzenedisulfinic anhydride (116). Prepared according to the literature²⁵⁸



To a stirred solution of Na₂SO₃ (7.52 g, 59.60 mmol, 2.1 equiv) and NaHCO₃ (9.93 g, 118.20 mmol, 4.1 equiv) in water (79 mL) at 40 °C was added **119** (7.89 g, 28.70 mmol, 1 equiv) portionwise. The reaction mixture was heated at 80 °C for 2 h then cooled to rt and concentrated under reduced pressure. The white solid was dissolved in 30% H₂SO₄ (73 mL) and the suspension was stirred at rt for 2 h. Then the reaction mixture was extracted with DCM, washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by recrystallization in MeCN afforded the desired product (1.81 g, 34% yield) as a white solid.

R_f = 0.01 (pentane/Et₂O: 90/10)

m.p. = 130 °C

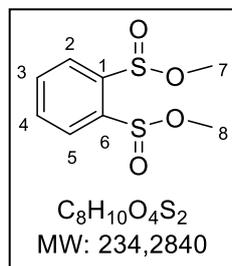
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.89 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 2H, H₂, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.3 (2C, C₁, C₆), 134.2 (2CH, C₃, C₄), 125.7 (2CH, C₂, C₅)

²⁵⁷ Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Soheilizad, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9287.

²⁵⁸ Hansen, H. C.; Kice, J. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2943.

Dimethyl benzene-1,2-disulfinate (115). Prepared according to the literature²⁵⁸



A white solution of **116** (1.81 g, 9.56 mmol, 1 equiv) in MeOH (54 mL) was stirred at rt for 1 hour. TMS-diazomethane (19.1 mL, 2 M in Et₂O, 38.30 mmol, 4 equiv) was then added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h then concentrated under reduced pressure to afford the desired product (2.24 g, 99% yield, mixture of 2 diastereomers) as a white solid.

$R_f = 0.2$ (petroleum ether/EtOAc: 80/20)

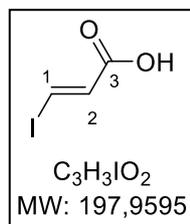
m.p. = 51 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (dd, $J = 5.8, 3.3$ Hz, 2H, H₃, H₄, dia 1), 8.05 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 2H, H₃, H₄, dia 2), 7.76 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 2H, H₂, H₅, dia 1), 7.76 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 2H, H₂, H₅, dia 2), 3.63 (s, 6H, H₇, H₈, dia 1), 3.62 (s, 6H, H₇, H₈, dia 2)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (2C, C₁, C₆, dia 1), 143.3 (2C, C₁, C₆, dia 2), 132.8 (2CH, C₃, C₄, dia 1), 132.7 (2CH, C₃, C₄, dia 2), 126.4 (2CH, C₂, C₅, dia 1), 125.3 (2CH, C₂, C₅, dia 2), 52.0 (2CH₃, C₇, C₈, dia 1), 51.9 (2CH₃, C₇, C₈, dia 2)

II. A. 2) Attempt for the preparation of 1,2-bis(((E)-2-(tributylstannyl)vinyl)sulfinyl)benzene

(E)-3-iodoacrylic acid (118). Prepared according to the literature²⁵⁹



To a stirred solution of propiolic acid (12.4 g, 177.3 mmol, 1 equiv) in water (28 mL) at rt under argon was added HI (70 mL, 57% w/w, 532.0 mmol, 3 equiv) portionwise. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 19 h, cooled to 0 °C and filtered to afford the desired product (32.7 g, 93% yield) as a cream solid.

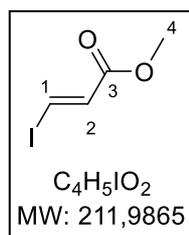
m.p. = 142 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H₁), 6.90 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, H₂)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.3 (1C, C₃), 135.9 (1CH, C₁), 103.1 (1CH, C₂)

²⁵⁹ a) Cox, L. R.; DeBoos, G. A.; Fullbrook, J. J.; Percy, J. M.; Spencer, N. S.; Tolley, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 337. b) Cox, L. R.; DeBoos, G. A.; Fullbrook, J. J.; Percy, J. M.; Spencer, N. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 347.

Methyl (E)-3-iodoacrylate (119). Prepared according to the literature²⁶⁰



To a stirred solution of **118** (32.7 g, 165.1 mmol, 1 equiv) in MeOH (294 mL) at rt under argon was added H_2SO_4 (9.7 mL, 96%, 180.0 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at reflux for 5 h then MeOH was removed by distillation. The wet red solid was dissolved in a mixture of EtOH/ $CHCl_3$ 4:1 (600 mL) and washed successively with 100 mL of water, Na_2SO_3 , $NaHCO_3$ and brine. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (28.7 g, 82% yield) as a white solid.

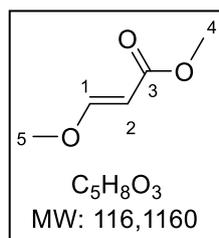
R_f = 0.64 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

m.p. = 84 °C

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H_1), 6.80 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H_2), 3.66 (s, 3H, H_4)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.4 (1C, C_3), 136.0 (1CH, C_1), 99.7 (1CH, C_2), 51.9 (1CH₃, C_4)

methyl (E)-3-methoxyacrylate (120)



To a stirred solution of **119** (0.19 g, 0.90 mmol, 2.1 equiv) in THF (2 mL) at - 78 °C under argon was added **115** (0.10 g, 0.43 mmol, 1 equiv) in THF (2 mL). The yellow solution was cooled to - 100 °C and $nBuLi$ (0.41 mL, 2.15 M in hexanes, 0.88 mmol, 2.05 equiv) was added dropwise. The orange solution was warmed to rt, quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (92/8) as eluent afforded the desired product (0.040 g, 40% yield) as a colorless liquid and **121** in a mixture of inseparable sulfide compounds.

R_f = 0.67 (pentane/ Et_2O : 90/10)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, J = 12.6 Hz, 1H, H_1), 5.17 (d, J = 12.6 Hz, 1H, H_2), 3.68 (s, 3H, H_4), 3.67 (s, 3H, H_5)

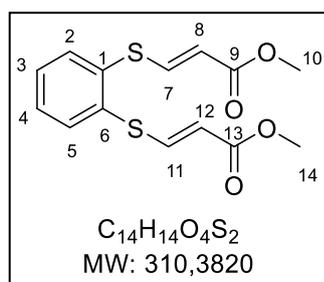
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2 (1C, C_3), 163.3 (1CH, C_1), 95.8 (1CH, C_2), 57.4 (1CH₃, C_5), 51.2 (1CH₃, C_4)

²⁶⁰ Batsanov, A. S.; Knowles, J. P.; Whiting, A. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 2525-2532.

II. B. Second synthetic route

II. B. 1) Preparation of phénylsulfone triene ester 113

Dimethyl (2*E*,2'*E*)-3,3'-(benzene-1,2-diyldisulfanediy)bisprop-2-enoate (122)



To a stirred solution of **117** (1.5 g, 10.5 mmol, 1 equiv) in THF (90 mL) at - 78 °C under argon was added *n*BuLi (11.4 mL, 1.95 M in hexanes, 2.1 equiv) dropwise. The yellow solution was stirred at - 78 °C for 30 min before being added dropwise to a solution of **119** (4.92 g, 23.2 mmol, 2.2 equiv) in THF (30 mL). The reaction mixture was stirred at - 78 °C for 2 h then quenched with water (30 mL), extracted with EtOAc,

dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (3.36 g, quant) as a brown oil contaminated with traces of bicyclic side product **126**.

R_f = 0.30 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2994, 1710, 1582, 1432, 1299, 1260, 1235, 1156, 1038, 944, 828, 753

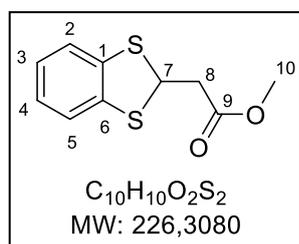
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 15.1 Hz, 2H, H_7 , H_{11}), 7.58 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H_3 , H_4), 7.44 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H_2 , H_5), 5.68 (d, J = 15.1 Hz, 2H, H_8 , H_{12}), 3.71 (s, 6H, H_{10} , H_{14})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.4 (2C, C_9 , C_{13}), 144.9 (2CH, C_7 , C_{11}), 134.5 (2C, C_1 , C_6), 134.2 (2CH, C_3 , C_4), 130.4 (2CH, C_2 , C_5), 116.9 (2CH, C_8 , C_{12}), 51.7 (2CH₃, C_{10} , C_{14})

HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{14}O_4S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 333.0226 found 333.0221

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 281 nm

Side product : Methyl 1,3-benzodithiol-2-ylacetate (126)



R_f = 0.62 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

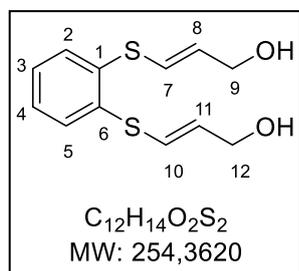
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2997, 1729, 1564, 1444, 1432, 1402, 1351, 1206, 1155, 1115, 980, 945, 740

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 2H, H_3 , H_4), 7.04 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 2H, H_2 , H_5), 5.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_7), 3.71 (s, 3H, H_{10}), 2.97 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H_8)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.5 (1C, C_9), 136.4 (2C, C_1 , C_6), 125.8 (2CH, C_3 , C_4), 122.8 (2CH, C_2 , C_5), 52.1 (1CH, C_7), 48.7 (1CH₃, C_{10}), 44.4 (1CH₂, C_8)

HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_{10}O_2S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 249.0014 found 249.0016

(2E,2'E)-3,3'-(benzene-1,2-diyldisulfaneyl)bisprop-2-en-1-ol (122-diol)



Prepared according to GP1.

Scale: **122** (2.4 g, 7.73 mmol)

Yield: 1.97 g (quant.); White oil.

R_f = 0.13 (petroleum ether/EtOAc: 60/40)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3283, 2917, 2865, 1617, 1570, 1444, 1251, 1082, 1006, 935, 747

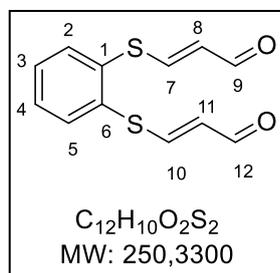
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H_3 , H_4), 7.23 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H_2 , H_5), 6.38 (dt, J = 15.0, 1.4 Hz, 2H, H_7 , H_{10}), 5.94 (dt, J = 15.0, 5.6 Hz, 2H, H_8 , H_{11}), 4.20-4.18 (m, 4H, H_9 , H_{12}), 1.87 (s, 2H, OH)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.9 (2C, C_1 , C_6), 132.4 (2CH, C_2 , C_5), 131.2 (2CH, C_3 , C_4), 128.0 (2CH, C_7 , C_{10}), 124.4 (2CH, C_8 , C_{11}), 63.3 (2CH₂, C_9 , C_{12})

HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{14}O_2S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 277.0327 found 277.0331

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 255 nm

(2E,2'E)-3,3'-(benzene-1,2-diyldisulfaneyl)bisprop-2-enal (123)



Prepared according to GP2.

Scale: **122-diol** (0.24 g, 0.96 mmol)

Yield: 0.18 g (72%); Orange solid.

R_f = 0.15 (pentane/Et₂O: 60/40)

m.p. = 106 °C

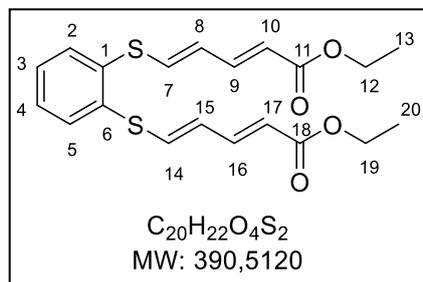
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3020, 2845, 1650, 1545, 1443, 747

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H_9 , H_{12}), 7.67 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H_2 , H_5), 7.60 (d, J = 15.0 Hz, 2H, H_7 , H_{10}), 7.54 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H_3 , H_4), 5.93 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 2H, H_8 , H_{11})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.5 (2CH, C_9 , C_{12}), 154.1 (2CH, C_7 , C_{10}), 134.7 (2CH, C_2 , C_5), 133.6 (2C, C_1 , C_6), 131.0 (2CH, C_3 , C_4), 127.7 (2CH, C_8 , C_{11})

HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{10}O_2S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 273.0014 found 273.0017

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 288 nm

Diethyl (2E,4E,2'E,4'E)-5,5'-(benzene-1,2-diyldisulfanediyl)bispenta-2,4-dienoate (124)

Prepared according to GP3.

Scale: **123** (0.62 g, 2.46 mmol)

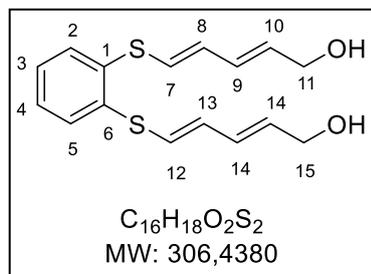
Yield: 0.84 g (88%); Yellow solid.

R_f = 0.18 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)**m.p.** = 97 °C**IR (neat):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2980, 2359, 1700, 1618, 1557, 1464, 1364,

1265, 1225, 1135, 984, 747

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 7.35 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.28 (dd, J = 15.3, 11.3 Hz, 2H, H₉, H₁₆), 6.78 (d, J = 14.8 Hz, 2H, H₇, H₁₄), 6.29 (dd, J = 14.8, 11.2 Hz, 2H, H₈, H₁₅), 5.76 (d, J = 15.3 Hz, 2H, H₁₀, H₁₇), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H₁₂, H₁₉), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H₁₃, H₂₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (2C, C₁₁, C₁₈), 142.3 (2CH, C₉, C₁₆), 135.9 (2CH, C₇, C₁₄), 134.9 (2C, C₁, C₆), 131.9 (2CH, C₂, C₅), 128.9 (2CH, C₃, C₄), 127.9 (2CH, C₈, C₁₅), 119.4 (2CH, C₁₀, C₁₇), 60.1 (2CH₂, C₁₂, C₁₉), 14.2 (2CH₃, C₁₃, C₂₀)

HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₂O₄S₂Na ([M+Na]⁺) 413.0852 found 413.0862**UV** (CH₂Cl₂): λ_{max} = 330 nm**(2E,4E,2'E,4'E)-5,5'-(benzene-1,2-diyldisulfanediyl)bispenta-2,4-dien-1-ol (124-diol)**

Prepared according to GP1.

Scale: **124** (0.10 g, 0.26 mmol)

Yield: 0.078 g (99%); White solid.

R_f = 0.26 (petroleum ether/EtOAc: 40/60)**m.p.** = 96 °C**IR (neat):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3292, 2934, 2361, 1567, 1444, 1273, 1188, 979,

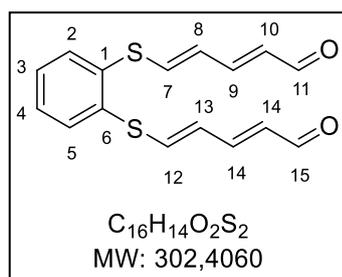
743

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 7.24 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 6.41-6.29 (m, 6H, H₇, H₈, H₉, H₁₂, H₁₃, H₁₄), 5.80 (dt, J = 15.2, 5.8 Hz, 2H, H₁₀, H₁₄), 4.20 (d, J = 5.8 Hz, 4H, H₁₁, H₁₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (2C, C₁, C₆), 132.7 (2CH, C₉, C₁₄), 132.0 (2CH, C₁₀, C₁₄), 130.9 (2CH, C₂, C₅), 129.9 (2CH, C₈, C₁₃), 127.9 (2CH, C₃, C₄), 125.8 (2CH, C₇, C₁₂), 63.3 (2CH₂, C₁₁, C₁₅)

HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₈O₂S₂Na ([M+Na]⁺) 329.0640 found 329.0650

(2E,4E,2'E,4'E)-5,5'-(benzene-1,2-diyldisulfaneyl)bispenta-2,4-dienal (124-ald)



Prepared according to GP2.

Scale: **124-diol** (0.88 g, 2.88 mmol)

Yield: 0.69 g (80%); Yellow/orange solid.

$R_f = 0.26$ (petroleum ether/EtOAc: 60/40)

m.p. = 139 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2956, 1663, 1608, 1447, 1112, 981, 759

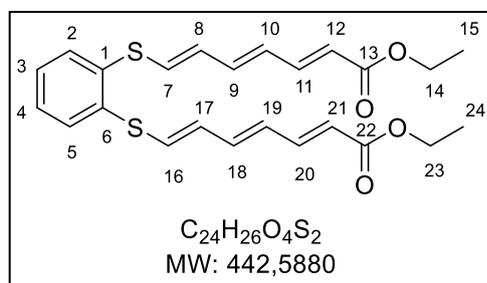
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H₁₁, H₁₅), 7.55 (dd, $J = 5.8, 3.5$ Hz, 2H, H₂, H₅), 7.43 (dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 2H, H₃, H₄), 7.09 (ddd, $J = 15.2, 11.1, 0.7$ Hz, 2H, H₉, H₁₄), 6.97 (dt, $J = 14.8, 0.7$ Hz, 2H, H₇, H₁₂), 6.35 (ddd, $J = 14.8, 11.1, 0.7$ Hz, 2H, H₈, H₁₃), 6.02 (ddt, $J = 15.2, 7.9, 0.7$ Hz, 2H, H₁₀, H₁₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.4 (2CH, C₁₁, C₁₅), 149.7 (2CH, C₉, C₁₄), 139.3 (2CH, C₇, C₁₂), 134.8 (2C, C₁, C₆), 133.1 (2CH, C₂, C₅), 129.8 (2CH, C₃, C₄), 129.7 (2CH, C₁₀, C₁₄), 126.9 (2CH, C₈, C₁₃)

HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₄O₂S₂Na ([M+Na]⁺) 325.0327 found 325.0331

UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{max} = 230$ nm

Diethyl 7,7'-(1,2-phenylenebis(sulfaneyl))(2E,2'E,4E,4'E,6E,6'E)-bis(hepta-2,4,6-trienoate) (125)



Prepared according to GP3.

Scale: **124-ald** (0.36 g, 1.20 mmol)

Yield: 0.36 g (68%); Bright yellow solid.

Purification by recrystallization in EtOH

$R_f = 0.25$ (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

m.p. = 124 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2976, 1737, 1621, 1597, 1547, 1444, 1363, 1331, 1249, 1207, 1171, 1133, 1037, 1005, 967, 891, 835, 740

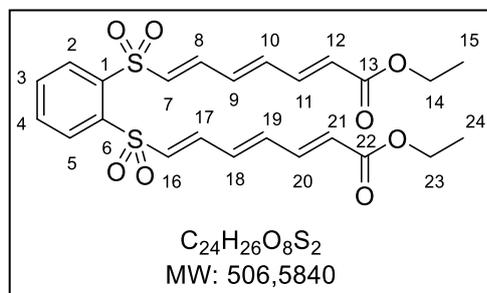
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H, H₂, H₅), 7.31 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H, H₃, H₄), 7.27 (dd, $J = 15.6, 11.2$ Hz, 2H, H₁₁, H₂₀), 6.56 (dd, $J = 14.7, 10.8$ Hz, 2H, H₉, H₁₈), 6.56 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H, H₇, H₁₆), 6.32 (dd, $J = 14.9, 10.9$ Hz, 2H, H₈, H₁₇), 6.22 (dd, $J = 14.8, 11.4$ Hz, 2H, H₁₀, H₁₉), 5.86 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H, H₁₂, H₂₁), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H₁₄, H₂₃), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H₁₅, H₂₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (2C, C₁₃, C₂₂), 144.2 (2CH, C₁₁, C₂₀), 138.6 (2CH, C₉, C₁₈), 135.6 (2C, C₁, C₆), 131.8 (2CH, C₂, C₅), 131.3 (2CH, C₇, C₁₆), 130.6 (2CH, C₈, C₁₇), 129.1 (2CH, C₁₀, C₁₉), 128.7 (2CH, C₃, C₄), 121.3 (2CH, C₁₂, C₂₁), 60.4 (2CH₂, C₁₄, C₂₃), 14.5 (2CH₃, C₁₅, C₂₄)

HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{26}O_4S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 465.1165 found 465.1181

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 357 nm

Diethyl 7,7'-(1,2-phenylenedisulfonyl)(2E,2'E,4E,4'E,6E,6'E)-bis(hepta-2,4,6-trienoate) (113)



Prepared according to GP4.

Scale: **125** (0.10 g, 0.22 mmol)

Yield: 0.11 g (quant.); White solid.

R_f = 0.66 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

m.p. = 149 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2920, 2851, 2361, 2341, 1712, 1624,

1607, 1330, 1313, 1249, 1202, 1148, 1129, 1001, 848, 666, 598

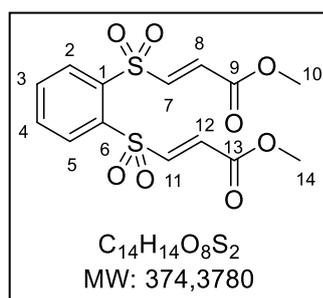
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 5.9, 3.4 Hz, 2H, H_2 , H_5), 7.74 (dd, J = 5.9, 3.4 Hz, 2H, H_3 , H_4), 7.33-7.19 (m, 6H, H_7 , H_8 , H_{11} , H_{16} , H_{17} , H_{20}), 6.67 (dd, J = 14.9, 11.0 Hz, 2H, H_{10} , H_{19}), 6.56 (dd, J = 15.1, 9.1 Hz, 2H, H_9 , H_{18}), 6.01 (d, J = 15.3 Hz, 2H, H_{12} , H_{21}), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H_{14} , H_{23}), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{15} , H_{24})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1 (2C, C_{13} , C_{22}), 142.6 (2CH, C_{11} , C_{20}), 141.8 (2CH, C_7 , C_{16}), 140.4 (2C, C_1 , C_6), 139.8 (2CH, C_{10} , C_{19}), 134.3 (2CH, C_9 , C_{18}), 134.2 (2CH, C_3 , C_4), 133.2 (2CH, C_8 , C_{17}), 132.0 (2CH, C_2 , C_5), 126.3 (2CH, C_{12} , C_{21}), 60.7 (2CH₂, C_{14} , C_{23}), 14.3 (2CH₃, C_{15} , C_{24})

HRMS (ESI) calcd for $C_{24}H_{26}O_8S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 529.0961 found 529.0982

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 312 nm

Dimethyl 3,3'-(1,2-phenylenedisulfonyl)(2E,2'E)-diacrylate (122-sulfone)



Prepared according to GP4.

Scale: **122** (0.090 g, 0.27 mmol)

Yield: 0.10 g (quant.); Bright yellow solid.

R_f = 0.18 (petroleum ether/EtOAc: 70/30)

m.p. = 134 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2955, 1730, 1435, 1300, 1255, 1143, 965, 812, 725,

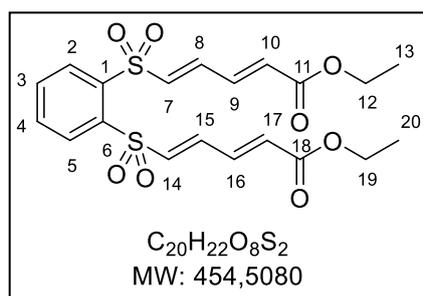
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H_2 , H_5), 7.94 (d, J = 15.2 Hz, 2H, H_7 , H_{11}), 7.89 (dd, J = 5.9, 3.4 Hz, 2H, H_3 , H_4), 6.90 (d, J = 15.3 Hz, 2H, H_8 , H_{12}), 3.78 (s, 6H, H_{10} , H_{14})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 163.7 (2C, C_9 , C_{13}), 143.7 (2CH, C_7 , C_{11}), 139.2 (2C, C_1 , C_6), 135.2 (2CH, C_8 , C_{12}), 133.1 (4CH, C_2 , C_3 , C_4 , C_5), 52.9 (2CH₃, C_{10} , C_{14})

HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{14}O_8S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 397.0022 found 397.0024

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 239 nm

Diethyl 5,5'-(1,2-phenylenedisulfonyl)(2E,2'E,4E,4'E)-bis(penta-2,4-dienoate) (**124**-sulfone)



Prepared according to GP4.

Scale: **124** (0.13 g, 0.33 mmol)

Yield: 0.15 g (quant.); White solid.

$R_f = 0.2$ (petroleum ether/EtOAc: 70/30)

m.p. = 173 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3074, 1726, 1636, 1581, 1434, 1367, 1320,

1224, 1149, 1126, 664, 602

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (dd, $J = 5.9, 3.3$ Hz, 2H, H_2, H_5), 7.83 (dd, $J = 5.9, 3.3$ Hz, 2H, H_3, H_4), 7.48 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H, H_7, H_{14}), 7.37-7.31 (m, 2H, H_8, H_{15}), 7.30-7.23 (m, 2H, H_9, H_{16}), 6.27 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H, H_{10}, H_{17}), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H_{12}, H_{19}), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H_{13}, H_{20})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.2 (2C, C_{11}, C_{18}), 140.8 (2CH, C_8, C_{15}), 140.2 (2C, C_1, C_6), 138.3 (2CH, C_9, C_{16}), 137.2 (2CH, C_7, C_{14}), 134.6 (2CH, C_3, C_4), 132.4 (2CH, C_2, C_5), 131.4 (2CH, C_{10}, C_{17}), 61.3 (2CH₂, C_{12}, C_{19}), 14.3 (2CH₃, C_{13}, C_{20})

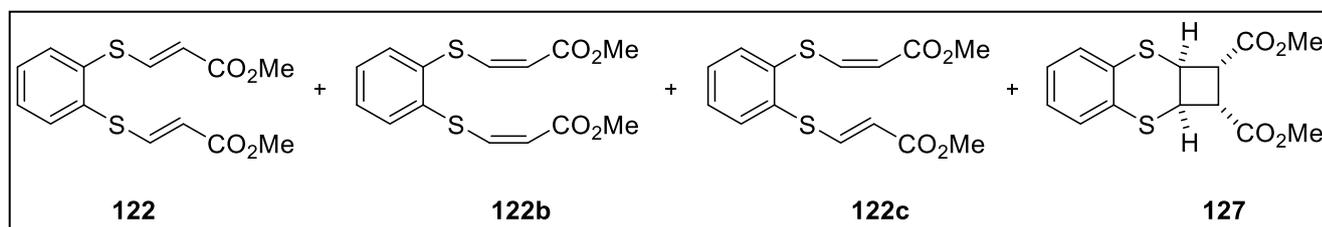
HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{22}O_8S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 477.0648 found 477.0664

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max} = 274$ nm

II. C. Direct irradiation reactions in solution

II. C. 1) Irradiation of phenylsulfide monoene ester (**122**)

122 (1 equiv) was dissolved in MeCN (10^{-2} M). The bright yellow solution was degassed for 1 h then irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet ($\lambda = 300$ nm, 16 light bulbs) for 1 h and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of compounds **122**, **122b**, **122c** and **127**. Ratio was determined by 1H NMR on the crude.



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ Characteristic peaks

122 7.70 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 5.67 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H)

122b 7.11 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 5.96 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H)

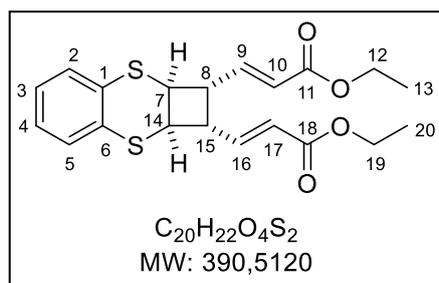
122c 7.72 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 5.61 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H)

127 4.54-4.52 (app-d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.07-3.05 (app-d, $J = 5.1$ Hz, 2H)

II.C. 2) Irradiation of phenylsulfide diene ester (124)

124 (0.27 g, 0.69 mmol, 1 equiv) was dissolved in MeCN (69 mL, 10^{-2} M). The yellow solution was degassed for 1 h then irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet ($\lambda = 300$ nm, 16 light bulbs) for 1 h and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/EtOAc (94/6 to 50/50) as eluent afforded the symmetrical isomer product **sym A-124** (0.084 g, 31% yield) as a yellow oil and the non-symmetrical isomer **nonsym A-124** (0.057 g, 21% yield) as a colorless oil.

Diethyl 3,3'-(1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)(2E,2'E)-diacrylate (sym A-124)



31% yield

$R_f = 0.18$ (pentane/EtOAc: 95/5)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2980, 1713, 1649, 1446, 1367, 1266, 1157, 1095, 1033, 981, 751

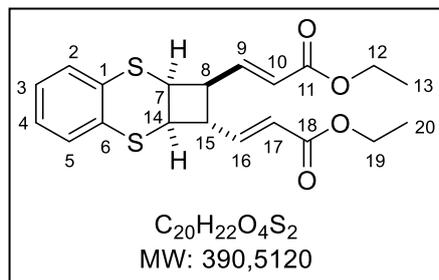
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (dd, $J = 5.7, 3.4$ Hz, 2H, H₂, H₅), 7.27 (dd, $J = 5.6, 3.6$ Hz, 2H, H₃, H₄), 6.86 (ddd, $J = 15.6, 5.7, 2.5$ Hz, 2H, H₉, H₁₆), 5.79 (d, $J = 15.4, 0.8$ Hz, 2H, H₁₀, H₁₇), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H₁₂, H₁₉), 4.14-4.12 (app-d, $J = 5.0$ Hz, 2H, H₇, H₁₄), 3.08-3.04 (m, 2H, H₈, H₁₅) 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H₁₃, H₂₀)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8 (2C, C₁₁, C₁₈), 144.2 (2CH, C₉, C₁₆), 135.7 (2C, C₁, C₆), 132.8 (2CH, C₂, C₅), 128.0 (2CH, C₃, C₄), 123.6 (2CH, C₁₀, C₁₇), 60.7 (2CH₂, C₁₂, C₁₉), 49.8 (2CH, C₇, C₁₄), 47.6 (2CH, C₈, C₁₅), 14.4 (2CH₃, C₁₃, C₂₀)

HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{22}O_4S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 413.0852 found 413.0853

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max} = 253$ nm

Diethyl 3,3'-((1R,2R)-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)(2E,2'E)-diacrylate (nonsym A-124)



21% yield

R_f = 0.09 (pentane/EtOAc: 95/5)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2980, 1711, 1650, 1447, 1367, 1267, 1156, 1036, 977, 751

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 1H, H_2), 7.45 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H, H_5), 7.25 (dd, J = 5.8, 3.4

Hz, 2H, H_3 , H_4), 6.90 (dd, J = 15.6, 10.5 Hz, 1H, H_9), 6.88 (dd, J = 15.7, 9.8 Hz, 1H, H_{16}), 5.72 (dd, J = 15.6, 1.5 Hz, 1H, H_{10}), 5.59 (dd, J = 15.7, 1.3 Hz, 1H, H_{17}), 4.35 (ddd, J = 9.8, 8.4, 1.2 Hz, 1H, H_{14}), 4.21-4.14 (m, 4H, H_{12} , H_{19}), 4.08 (dd, J = 9.8, 8.9 Hz, 1H, H_7), 3.33 (tdd, J = 8.7, 7.5, 1.3 Hz, 1H, H_{15}), 2.68 (tdt, J = 9.2, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H_8), 1.30-1.25 (m, 6H, H_{13} , H_{20})

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1 (1C, C_{18}), 165.9 (1C, C_{11}), 145.7 (1CH, C_{16}), 144.8 (1CH, C_9), 136.1 (1C, C_6), 135.7 (1C, C_1), 133.1 (1CH, C_5), 132.1 (1CH, C_2), 128.3 (1CH, C_4), 127.9 (1CH, C_3), 123.0 (1CH, C_{17}), 122.3 (1CH, C_{10}), 60.7 (1CH₂, C_{19}), 60.6 (1CH₂, C_{12}), 51.5 (1CH, C_{14}), 48.0 (1CH, C_8), 47.6 (1CH, C_7), 45.6 (1CH, C_{15}), 14.4 (1CH₃, C_{20}), 14.2 (1CH₃, C_{13})

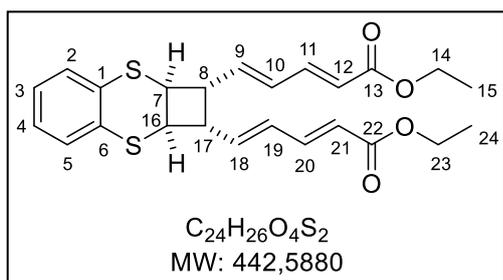
HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{22}O_4S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 413.0852 found 413.0852

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 251 nm

II. C. 3) Irradiation of phenylsulfide triene ester (125)

125 (0.22 g, 0.51 mmol, 1 equiv) was dissolved in MeCN (337 mL, $1.5 \cdot 10^{-3}$ M). The yellow solution was degassed for 1 h then irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet (λ = 350 nm, 16 light bulbs) for 1 h and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/EtOAc (93/7 to 50/50) as eluent afforded the symmetrical isomer product **sym A-125** (0.10 g, 45% yield) as a yellow oil and the non-symmetrical isomer **nonsym A-125** (0.056 g, 25% yield) as a colorless oil.

Diethyl 5,5'-((1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)(2E,2'E,4E,4'E)-bis(penta-2,4-dienoate) (sym A-125)



45% yield

R_f = 0.30 (pentane/EtOAc: 90/10)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2955, 2870, 1702, 1639, 1445, 1367, 1301, 1238, 1129, 1031, 996, 749

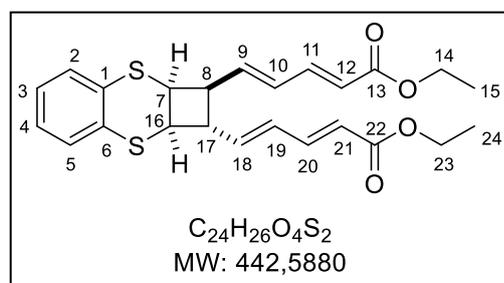
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dd, *J* = 5.7, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 7.28 (dd, *J* = 5.8, 3.5 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.19 (dd, *J* = 15.4, 10.5 Hz, 2H, H₁₁, H₂₀), 6.13 (dd, *J* = 15.1, 10.6 Hz, 2H, H₉, H₁₈), 6.06-6.00 (m, 2H, H₁₀, H₁₉) 5.83 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H, H₁₂, H₂₁), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H₁₄, H₂₃), 4.09-4.08 (app-d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H₇, H₁₆), 3.05-3.00 (m, 2H, H₈, H₁₇), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H₁₅, H₂₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (2C, C₁₃, C₂₂), 143.5 (2CH, C₁₁, C₂₀), 139.7 (2CH, C₁₀, C₁₉), 136.0 (2C, C₁, C₆), 132.8 (2CH, C₂, C₅), 130.3 (2CH, C₉, C₁₈), 127.9 (2CH, C₃, C₄), 121.7 (2CH, C₁₂, C₂₁), 60.5 (2CH₂, C₁₄, C₂₃), 50.2 (2CH, C₇, C₁₆), 48.9 (2CH, C₈, C₁₇), 14.4 (2CH₃, C₁₅, C₂₄)

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₆O₄S₂Na ([M+Na]⁺) 465.1165 found 465.1182

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} = 253 nm

Diethyl 5,5'-((1R,2R)-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)(2E,2'E,4E,4'E)-bis(penta-2,4-dienoate) (nonsym A-125)



25% yield

R_f = 0.24 (pentane/EtOAc: 90/10)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928, 1703, 1637, 1615, 1446, 1366, 1300, 1236, 1130, 1033, 995, 749

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.50 (m, 1H, H₂), 7.46-7.44 (m, 1H, H₅), 7.26-7.23 (m, 2H, H₃, H₄), 7.21 -

7.18 (m, 1H, H₁₁), 7.17-7.14 (m, 1H, H₂₀), 6.09-6.04 (m, 3H, H₉, H₁₈, H₁₉), 5.95 (dd, *J* = 15.3, 10.6 Hz, 1H, H₁₀), 5.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H₁₂), 5.76 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H₂₁), 4.30 (ddd, *J* = 9.7, 8.4, 1.2 Hz, 1H, H₁₆), 4.22-4.16 (m, 4H, H₁₄, H₂₃), 4.01 (dd, *J* = 9.7, 8.9 Hz, 1H, H₇), 3.23 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H, H₁₇), 2.62 (td, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H, H₈), 1.31-1.25 (m, 6H, H₁₅, H₂₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (1C, C₁₃), 166.9 (1C, C₂₂), 143.8 (1CH, C₁₁), 143.6 (1CH, C₂₀), 141.1 (1CH, C₁₀), 139.9 (1CH, C₁₉), 136.4 (1C, C₁), 135.9 (1C, C₆), 133.0 (1CH, C₂), 131.8 (1CH, C₅), 130.0 (1CH, C₉), 129.2 (1CH, C₁₈), 128.0 (1CH, C₃), 127.7 (1CH, C₄), 121.6 (1CH, C₁₂), 121.4 (1CH, C₂₁), 60.5 (1CH₂, C₁₄), 60.5 (1CH₂, C₂₃), 52.0 (1CH, C₁₆), 49.1 (1CH, C₈), 48.1 (1CH, C₇), 47.1 (1CH, C₁₇), 14.4 (1CH₃, C₁₅), 14.4 (1CH₃, C₂₄)

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₆O₄S₂Na ([M+Na]⁺) 465.1165 found 465.1156

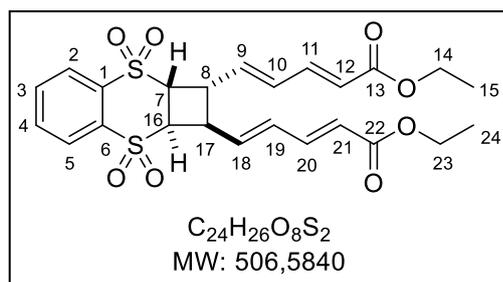
UV (CH₂Cl₂): λ_{max} = 254 nm

II. C. 4) Irradiation of phenylsulfone triene ester (113)

113 (0.10 g, 0.20 mmol, 1 equiv) was dissolved in MeCN (50 mL, 4.10⁻³ M). The white solution was degassed for 1 h then irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet (λ = 300 nm, 16 light

bulbs) for 1 h and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/EtOAc (75/25 to 50/50) as eluent afforded the other symmetrical isomer **sym B-113** (0.010g, 10% yield) as a white paste, the macrocycle **macro 113** (0.025 g, 25% yield) as a bright yellow solid and the classical symmetrical isomer product **sym A-113** (0.045 g, 45% yield) as a white paste.

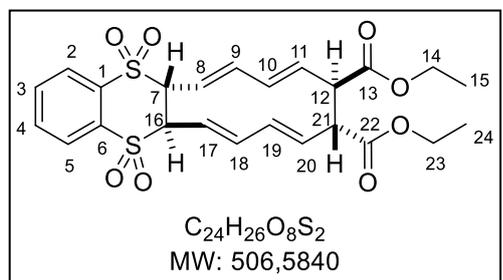
Diethyl 5,5'-((1R,2R)-3,3,8,8-tetraoxido-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)(2E,2'E,4E,4'E)-bis(penta-2,4-dienoate) (sym B-113)



10% yield

Fully characterized as the paranitrophenyl ester derivative (see later).

Diethyl (5aR,6E,8E,10R,11R,12E,14E,15aR)-5a,10,11,15a-tetrahydrobenzo[b]cyclododeca[e][1,4]dithiine-10,11-dicarboxylate 5,5,16,16-tetraoxide (macro 113)



25% yield

R_f = 0.35 (pentane/EtOAc: 70/30)

m.p. = 97 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922, 2360, 1714, 1644, 1317, 1147, 1133, 1108, 1028, 994, 688, 620

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (dd, *J* = 5.9, 3.3 Hz,

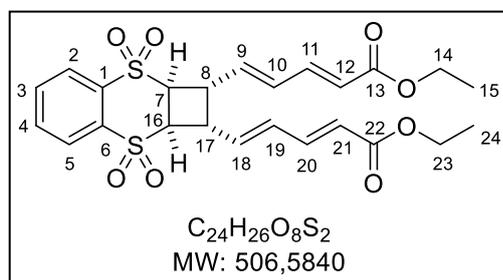
2H, H₂, H₅), 7.86 (dd, *J* = 6.0, 3.3 Hz, 2H, H₃, H₄), 6.21 (dd, *J* = 15.7, 10.4 Hz, 2H, H₉, H₁₈), 5.92 (dd, *J* = 15.7, 10.4 Hz, 2H, H₁₀, H₁₉), 5.45-5.39 (m, 2H, H₈, H₁₇), 5.38-5.32 (m, 2H, H₁₁, H₂₀), 4.69 (dd, *J* = 7.1, 2.8 Hz, 2H, H₇, H₁₆), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, H₁₄, H₂₃), 3.46 (dd, *J* = 7.5, 2.9 Hz, 2H, H₁₂, H₂₁), 1.31-1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H₁₅, H₂₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.5 (2C, C₁₃, C₂₂), 143.5 (2CH, C₉, C₁₈), 137.2 (2CH, C₁₀, C₁₉), 137.2 (2C, C₁, C₆), 134.4 (2CH, C₃, C₄), 132.3 (2CH, C₁₁, C₂₀), 125.3 (2CH, C₂, C₅), 117.9 (2CH, C₈, C₁₇), 68.6 (2CH, C₇, C₁₆), 61.7 (2CH₂, C₁₄, C₂₃), 53.8 (2CH, C₁₂, C₂₁), 14.3 (2CH₃, C₁₅, C₂₄)

HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₆O₈S₂Na ([M+Na]⁺) 529.0961 found 529.0975

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 229 nm

Diethyl 5,5'-(3,3,8,8-tetraoxido-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)(2E,2'E,4E,4'E)-bis(penta-2,4-dienoate) (sym A-113)



45% yield

R_f = 0.13 (pentane/EtOAc: 70/30)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2920, 2359, 1716, 1701, 1334, 1263, 1146, 1125, 1028, 772

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (dd, *J* = 5.8, 3.3 Hz, 2H, H₂, H₅), 7.93 (dd, *J* = 5.8, 3.3 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.19

(dd, *J* = 15.4, 10.9 Hz, 2H, H₁₁, H₂₀), 6.33 (dd, *J* = 15.3, 10.9 Hz, 2H, H₁₀, H₁₉), 6.03-5.97 (m, 2H, H₉, H₁₈), 5.91 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H, H₁₂, H₂₁), 4.50-4.48 (app-d, *J* = 5.4 Hz, 2H, H₇, H₁₆), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, H₁₄, H₂₃), 3.79-3.73 (m, 2H, H₈, H₁₇) 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H₁₅, H₂₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (2C, C₁₃, C₂₂), 142.2 (2CH, C₁₁, C₂₀), 137.3 (2C, C₁, C₆), 135.0 (2CH, C₉, C₁₈), 134.7 (2CH, C₃, C₄), 132.7 (2CH, C₁₀, C₁₉), 127.7 (2CH, C₂, C₅), 123.6 (2CH, C₁₂, C₂₁), 61.4 (2CH, C₇, C₁₆), 60.7 (2CH₂, C₁₄, C₂₃), 41.5 (2CH, C₈, C₁₇), 14.4 (2CH₃, C₁₅, C₂₄)

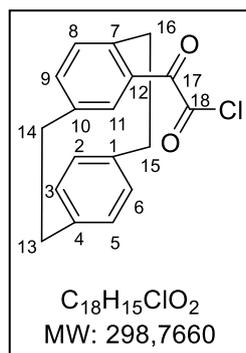
HRMS (ESI) calcd for C₂₄H₂₆O₈S₂Na ([M+Na]⁺) 529.0961 found 529.0982

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 253 nm

II. D. Hopf's [2.2]paracyclophane chemistry and ladderane formation.

All prepared according to literature.²⁶¹

2-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexane-12-yl)-2-oxoacetyl chloride (128)



To a stirred solution of dried AlCl₃ (2.19 g, 16.45 mmol, 1.75 equiv) in DCM (20 mL) at - 10 °C under argon was added oxalyl chloride (1.5 mL, 16.45 mmol, 1.75 equiv) in DCM (5 mL) dropwise over 10 min. The solution was stirred at - 10 °C for 10 min then [2.2]paracyclophane (1.96 g, 9.40 mmol, 1 equiv) was added portionwise over 5 min. The red solution was stirred at - 10 °C for 10 min then poured into ice (43 g), extracted with DCM. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (2.77 g, 99% yield) as a yellow solid.

R_f = 0.1 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

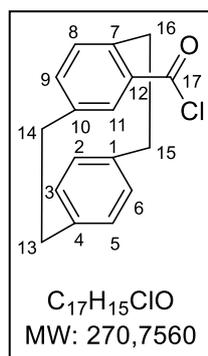
²⁶¹ a) Psiorz, M.; Schmid, R. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1825-1828. b) Hopf, H.; Greiving, H.; Beck, C.; Dix, I.; Jones, P. G.; Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 567-581.

m.p. = 90 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁₁), 6.82 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H₉), 6.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H₈), 6.60-6.51 (m, 3H), 6.45 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 4.07 (ddd, *J* = 13.0, 9.4, 2.2 Hz, 1H, H₁₆), 3.25-3.15 (m, 4H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.97 (ddd, *J* = 13.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, H₁₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.0 (1C, C₁₈), 166.9 (1C, C₁₇), 145.8 (1C), 140.9 (1C), 139.9 (1C), 139.7 (1CH), 139.5 (1C), 137.4 (1CH), 136.9 (1CH), 133.3 (1CH), 133.2 (1CH), 132.5 (1CH), 131.8 (1CH), 129.6 (1C), 35.9 (1CH₂, C₁₆), 35.2 (1CH₂), 25.1 (1CH₂), 34.6 (1CH₂)

1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12-carbonyl chloride (**129**)



A solution of **128** (2.74 g, 9.18 mmol, 1 equiv) in chlorobenzene (31 mL, 0.3 M) was heated at reflux for 3 h under argon. Chlorobenzene was then removed by distillation under reduced pressure to afford the desired product (2.49 g, quant) as a brown solid.

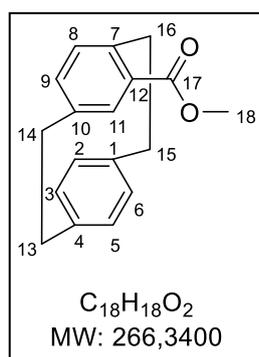
m.p. = 100 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H₁₁), 6.73 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, H₉), 6.59 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 6.57-6.55 (m, 2H), 6.51-6.46 (m, 2H),

3.91 (ddd, *J* = 13.0, 9.4, 2.1 Hz, 1H, H₁₆), 3.21-3.12 (m, 4H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.89 (ddd, *J* = 13.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H, H₁₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (1C, C₁₇), 144.3 (1C), 141.0 (1C), 139.6 (1C), 139.4 (1C), 138.8 (1CH), 138.2 (1CH), 136.3 (1CH), 133.3 (1C), 133.1 (1CH), 133.0 (1CH), 132.3 (1CH), 131.4 (1CH), 36.0 (1CH₂, C₁₆), 35.1 (1CH₂), 35.0 (1CH₂), 34.4 (1CH₂)

Methyl 1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12-carboxylate (**130**)



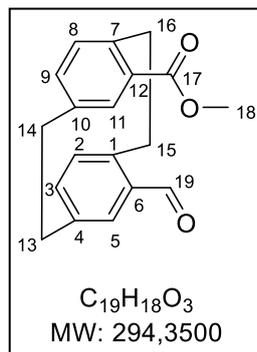
A solution of **129** (2.49 g, 9.18 mmol, 1 equiv) in MeOH (15 mL, 0.6 M) was heated at 40 °C under argon until complete solubilization. MeOH was then removed by distillation at atmospheric pressure to afford the desired product (2.45 g, quant) as a cream solid.

m.p. = 131 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H₁₁), 6.66 (dd, *J* = 7.7, 2.0 Hz, 1H, H₉), 6.57-6.44 (m, 5H), 4.10 (ddd, *J* = 12.8, 9.8, 1.8 Hz, 1H, H₁₆),

3.92 (s, 3H, H₁₈), 3.22-3.11 (m, 4H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.86 (ddd, *J* = 12.8, 10.1, 7.0 Hz, 1H, H₁₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.6 (1C, C₁₇), 142.7 (1C), 140.1 (1C), 140.0 (1C), 139.5 (1C), 136.6 (1CH), 136.3 (1CH), 135.4 (1CH), 133.2 (1CH), 132.8 (1CH), 132.4 (1CH), 131.7 (1CH), 130.8 (1C), 51.9 (1CH₃, C₁₈), 36.3 (1CH₂, C₁₆), 35.4 (1CH₂), 35.2 (1CH₂), 35.1 (1CH₂)

Methyl 42-formyl-1,4(1,4)-dibenzenacyclohexane-12-carboxylate (131)

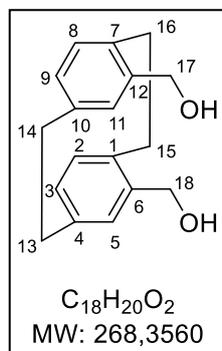
To a stirred solution of **130** (2.44 g, 9.16 mmol, 1 equiv) in DCM (121 mL, 0.08 M) at -10 °C under argon was added $TiCl_4$ (3.7 mL, 33.90 mmol, 3.7 equiv) dropwise over 10 min, and α,α -dichloromethyl methyl ether (3.1 mL, 33.90 mmol, 3.7 equiv). The brown solution was stirred at rt for 16 h, then quenched with ice (40 g) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with $NaHCO_3$, water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by filtration over silica pad using EtOAc as eluent afforded the desired product (2.70 g, quant) as a brown solid.

R_f = 0.18 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

m.p. = 154 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H, H_{19}), 7.02 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H_{11} , H_5), 6.66-6.61 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.77 (s, 3H, H_{18}), 3.07-2.91 (m, 6H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.6 (1C, C_{19}), 166.8 (1C, C_{17}), 143.4 (1C), 142.0 (1C), 140.1 (1C), 139.6 (1C), 138.1 (1CH), 136.4 (1C), 136.1 (1CH), 136.0 (1CH), 135.7 (1CH), 134.4 (1CH), 133.7 (1CH), 130.7 (1CH), 51.8 (1CH₃, C_{18}), 34.9 (1CH₂, C_{16}), 34.7 (1CH₂), 34.5 (1CH₂), 31.1 (1CH₂)

1,4(1,4)-dibenzenacyclohexane-12,42-diyl dimethanol (132)

To a stirred solution of **131** (2.69 g, 9.14 mmol, 1 equiv) in THF (91 mL, 0.1 M) at 0 °C under argon was added $LiAlH_4$ (1.04 g, 27.42 mmol, 3 equiv) portionwise. The solution was stirred at rt for 4 h then quenched with ice (40 g), 2N H_2SO_4 (45 mL) until complete dissolution of aluminum salts, and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (2.39 g, 97% yield) as a white solid.

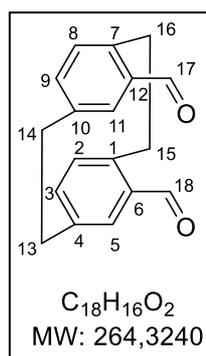
R_f = 0.22 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

m.p. = 209 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.62-6.60 (m, 2H, H_5 , H_{11}), 6.53-6.47 (m, 4H, H_2 , H_3 , H_8 , H_9), 4.69 (d, J = 13.6 Hz, 2H, H_{17} , H_{18}), 4.54 (d, J = 13.6 Hz, 1H, H_{17} , H_{18}), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.99-2.95 (m, 2H), 2.54 (s, 2H, OH)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 140.0 (2C), 139.2 (2C), 135.9 (2C), 134.9 (2CH), 132.6 (2CH), 130.0 (2CH), 62.9 (2CH₂, C_{17} , C_{18}), 35.3 (2CH₂), 31.6 (2CH₂)

1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12,42-dicarbaldehyde (**133**)



To a stirred solution of **133** (0.052 g, 0.19 mmol, 1 equiv) in DCM (5 mL, 0.04 M) at rt under argon was added DMP (0.19 g, 0.44 mmol, 2.3 equiv) portionwise. The solution was stirred at rt for 30 min then quenched with saturated $Na_2S_2O_3$ (5 mL) and $NaHCO_3$ solutions (5 mL). The reaction mixture was stirred at rt for another 30 min then extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.051 g, quant) as a white solid.

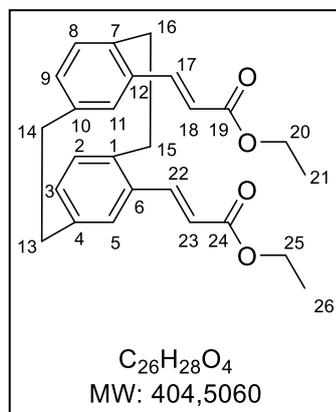
R_f = 0.73 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

m.p. = 196 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (s, 2H, H_{17} , H_{18}), 6.97 (d, J = 2.0, 2H, H_5 , H_{11}), 6.74 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 2H, H_3 , H_9), 6.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H_2 , H_8), 4.14-4.09 (m, 2H, H_{15} , H_{16}), 3.16 (br. s, 4H, H_{13} , H_{14}), 3.12-3.07 (m, 2H, H_{15} , H_{16})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 191.4 (2C, C_{17} , C_{18}), 142.8 (2C), 140.5 (2C), 138.1 (2CH, C_5 , C_{11}), 137.1 (2C), 136.2 (2CH), 134.7 (2CH), 34.8 (2CH₂, C_{15} , C_{16}), 32.0 (2CH₂, C_{13} , C_{14})

Diethyl 3,3'-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12,42-diyl)(2E,2'E)-diacrylate (**61**)



Prepared according to GP3 using 9 equiv of NaH and 9.8 equiv of triethyl phosphonoacetate.

Scale: **61** (0.82 g, 3.11 mmol)

Yield: 0.95 g (75%); White solid.

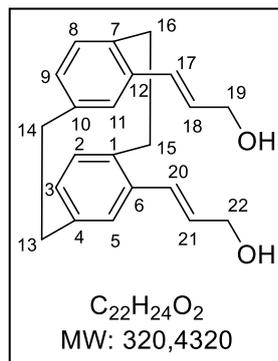
R_f = 0.17 (pentane/EtOAc: 90/10)

m.p. = 115 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, J = 15.8 Hz, 2H, H_{17} , H_{22}), 6.71 (br. s, 2H, H_5 , H_{11}), 6.55-6.51 (m, 4H, H_2 , H_3 , H_8 , H_9), 6.09 (d, J = 15.9 Hz, 2H, H_{18} , H_{23}), 4.21 (dq, J = 7.1, 1.2 Hz, 4H, H_{20} , H_{25}), 3.61-3.56 (m,

2H, H_{15} , H_{16}), 3.07-2.99 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H_{21} , H_{26})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.5 (2C, C_{19} , C_{24}), 141.7 (2C), 139.7 (2C), 139.6 (2CH, C_{17} , C_{22}), 135.0 (2C), 134.5 (2CH), 134.5 (2CH), 130.2 (2CH), 118.4 (2CH, C_{18} , C_{23}), 60.1 (2CH₂, C_{20} , C_{25}), 34.7 (2CH₂, C_{15} , C_{16}), 32.6 (2CH₂, C_{13} , C_{14}), 14.2 (2CH₃, C_{21} , C_{26})

(2E,2'E)-3,3'-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12,42-diyl)bis(prop-2-en-1-ol) (134)

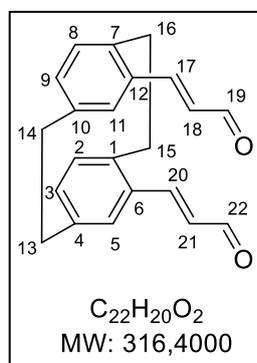
To a stirred solution of **61** (0.94 g, 2.32 mmol, 1 equiv) in Et₂O (100 mL, 0.02 M) at -78 °C under argon was added DIBAL-H (9.3 mL, 1M in hexane, 4 equiv) dropwise and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The white solution was diluted with EtOAc (60 mL) and quenched with 15% NaOH (2.5 mL) and water (9 mL). The mixture was stirred at rt for 2 h, filtered and organics were concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.74 g, quant) as a white solid.

R_f = 0.22 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

m.p. = 166 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (dt, *J* = 15.8, 1.7 Hz, 2H, H₁₇, H₂₀), 6.63 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H₅, H₁₁), 6.52-6.44 (m, 4H), 6.01 (dt, *J* = 15.7, 5.4 Hz, 2H, H₁₈, H₂₁), 4.30 (dd, *J* = 5.4, 1.7 Hz, 4H, H₁₉, H₂₂), 3.76 (s, 2H, OH), 3.61-3.55 (m, 2H, H₁₅, H₁₆), 3.05 (br. s, 4H), 3.03-2.97 (m, 2H, H₁₅, H₁₆)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.6 (2C), 137.6 (2C), 137.1 (2CH, C₁₇, C₂₀), 134.8 (2C), 132.4 (2CH), 130.3 (2CH), 130.0 (2CH), 128.0 (2CH, C₁₈, C₂₁), 63.7 (2CH₂, C₁₉, C₂₂), 35.2 (2CH₂, C₁₅, C₁₆), 32.7 (2CH₂, C₁₃, C₁₄)

(2E,2'E)-3,3'-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12,42-diyl)diacrylaldehyde (135)

Prepared according to GP2.

Scale: **134** (0.74 g, 2.32 mmol)

Yield: 0.51 g (70%); Yellow solid.

R_f = 0.61 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

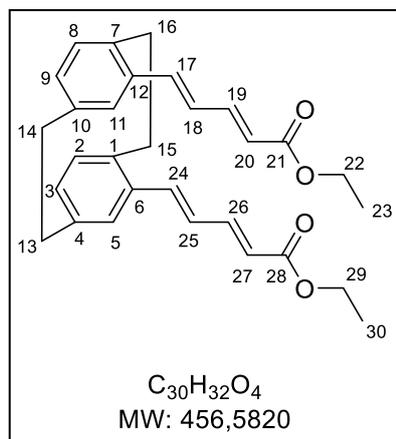
m.p. = 192 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₉, H₂₂), 7.49 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H, H₁₇, H₂₀), 6.75 (br. s, 2H, H₅, H₁₁), 6.68-6.56 (m, 4H), 6.42 (dd, *J* = 15.8, 7.5 Hz, 2H, H₁₈, H₂₁), 3.65-3.59 (m, 2H, H₁₅, H₁₆), 3.20-3.14 (m, 2H,

H₁₅, H₁₆), 3.13-3.08 (m, 4H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.2 (2C, C₁₉, C₂₂), 149.8 (2CH, C₁₇, C₂₀), 140.5 (2C), 140.2 (2C), 135.8 (2C), 135.7 (2CH), 134.6 (2CH), 131.2 (2CH), 129.2 (2CH, C₁₈, C₂₁), 34.9 (2CH₂, C₁₅, C₁₆), 33.0 (2CH₂, C₁₃, C₁₄)

Diethyl 5,5'-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12,42-diyl)(2E,2'E,4E,4'E)-bis(penta-2,4-dienoate) (63)



Prepared according to GP3 using 9 equiv of NaH and 9.8 equiv of triethyl phosphonoacetate.

Scale: **135** (0.51 g, 1.93 mmol)

Yield: 0.53 g (68%); Yellow solid.

$R_f = 0.4$ (DCM)

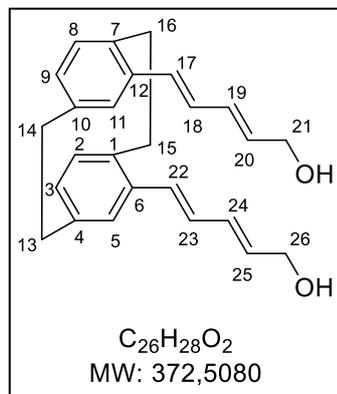
m.p. = 153 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (ddd, $J = 15.3, 11.1, 0.8$ Hz, 2H, H_{19}, H_{26}), 6.92 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H, H_{17}, H_{24}), 6.72 (br. s, 2H, H_5, H_{11}), 6.54 (ddd, $J = 15.5, 11.2, 0.8$ Hz, 2H, H_{18}, H_{25}), 6.53 (br. s,

4H, H_2, H_3, H_8, H_9), 5.84 (dt, $J = 15.2, 0.7$ Hz, 2H, H_{20}, H_{27}), 4.20 (dq, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 4H, H_{22}, H_{29}), 3.52-3.47 (m, 2H, H_{15}, H_{16}), 3.09 (br. s, 4H), 3.07-3.03 (m, 2H, H_{15}, H_{16})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.8 (2C, C_{21}, C_{28}), 144.7 (2CH), 139.7 (2C), 138.7 (2C), 138.3 (2CH), 136.1 (2C), 135.0 (2CH), 133.6 (2CH), 129.5 (2CH), 126.9 (2CH), 120.9 (2CH), 60.1 (2CH₂, C_{22}, C_{29}), 35.0 (2CH₂, C_{15}, C_{16}), 32.7 (2CH₂, C_{13}, C_{14}), 14.3 (2CH₃, C_{23}, C_{30})

(2E,2'E,4E,4'E)-5,5'-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12,42-diyl)bis(penta-2,4-dien-1-ol) (136)



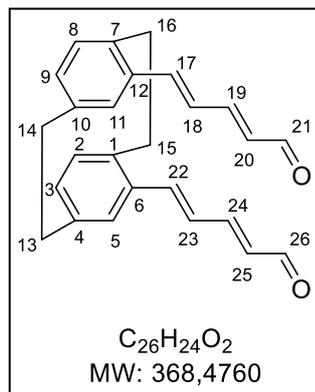
To a stirred solution of **63** (0.17 g, 0.42 mmol, 1 equiv) in Et_2O (50 mL, $8.4 \cdot 10^{-3}$ M) at -78 °C under argon was added DIBAL-H (3.4 mL, 1M in hexane, 8 equiv) dropwise and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The white solution was diluted with $EtOAc$ (35 mL) and quenched with 15% NaOH (1.5 mL) and water (6 mL). The mixture was stirred at rt for 2 h, filtered and organics were concentrated under reduced pressure. Purification by recrystallization in a minimum of MeOH afforded the desired product (0.16 g, quant) as a yellow solid.

$R_f = 0.17$ (petroleum ether/ $EtOAc$: 50/50)

m.p. = 270 °C (dec)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, H_5, H_{11}), 6.62 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H, H_{17}, H_{22}), 6.52-6.46 (m, 6H), 6.43-6.36 (m, 2H), 5.84 (ddd, $J = 14.4, 6.8, 4.8$ Hz, 2H, H_{20}, H_{25}), 4.29-4.17 (m, 4H, H_{21}, H_{26}), 3.51-3.46 (m, 2H, H_{15}, H_{16}), 3.06 (br. s, 4H), 3.01-2.97 (m, 2H, H_{15}, H_{16})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 139.6 (2C), 137.9 (2C), 137.2 (2C), 134.9 (2CH), 132.5 (2CH), 132.4 (2CH), 131.7 (2CH), 131.4 (2CH), 129.5 (2CH), 128.6 (2CH), 63.5 (2CH₂, C_{21}, C_{26}), 35.3 (2CH₂, C_{15}, C_{16}), 32.4 (2CH₂, C_{13}, C_{14})

(2E,2'E,4E,4'E)-5,5'-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12,42-diyl)bis(penta-2,4-dienal) (137)

A solution of 1,3-dioxolan-2-ylmethyl triphenylphosphonium bromide (0.68 g, 1.58 mmol, 8.3 equiv) and sublimated *t*BuOK (0.18 g, 1.58 mmol, 8.3 equiv) in THF (5 mL) was stirred at rt under argon for 30 min. To this mixture was added **136** (0.060 g, 0.19 mmol, 1 equiv) in THF (6 mL) dropwise. The solution was stirred at rt for 3 h, at reflux for 1 h 30 then cooled to rt. 10% HCl (7.5 mL) was added and the mixture was stirred at 2 °C for 16 h then filtered. Filtrate was extracted with DCM, washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated

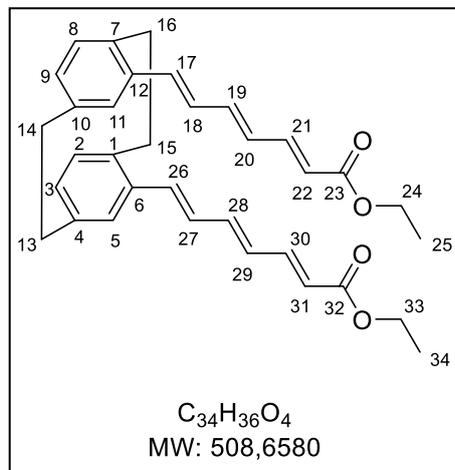
under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/EtOAc (70/30 to 50/50) as eluent afforded the desired product (0.043 g, 62% yield) as a yellow solid.

$R_f = 0.09$ (pentane/EtOAc: 70/30)

m.p. = 224 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H₂₁, H₂₆), 7.17 (dd, *J* = 15.2, 11.0 Hz, 2H, H₁₉, H₂₄), 7.04 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H, H₁₇, H₂₂), 6.75 (br. s, 2H, H₅, H₁₁), 6.69 (dd, *J* = 15.3, 11.0 Hz, 2H, H₁₈, H₂₃), 6.57 (br. s, 4H), 6.17 (dd, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 2H, H₂₀, H₂₅), 3.56-3.51 (m, 2H, H₁₅, H₁₆), 3.11 (br. s, 4H), 3.11-3.08 (m, 2H, H₁₅, H₁₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 193.1 (2C, C₂₁, C₂₆), 151.9 (2CH), 140.4 (2C), 135.3 (2C), 134.4 (2C), 131.3 (2CH), 130.2 (2CH), 127.0 (2CH), 140.1 (2CH), 139.2 (2CH), 135.9 (2CH), 35.0 (2CH₂, C₁₅, C₁₆), 32.8 (2CH₂, C₁₃, C₁₄)

Diethyl 7,7'-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-12,42-diyl)(2E,2'E,4E,4'E,6E,6'E)-bis(hepta-2,4,6-trienoate) (65)

Prepared according to GP3 using 8 equiv of NaH and 8.4 equiv of triethyl phosphonoacetate.

Scale: **137** (0.21 g, 0.58 mmol)

Yield: 0.25 g (86%); Yellow solid.

$R_f = 0.84$ (pentane/EtOAc: 50/50)

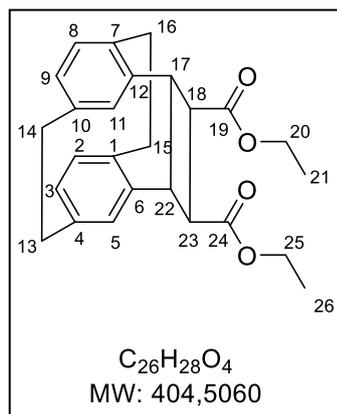
m.p. = 145 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (ddd, *J* = 15.2, 11.3, 0.7 Hz, 2H, H₂₁, H₃₀), 6.73 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H, H₁₇, H₂₆), 6.68 (br. s, 2H, H₅, H₁₁), 6.65-6.48 (m, 8H), 6.31 (ddd, *J* = 14.2, 11.3, 0.9 Hz, 2H, H₁₈, H₂₇), 5.82 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H, H₂₂, H₃₁), 4.20

(qd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 4H, H₂₄, H₃₃), 3.51-3.47 (m, 2H, H₁₅, H₁₆), 3.10-3.06 (m, 4H), 3.04-3.00 (m, 2H, H₁₅, H₁₆), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H₂₅, H₃₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (2C, C₂₃, C₃₂), 144.4 (2CH), 141.3 (2CH), 139.8 (2C), 138.9 (2C), 136.9 (2C), 135.1 (2CH), 133.1 (2CH), 130.2 (2CH), 129.6 (2CH), 129.0 (2CH), 120.9 (2CH), 115.1 (2CH), 60.3 (2CH₂, C₂₄, C₃₃), 35.2 (2CH₂, C₁₅, C₁₆), 32.9 (2CH₂, C₁₃, C₁₄), 14.5 (2CH₃, C₂₅, C₃₄)

Diethyl 1,2,2a,7,8,12b-hexahydro-4,11-ethanodibenzo[a,e]cyclobuta[c][8]annulene-1,2-dicarboxylate (62)



61 (0.005 g, 0.010 mmol, 1 equiv) was dissolved in MeOD (1.5 mL, 6.8.10⁻³ M) in a NMR tube. The colorless solution was degassed for 10 min then irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet ($\lambda = 350$ nm, 16 light bulbs) for 30 min and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.005 g, quant) as a white solid.

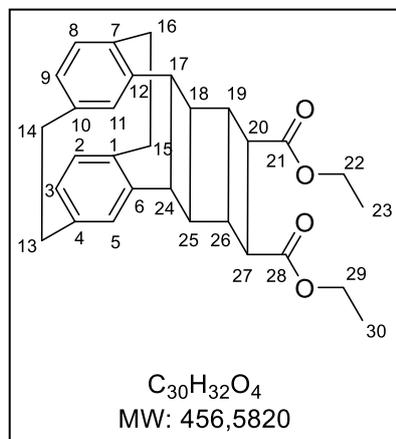
m.p. = 195 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H, H₃, H₉), 6.24 (d, $J = 7.8$ Hz, H₂, H₈), 6.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, H₅, H₁₁), 4.72-4.70 (m, 2H, H₁₇, H₂₂), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H₂₀, H₂₅), 3.91-3.89 (m, 2H,

H₁₈, H₂₃), 3.2-3.16 (m, 2H, H₁₅, H₁₆), 3.13-2.99 (m, 4H), 2.62-2.56 (m, 2H, H₁₅, H₁₆), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, H₂₁, H₂₆)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (2C, C₁₉, C₂₄), 140.2 (2C), 139.6 (2C), 138.2 (2C), 133.6 (2CH), 133.5 (2CH), 129.4 (2CH), 60.0 (2CH₂, C₂₀, C₂₅), 45.8 (2CH, C₁₇, C₂₂), 39.2 (2CH, C₁₈, C₂₃), 36.4 (2CH₂, C₁₅, C₁₆), 32.4 (2CH₂, C₁₃, C₁₄), 14.2 (2CH₃, C₂₁, C₂₆)

Diethyl 5,6,10b,10c,10d,11,12,12a,12b,12c-decahydro-2,9-ethanodibenzo[a,e]cyclobuta[3',4']cyclobuta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-c][8]annulene-11,12-dicarboxylate (64)



63 (0.004 g, 0.0084 mmol, 1 equiv) was dissolved in EtOD (2.5 mL, 3.36.10⁻³ M) in a NMR tube. The yellow solution was degassed for 10 min then irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet ($\lambda = 350$ nm, 16 light bulbs) for 30 min and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.0038 g, 94% yield) as a white solid.

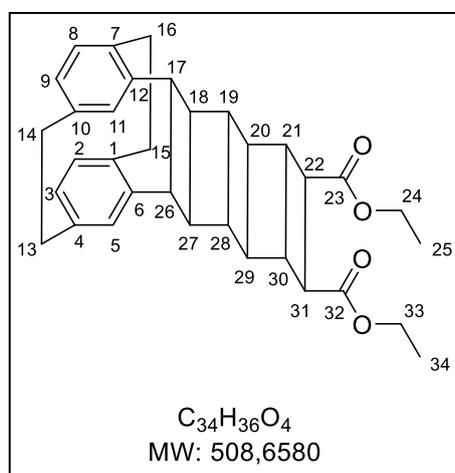
m.p. = 189 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.47 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 2H, H₃, H₉), 6.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H₂, H₈), 6.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H₅,

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H, H_3, H_9), 6.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, $\text{H}_5, \text{H}_{11}$), 6.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_2, H_8), 4.43 (br. s, 2H, $\text{H}_{17}, \text{H}_{26}$), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, $\text{H}_{24}, \text{H}_{33}$), 3.56 (br. s, 2H, $\text{H}_{22}, \text{H}_{31}$), 3.19 (br. s, 2H, $\text{H}_{21}, \text{H}_{30}$), 3.13-3.11 (m, 6H, $\text{H}_{13}, \text{H}_{14}, \text{H}_{19}, \text{H}_{28}$), 3.02-2.98 (m, 2H, $\text{H}_{15}, \text{H}_{16}$), 2.96 (br. s, 2H, $\text{H}_{20}, \text{H}_{29}$), 2.61-2.57 (m, 2H, $\text{H}_{15}, \text{H}_{16}$), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{H}_{25}, \text{H}_{34}$)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9 (2C, $\text{C}_{23}, \text{C}_{32}$), 140.8 (2C), 140.1 (2C), 139.4 (2C), 134.7 (2CH), 133.1 (2CH), 128.8 (2CH), 60.9 (2 CH_2 , $\text{C}_{24}, \text{C}_{33}$), 52.4 (2CH, $\text{C}_{17}, \text{C}_{26}$), 48.4 (2CH, $\text{C}_{20}, \text{C}_{29}$), 48.0 (2CH, $\text{C}_{18}, \text{C}_{27}$), 46.4 (2CH, $\text{C}_{22}, \text{C}_{31}$), 42.5 (2CH, $\text{C}_{21}, \text{C}_{30}$), 41.4 (2CH, $\text{C}_{19}, \text{C}_{28}$), 36.3 (2 CH_2 , $\text{C}_{15}, \text{C}_{16}$), 32.3 (2 CH_2 , $\text{C}_{13}, \text{C}_{14}$), 14.4 (2 CH_3 , $\text{C}_{25}, \text{C}_{34}$)

Diethyl 5,6,10b,10c,10d,10e,10f,11,12,12a,12b,12c,12d,12e-tetradecahydro-2,9-ethanodibenzo[a,e]cyclobuta[3''',4''']cyclobuta[1''',2''':3'',4'']cyclobuta[1'',2'':3',4']cyclobuta[1',2':3,4]cyclobuta[1,2-c][8]annulene-11,12-dicarboxylate (66)



65 (0.013 g, 0.026 mmol, 1 equiv) was dissolved in MeOH (51 mL, 5.10^{-4} M) in a pyrex flask. The yellow solution was degassed for 1 h then irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet ($\lambda = 350$ nm, 16 light bulbs) for 1 h and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/EtOAc (90/10) as eluent afforded the desired product (0.011 g, 85% yield) as a white solid.

$R_f = 0.21$ (pentane/EtOAc: 90/10)

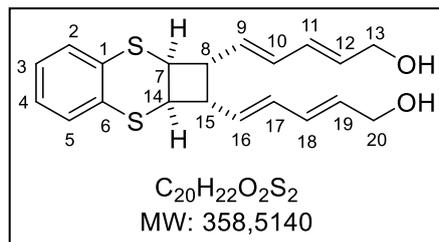
m.p. = 217 °C

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H, H_3, H_9), 6.25 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, $\text{H}_5, \text{H}_{11}$), 6.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_2, H_8), 4.43 (br. s, 2H, $\text{H}_{17}, \text{H}_{26}$), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, $\text{H}_{24}, \text{H}_{33}$), 3.56 (br. s, 2H, $\text{H}_{22}, \text{H}_{31}$), 3.19 (br. s, 2H, $\text{H}_{21}, \text{H}_{30}$), 3.13-3.11 (m, 6H, $\text{H}_{13}, \text{H}_{14}, \text{H}_{19}, \text{H}_{28}$), 3.02-2.98 (m, 2H, $\text{H}_{15}, \text{H}_{16}$), 2.96 (br. s, 2H, $\text{H}_{20}, \text{H}_{29}$), 2.61-2.57 (m, 2H, $\text{H}_{15}, \text{H}_{16}$), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, $\text{H}_{25}, \text{H}_{34}$)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9 (2C, $\text{C}_{23}, \text{C}_{32}$), 140.8 (2C), 140.1 (2C), 139.4 (2C), 134.7 (2CH), 133.1 (2CH), 128.8 (2CH), 60.9 (2 CH_2 , $\text{C}_{24}, \text{C}_{33}$), 52.4 (2CH, $\text{C}_{17}, \text{C}_{26}$), 48.4 (2CH, $\text{C}_{20}, \text{C}_{29}$), 48.0 (2CH, $\text{C}_{18}, \text{C}_{27}$), 46.4 (2CH, $\text{C}_{22}, \text{C}_{31}$), 42.5 (2CH, $\text{C}_{21}, \text{C}_{30}$), 41.4 (2CH, $\text{C}_{19}, \text{C}_{28}$), 36.3 (2 CH_2 , $\text{C}_{15}, \text{C}_{16}$), 32.3 (2 CH_2 , $\text{C}_{13}, \text{C}_{14}$), 14.4 (2 CH_3 , $\text{C}_{25}, \text{C}_{34}$)

II. E. Attempt for crystallization of cyclobutane compounds

(2E,2'E,4E,4'E)-5,5'-(1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)bis(penta-2,4-dien-1-ol) (sym A-125b)



Prepared according to GP1.

Scale: **sym A-125** (0.028 g, 0.063 mmol)

Yield: 0.019 g (83%); Yellow paste.

R_f = 0.21 (pentane/EtOAc: 50/50)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3358, 2973, 2882, 1653, 1453, 1380,

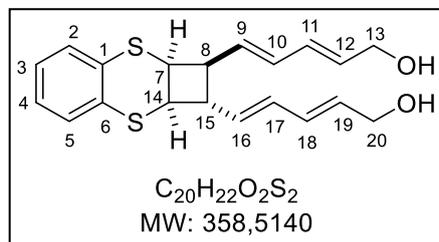
1271, 1088, 1044, 880

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H, H_3 , H_4), 7.24 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 2H, H_2 , H_5), 6.20 (dd, J = 15.3, 10.3 Hz, 2H, H_{11} , H_{18}), 6.00 (dd, J = 15.1, 10.4 Hz, 2H, H_{10} , H_{17}), 5.77 (dt, J = 15.3, 5.8 Hz, 2H, H_{12} , H_{19}), 5.69-5.62 (m, 2H, H_9 , H_{16}), 4.17 (d, J = 5.9 Hz, 4H, H_{13} , H_{20}), 4.01 (app-d, J = 4.7 Hz, 2H, H_7 , H_{14}), 2.94-2.88 (m, 2H, H_8 , H_{15})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.4 (2C, C_1 , C_6), 132.7, 131.9, 131.8, 131.3, 131.0, 127.6, 63.4 (2 CH_2 , C_{13} , C_{20}), 50.5 (2CH, C_7 , C_{14}), 48.8 (2CH, C_8 , C_{15})

HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{22}O_2S_2$ ($[M+Na]^+$) 381.0953 found 381.0938

(2E,2'E,4E,4'E)-5,5'-((1R,2R)-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)bis(penta-2,4-dien-1-ol) (nonsym A-125b)



Prepared according to GP1.

Scale: **nonsym A-125** (0.031 g, 0.070 mmol)

Yield: 0.025 g (quant.); Yellow paste.

R_f = 0.21 (pentane/EtOAc: 50/50)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3380, 2922, 2854, 1663, 1457, 1372,

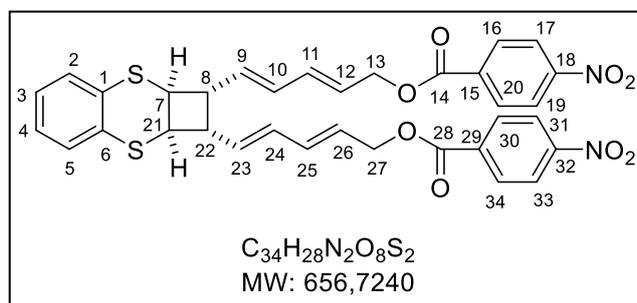
1262, 1083, 987, 741

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 1H, H_2), 7.44 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 1H, H_5), 7.22 (dd, J = 5.7, 3.6 Hz, 2H, H_3 , H_4), 6.19 (m, 2H, H_{11} , H_{18}), 5.95 (dd, J = 15.3, 10.4 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 15.6, 10.4 Hz, 1H, H), 5.76 (dt, J = 15.1, 5.9 Hz, 2H, H_{12} , H_{19}), 5.70-5.61 (m, 2H, H_{10} , H_{17}), 4.24 (t, J = 9.0 Hz, 1H, H_{14}), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 4H, H_{13} , H_{20}), 3.94 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H_7), 3.12 (q, J = 8.6 Hz, 1H, H_{15}), 2.54 (q, J = 8.7 Hz, 1H, H_8)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 136.8, 136.3, 133.4, 132.8, 131.9, 131.8, 131.7, 131.6, 131.3, 131.1, 130.9, 130.4, 127.7, 127.4, 63.5 (1 CH_2 , C_{13}), 63.4 (1 CH_2 , C_{20}), 52.2 (1CH, C_{14}), 49.5 (1CH, C_8), 48.2 (1CH, C_7), 47.4 (1CH, C_{15})

HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{22}O_2S_2$ ($[M+Na]^+$) 381.0953 found 381.0946

(2E,2'E,4E,4'E)-(1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)bis(penta-2,4-diene-5,1-diyl) bis(4-nitrobenzoate) (sym A-125c)



Prepared according to GP5.

Scale: **sym A-125b** (0.053 g, 0.15 mmol)

Yield: 0.035 g (38%); Yellow solid.

R_f = 0.40 (pentane/EtOAc: 80/20)

m.p. = 135 °C (dec)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2921, 2851, 1728, 1608,

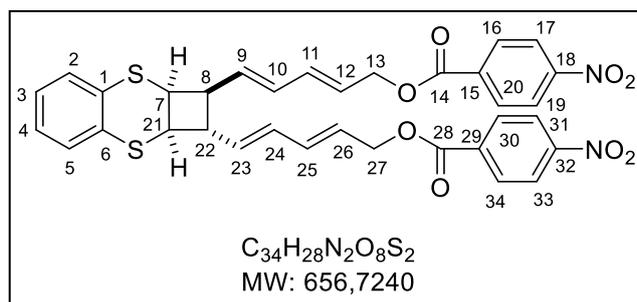
1528, 1463, 1348, 1269, 1102, 991, 720

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.27 (m, 4H, H₁₆, H₂₀, H₃₀, H₃₄), 8.22-8.19 (m, 4H, H₁₇, H₁₉, H₃₁, H₃₃), 7.51 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.26 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 6.34 (dd, J = 15.2, 10.3 Hz, 2H, H₁₁, H₂₅), 6.04 (dd, J = 15.0, 10.5 Hz, 2H, H₁₀, H₂₄), 5.86-5.79 (m, 2H, H₁₂, H₂₆), 5.78-5.71 (m, 2H, H₉, H₂₃), 4.87 (dd, J = 6.6, 1.2 Hz, 4H, H₁₃, H₂₇), 4.03-4.01 (app-d, J = 4.9 Hz, 2H, H₇, H₂₁), 2.96-2.92 (m, 2H, H₈, H₂₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (2C, C₁₄, C₂₈), 150.7 (2C, C₁₈, C₃₂), 136.2 (2C, C₁, C₆), 135.7 (2C, C₁₅, C₂₉), 134.8 (2C, C₁₁, C₂₅), 133.5 (2C, C₉, C₂₃), 132.7 (2C, C₃, C₄), 131.0 (2C, C₁₀, C₂₄), 130.9 (4C, C₁₇, C₁₉, C₃₁, C₃₃), 127.7 (2C, C₂, C₅), 125.6 (2C, C₁₂, C₂₆), 123.7 (4C, C₁₆, C₂₀, C₃₀, C₃₄), 66.2 (2C, C₁₃, C₂₇), 50.4 (2C, C₇, C₂₁), 48.8 (2C, C₈, C₂₂)

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₈N₂O₈S₂ ([M+K]⁺) 695.0919 found 695.0919

(2E,2'E,4E,4'E)-((1R,2R)-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)bis(penta-2,4-diene-5,1-diyl) bis(4-nitrobenzoate) (nonsym A-125c)



Prepared according to GP5.

Scale: **nonsym A-125b** (0.047 g, 0.13 mmol)

Yield: 0.083 g (97%); Brown solid.

R_f = 0.41 (pentane/EtOAc: 80/20)

m.p. = 148 °C (dec)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2921, 2851, 1723, 1606,

1525, 1448, 1347, 1270, 1102, 991, 719

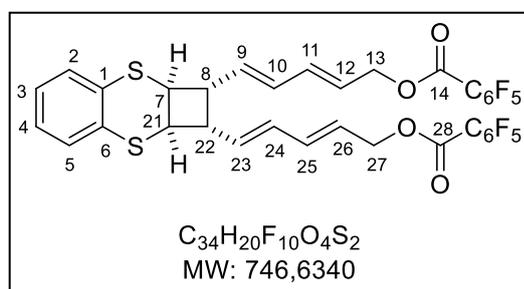
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28-8.25 (m, 4H, H₁₇, H₁₉, H₃₁, H₃₃), 8.21-8.17 (m, 4H, H₁₆, H₂₀, H₃₀, H₃₄), 7.50 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 1H, H₂), 7.42 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 1H, H₅), 7.21 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 6.32 (ddd, J = 15.7, 14.3, 10.4 Hz, 2H, H₁₀, H₂₄), 6.00-5.88 (m, 2H, H₁₁, H₂₅), 5.83-5.77 (m, 2H, H₉, H₂₃), 5.76-5.71 (m, 2H, H₁₂, H₂₆), 4.87-4.84 (m, 4H, H₁₃, H₂₇), 4.24 (ddd, J = 9.5, 8.2, 1.2 Hz, 1H, H₂₁), 3.95 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H₇), 3.18-3.12 (m, 1H, H₂₂), 2.60-2.53 (m, 1H, H₈)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.5 (1C, C₁₄), 164.5 (1C, C₂₈), 150.7 (2C, C₁₅, C₂₉), 136.6 (1C, C₁), 136.1 (1C, C₆), 135.7 (1C, C₁₈), 135.6 (1C, C₃₂), 135.0 (1C, C₁₀), 134.9 (1C, C₂₄), 134.7 (1C, C₁₂), 133.5 (1C, C₂₆), 132.7 (1C, C₂), 131.6 (1C, C₅), 130.8 (4C, C₁₆, C₂₀, C₃₀, C₃₄), 130.7 (1C, C₁₁), 129.9 (1C, C₂₅), 127.7 (1C, C₃), 127.4 (1C, C₄), 125.6 (1C, C₉), 125.4 (1C, C₂₃), 123.6 (4C, C₁₇, C₁₉, C₃₁, C₃₃), 66.2 (1C, C₁₃), 66.1 (1C, C₂₇), 52.1 (1C, C₂₁), 49.3 (1C, C₈), 48.1 (1C, C₇), 47.2 (1C, C₂₂)

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₈N₂O₈S₂ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 679.1179 found 679.1176

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 253 nm

(2E,2'E,4E,4'E)-((1R,8aS)-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyI)bis(penta-2,4-diene-5,1-diyI) bis(7,7,7,7,7-pentafluoro-7I8-hepta-2,4,6-triynoate) (sym A-125d)



Prepared according to GP5.

Scale: **sym A-125b** (0.007 g, 0.02 mmol)

Yield: 0.012 g (80 %); Yellow paste.

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924, 2854, 1740, 1499, 1327, 1223, 1152, 1000, 910, 737

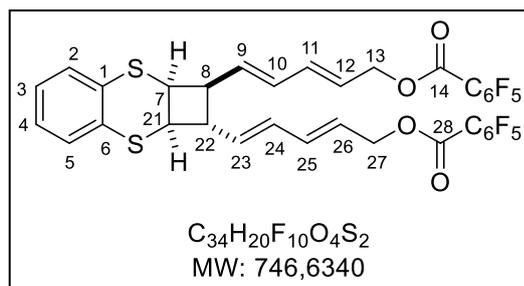
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.27 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 6.34 (dd, J = 15.3, 10.4 Hz, 2H, H₁₁, H₂₅), 6.02 (dd, J = 15.2, 10.4, 2H, H₁₀, H₂₄), 5.82-5.70 (m, 4H, H₉, H₁₂, H₂₃, H₂₆), 4.87 (d, J = 6.5 Hz, 4H, H₁₃, H₂₇), 4.02 (app-d, J = 4.5 Hz, 2H, H₇, H₂₁), 2.97-2.90 (m, 2H, H₈, H₂₂)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.8 (2C, C₁₄, C₂₈), 136.1 (2C, C₁, C₆), 135.0 (2CH), 133.6 (2CH), 132.5 (2CH), 130.7 (2CH), 127.6 (2CH), 124.6 (2CH), 66.8 (2CH₂, C₁₃, C₂₇), 50.2 (2CH, C₇, C₂₁), 48.6 (2CH, C₈, C₂₂)

^{19}F NMR (100 MHz, CDCl_3) δ -135.51, -138.08, -143.21, -148.43, -158.79, -160.33

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₀F₁₀O₄S₂ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 769.0536 found 769.0516

(2E,2'E,4E,4'E)-((1S,2S,2aR,8aS)-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyI)bis(penta-2,4-diene-5,1-diyI) bis(7,7,7,7,7-pentafluoro-7I8-hepta-2,4,6-triynoate) (nonsym A-125d)



Prepared according to GP5.

Scale: **nonsym A-125b** (0.005g, 0.015 mmol)

Yield: 0.011 g (98%); Yellow paste.

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926, 2856, 1738, 1498, 1327, 1223, 1152, 1001, 905, 728

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz,

1H), 7.44 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 5.8, 3.4$ Hz, 2H), 6.33 (dd, $J = 14.9, 10.7$ Hz, 1H), 6.34-6.27 (m, 1H), 5.96 (dd, $J = 15.4, 10.5$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 15.6, 10.5$ Hz, 1H), 5.78-5.68 (m, 4H), 4.88-4.85 (m, 4H, H₁₃, H₂₇), 4.26 (ddd, $J = 9.4, 8.0, 1.0$ Hz, 1H, H₂₁), 3.96 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H₇), 3.15 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H, H₂₂), 2.56 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H, H₈)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 136.6, 136.4, 136.0, 135.3, 135.1, 135.0, 133.6, 132.7, 131.6, 130.5, 129.7, 127.6, 127.4, 124.7, 124.4, 66.9 (1CH₂, C₁₃), 66.8 (1CH₂, C₂₇), 52.0 (1CH, C₂₁), 49.1 (1CH, C₈), 48.1 (1CH, C₇), 47.0 (1CH, C₂₂)

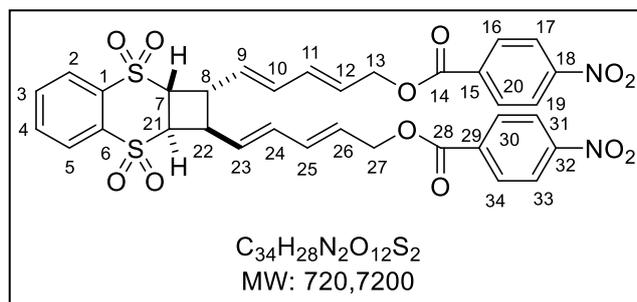
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -135.50, -138.09, -143.20, -148.44, -158.79, -160.33

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₀F₁₀O₄S₂ ([M+Na]⁺) 769.0536 found 769.0551

Preparation of cyclic phenylsulfone diene paranitro phenyl ester

To a stirred solution of irradiation crude sample of **113** (0.11 g, 0.22 mmol, 1 equiv, mixture of sym B-**113**, macro **113** and sym A-**113**) in DCM (5 mL, 0.04 M) at -78 °C was added DIBAL-H (1.8 mL, 1 M in DCM, 1.8 mmol, 8 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 2 h then quenched with saturated Rochelle's salt solution (1 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.056 g, 61% yield, mixture of 3 alcohol isomers) as a bright yellow paste. Without purification, the crude (0.056 g, 0.13 mmol, 1 equiv) was dissolved in DCM (3 mL, 0.05 M). DMAP (0.03 g, 0.027 mmol, 0.2 equiv), Et₃N (0.050 mL, 0.35 mmol, 2.6 equiv) and 4-nitrobenzoyl chloride (0.054 g, 0.29 mmol, 4 equiv) were added at 0 °C. The yellow solution was stirred at 0 °C for 1 h and then warmed to r.t. for 5 h. The reaction mixture was quenched with water (5 mL), and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with HCl 0.5 M (10 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/EtOAc (80/20 to 60/40) as eluent afforded the first symmetrical product **sym B-113b** (0.006 g, 10% yield), the macrocycle **macro 113b** (0.007 g, 12% yield) and the classical symmetrical isomer **sym A-113b** (0.015 g, 27% yield) as white solids.

(2E,2'E,4E,4'E)-(3,3,8,8-tetraoxido-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)bis(penta-2,4-diene-5,1-diyl) bis(4-nitrobenzoate) (sym B-113b)



10% yield

$R_f = 0.55$ (pentane/EtOAc: 65/35)

m.p. = 140-145 °C (dec)

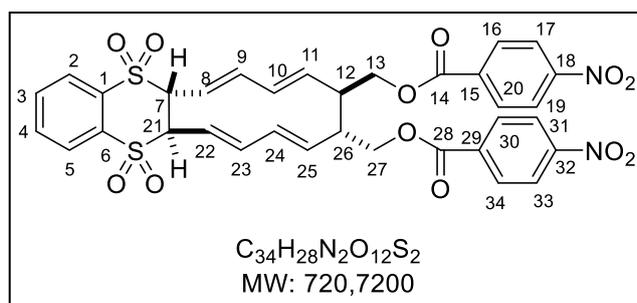
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2924, 2854, 1721, 1607, 1525, 1347, 1320, 1269, 1148, 1103, 1014, 991, 873, 719

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.27 (m, 4H, H₁₆, H₂₀, H₃₀, H₃₄), 8.23-8.19 (m, 4H, H₁₇, H₁₉, H₃₁, H₃₃), 8.02 (dd, $J = 6.0, 3.3$ Hz, 2H, H₃, H₄), 7.83 (dd, $J = 5.9, 3.3$ Hz, 2H, H₂, H₃), 6.41-6.31 (m, 4H, H₁₀, H₁₁, H₂₄, H₂₅), 5.97 (dt, $J = 14.3, 6.3$ Hz, 2H, H₁₂, H₂₆), 5.90-5.84 (m, 2H, H₉, H₂₃), 4.91 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 4H, H₁₃, H₂₇), 4.32-4.30 (app-d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H₇, H₂₁), 3.72-3.67 (m, 2H, H₈, H₂₂)

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 164.5 (2C, C₁₄, C₂₈), 150.8 (2C, C₁₈, C₃₂), 138.6 (2C, C₁, C₆), 135.5 (2C, C₁₅, C₂₉), 134.2 (2CH, C₁₁, C₂₅), 133.2 (2CH, C₉, C₂₃), 133.0 (2CH, C₃, C₄), 130.9 (4CH, C₁₇, C₁₉, C₃₁, C₃₃), 129.7 (2CH, C₁₀, C₂₄), 128.6 (2CH, C₂, C₅), 125.4 (2CH, C₁₂, C₂₆), 123.7 (4C, C₁₆, C₂₀, C₃₀, C₃₄), 65.7 (2CH₂, C₁₃, C₂₇), 59.0 (2CH, C₇, C₂₁), 45.8 (2CH, C₈, C₂₂)

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₈N₂O₁₂S₂ ([M+Na]⁺) 743.0976 found 743.0973

((6E,8E,12E,14E)-5,5,16,16-tetraoxido-5a,10,11,15a-tetrahydrobenzo[b]cyclododeca[e][1,4]dithiine-10,11-diyl)bis(methylene) bis(4-nitrobenzoate) (macro 113b)



12% yield

$R_f = 0.38$ (pentane/EtOAc: 65/35)

m.p. = 195 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2916, 2848, 1725, 1611, 1529, 1463, 1353, 1327, 1278, 1149, 1106, 998, 875, 736

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32-8.28 (m, 4H, H₁₆, H₂₀, H₃₀, H₃₄), 8.21-8.17 (m, 4H, H₁₇, H₁₉, H₃₁, H₃₃), 8.11 (dd, $J = 6.0, 3.3$ Hz, 2H, H₃, H₄), 7.86 (dd, $J = 5.9, 3.3$ Hz, 2H, H₂, H₅), 6.21 (dd, $J = 15.7, 10.3, 1.2$ Hz, 2H, H₉, H₂₃), 5.98 (dd, $J = 15.6, 10.3$ Hz, 2H, H₁₀, H₂₄), 5.45-5.40 (m, 2H, H₈, H₂₂), 5.40-5.34 (m, 2H, H₁₁, H₂₅), 4.75-4.57 (m, 4H, H₁₃, H₂₇), 4.64 (dd, $J = 7.1, 2.8$ Hz, 2H, H₇, H₂₁), 2.82-2.78 (m, 2H, H₁₂, H₂₆)

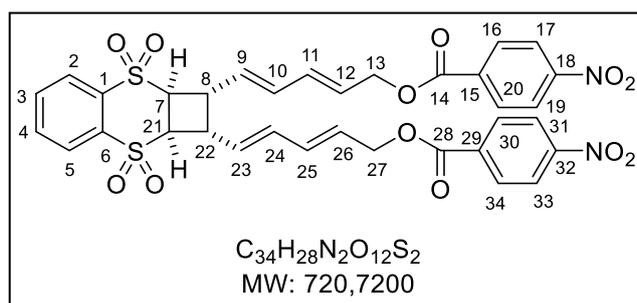
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.6 (2C, C₁₄, C₂₈), 150.9 (2C, C₁₈, C₃₂), 143.9 (2CH, C₉, C₂₃), 137.1 (2C, C₁, C₆), 136.1 (2CH, C₁₀, C₂₄), 136.0 (2CH, C₁₁, C₂₅), 135.1 (2C, C₁₅, C₂₉), 134.4 (2CH, C₂, C₅),

130.9 (4CH, C₁₇, C₁₉, C₃₁, C₃₃), 125.3 (2CH, C₃, C₄), 123.9 (4CH, C₁₆, C₂₀, C₃₀, C₃₄), 116.8 (2CH, C₈, C₂₂), 68.7 (2 CH, C₇, C₂₁), 65.9 (2 CH₂, C₁₃, C₂₇), 47.2 (2 CH, C₁₂, C₂₆)

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₈N₂O₁₂S₂ ([M+Na]⁺) 743.0976 found 743.0948

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} = 230 nm

(2E,2'E,4E,4'E)-(3,3,8,8-tetraoxido-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)bis(penta-2,4-diene-5,1-diyl) bis(4-nitrobenzoate) (sym A-113b)



27% yield

R_f = 0.21 (pentane/EtOAc: 65/35)

m.p. = 172 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2854, 1723, 1606, 1526, 1347, 1333, 1271, 1148, 1104, 1014, 992, 873, 720

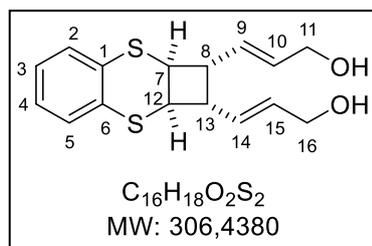
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31-8.27 (m, 4H, H₁₆, H₂₀, H₃₀, H₃₄), 8.23-8.19 (m, 6H, H₃, H₄, H₁₇, H₁₉, H₃₁, H₃₃), 7.92 (dd, *J* = 5.8, 3.3 Hz, 2H, H₂, H₃), 6.35 (ddt, *J* = 15.0, 10.5, 1.2 Hz, 2H, H₁₁, H₂₅), 6.25 (dd, *J* = 15.0, 10.5 Hz, 2H, H₁₀, H₂₄), 5.91 (dt, *J* = 15.1, 6.4 Hz, 2H, H₁₂, H₂₆), 5.75-5.69 (m, 2H, H₉, H₂₃), 4.89 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 4H, H₁₃, H₂₇), 4.40-4.39 (app-d, *J* = 5.5 Hz, 2H, H₇, H₂₁), 3.71-3.66 (m, 2H, H₈, H₂₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.5 (2C, C₁₄, C₂₈), 150.8 (2C, C₁₈, C₃₂), 137.4 (2C, C₁, C₆), 135.5 (2C, C₁₅, C₂₉), 134.6 (2CH, C₁₁, C₂₅), 133.6 (2CH, C₉, C₂₃), 133.3 (2CH, C₃, C₄), 130.9 (4CH, C₁₇, C₁₉, C₃₁, C₃₃), 129.1 (2CH, C₁₀, C₂₄), 128.1 (2CH, C₂, C₅), 127.6 (2CH, C₁₂, C₂₆), 123.7 (4C, C₁₆, C₂₀, C₃₀, C₃₄), 65.8 (2CH₂, C₁₃, C₂₇), 61.8 (2CH, C₇, C₂₁), 41.5 (2CH, C₈, C₂₂)

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₈N₂O₁₂S₂Na ([M+Na]⁺) 743.0976 found 743.0982

UV (CH₂Cl₂): λ_{max} = 234 nm

(2E,2'E)-3,3'-(1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)bis(prop-2-en-1-ol) (sym A-124b)



Prepared according to GP1.

Scale: **sym A-124** (0.072 g, 0.18 mmol, 1 equiv)

Yield: 0.056 g (quant.); White oil.

R_f = 0.03 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3346, 2927, 2871, 1598, 1493, 1446, 1264,

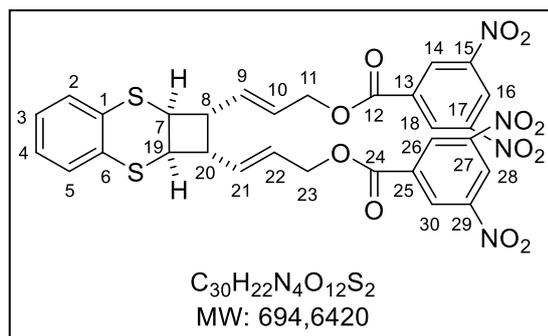
1083, 1028, 970, 752, 699

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (dd, *J* = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.23 (dd, *J* = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 5.69-5.63 (m, 2H, H₉, H₁₄), 5.55 (dt, *J* = 15.7, 5.1 Hz, 2H, H₁₀, H₁₅), 4.05 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 4H, H₁₁, H₁₆), 4.00-3.99 (app-d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H₇, H₁₂), 2.88-2.85 (m, 2H, H₈, H₁₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.3 (2C, C₁, C₆), 132.6 (2CH, C₃, C₄), 131.2 (2CH, C₉, C₁₄), 129.3 (2CH, C₁₀, C₁₅), 127.6 (2CH, C₂, C₅), 62.8 (2CH₂, C₁₁, C₁₆), 50.1 (2CH, C₇, C₁₂), 47.9 (2CH, C₈, C₁₃)

HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₈O₂S₂Na ([M+Na]⁺) 329.0640 found 329.0651

(2E,2'E)-(1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)bis(prop-2-ene-3,1-diyl)bis(3,5-dinitrobenzoate) (sym A-124c)



To a stirred solution of **sym A-124b** (0.056 g, 0.18 mmol, 1 equiv) in DCM (4 mL, 0.05 M) at 0 °C was added DMAP (0.005 g, 0.037 mmol, 0.2 equiv), Et₃N (0.07 mL, 0.48 mmol, 2.6 equiv) and 1,5-dinitrobenzoyl chloride (0.093 g, 0.40 mmol, 2.2 equiv). The yellow solution was stirred at 0 °C for 1 h and then warmed to rt for 12 h. The reaction mixture

was quenched with water (10 mL), and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with 0.5 M HCl (24 mL) and brine (15 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.13 g, 98% yield) as a yellow solid. GP??

R_f = 0.9 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

m.p. = 127 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3099, 2940, 1729, 1629, 1542, 1461, 1343, 1274, 1162, 1076, 969, 730

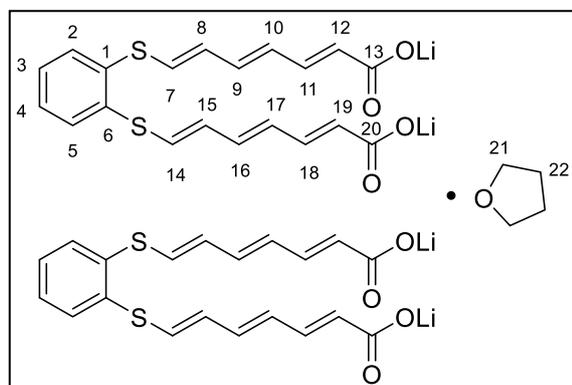
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20-9.19 (m, 2H, H₁₆, H₂₈), 9.13-9.11 (m, 4H, H₁₄, H₁₈, H₂₆, H₃₀), 7.50 (dd, *J* = 5.7, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.25 (dd, *J* = 5.7, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 5.96-5.90 (m, 2H, H₉, H₂₁), 5.72 (dt, *J* = 15.3, 6.4 Hz, 2H, H₁₀, H₂₂), 4.89 (dd, *J* = 6.4, 1.1 Hz, 4H, H₁₁, H₂₃), 4.09-4.08 (app-d, *J* = 4.9 Hz, 2H, H₇, H₁₉), 3.01-2.94 (m, 2H, H₈, H₂₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (2C, C₁₂, C₂₄), 148.8 (4C, C₁₅, C₁₇, C₂₇, C₂₉), 136.0 (2C, C₁, C₅), 134.7 (2CH, C₉, C₂₁), 133.9 (2C, C₁₃, C₂₅), 132.7 (2CH, C₃, C₄), 129.5 (4CH, C₁₄, C₁₈, C₂₆, C₃₀), 127.9 (2CH, C₂, C₅), 125.3 (2CH, C₁₀, C₂₂), 122.6 (2CH, C₁₆, C₂₈), 66.9 (2CH₂, C₁₁, C₂₃), 50.0 (2CH, C₇, C₁₉), 47.7 (2CH, C₈, C₂₀)

HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₂₂N₄O₁₂S₂Na ([M+Na]⁺) 717.0568 found 717.0566

II. F. Modification of polyenic chain ends

(2E,2'E,4E,4'E,6E,6'E)-7,7'-(1,2-phenylenebis(sulfanediyl))bis(hepta-2,4,6-trienoate carboxylate) (138)



To a stirred solution of **125** (0.064 g, 0.12 mmol, 1 equiv) in a mixture of THF/H₂O 3:1 (2 mL) under argon was added LiOH (0.017 g, 0.72 mmol, 5 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 12 h and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.068 g, quant) as a yellow solid.

m.p. = 216 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2359, 2341, 1628, 1543, 1508, 1398, 1001, 744, 724, 668, 577

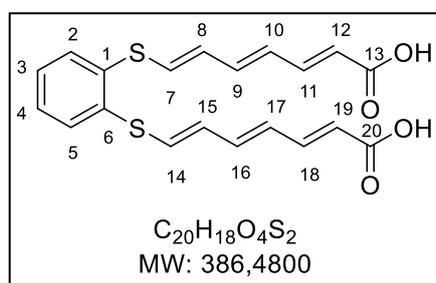
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.61 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 7.47 (dd, J = 5.9, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.05 (dd, J = 15.2, 11.5 Hz, 2H, H₁₁, H₁₈), 6.70 (d, J = 14.7 Hz, 2H, H₇, H₁₄), 6.70-6.65 (m, 2H, H₈, H₁₅), 6.39 (dd, J = 15.0, 10.7 Hz, 2H, H₉, H₁₆), 6.34 (dd, J = 14.8, 11.1 Hz, 2H, H₁₀, H₁₇), 5.96 (d, J = 15.2 Hz, 2H, H₁₂, H₁₉), 3.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H₂₁), 1.94-1.91 (m, 2H, H₂₂)

¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 175.5 (2C, C₁₃, C₂₂), 141.7 (2CH, C₁₁, C₁₈), 137.3 (2CH, C₉, C₁₆), 135.3 (2C, C₁, C₆), 132.3 (2CH, C₂, C₅), 132.0 (2CH, C₇, C₁₄), 130.7 (2CH, C₁₀, C₁₇), 129.5 (2CH, C₃, C₄), 129.3 (2CH, C₈, C₁₅), 128.0 (2CH, C₁₂, C₁₉), 68.5 (2CH₂, C₂₁, C₂₄), 25.7 (2CH₂, C₂₂, C₂₃)

HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆O₄S₂Li ([M-Li]⁻) 391.2169 found 391.2200

UV (MeOH): λ_{max} = 345 nm

(2E,2'E,4E,4'E,6E,6'E)-7,7'-(1,2-phenylenebis(sulfanediyl))bis(hepta-2,4,6-trienoic acid) (139)



The yellow solid **138** obtained was diluted in water (2 mL), acidified to pH 2 and cooled to 0 °C. Precipitate was filtrated to afford the desired product (0.054 g, quant) as white solid.

m.p. = 199 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3305, 1672, 1614, 1555, 1309, 1142, 1039

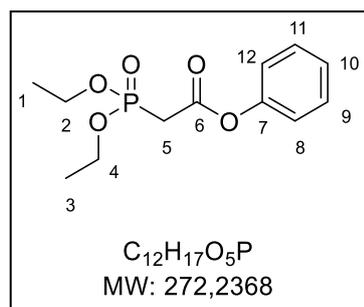
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.50 (dd, J = 5.9, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.40 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 7.16 (dd, J = 15.2, 11.4 Hz, 2H, H₁₁, H₁₈), 6.88 (d, J = 14.9 Hz, 2H, H₇, H₁₄), 6.76 (dd, J = 14.8, 11.0 Hz, 2H, H₉, H₁₆), 6.37 (dd, J = 14.7, 10.8 Hz, 2H, H₈, H₁₅), 6.35 (dd, J = 14.7, 11.1 Hz, 2H, H₁₀, H₁₇), 5.85 (d, J = 15.2 Hz, 2H, H₁₂, H₁₉)

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 167.5 (2C, C₁₃, C₂₀), 143.9 (2CH, C₁₁, C₁₈), 138.7 (2CH, C₉, C₁₆), 134.2 (2C, C₁, C₆), 131.2 (2CH, C₃, C₄), 130.7 (2CH, C₇, C₁₄), 130.4 (2CH, C₈, C₁₅), 128.9 (2CH, C₁₀, C₁₇), 128.8 (2CH, C₂, C₅), 121.8 (2CH, C₁₂, C₁₉)

HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₈O₄S₂Na ([M+Na]⁺) 409.0539 found 409.0535

UV (MeOH): λ_{max} = 349 nm

Phenyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate (141a). Prepared according to the literature²⁶²



To a stirred solution of diethylphosphonoacetic acid (0.82 mL, 5.10 mmol, 1 equiv) and phenol (0.53 g, 5.61 mmol, 1.1 equiv) in MeCN (31 mL) at rt under argon was added DCC (1.16 g, 5.61 mmol, 1.1 equiv). The white suspension was stirred at rt for 12 h, then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the desired product (1.39 g, quant) as an orange oil.

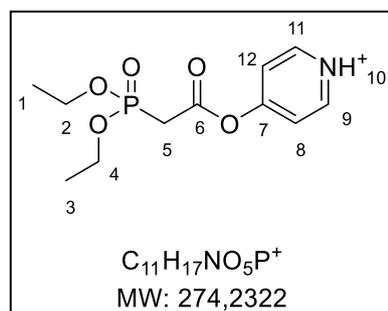
R_f = 0.34 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.16 (m, 2H, H₉, H₁₁), 6.88-6.82 (m, 3H, H₈, H₁₀, H₁₂), 4.17 (p, J = 7.1 Hz, 4H, H₂, H₄), 3.01 (d, J = 21.8 Hz, 2H, H₅), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H₁, H₃)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 168.5 (d, J = 5.6 Hz, 1C, C₆), 156.5 (1C, C₇), 129.5 (2CH, C₉, C₁₁), 119.9 (1CH, C₁₀), 115.5 (2CH, C₈, C₁₂), 63.5 (1CH₂, C₂), 63.4 (1CH₂, C₄), 34.1 (d, J = 135.3 Hz, 1CH₂, C₅), 16.2 (1CH₃, C₁), 16.2 (1CH₃, C₃)

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 20.87

4-(2-(diethoxyphosphoryl)acetoxy)pyridin-1-ium (141b)



To a stirred solution of diethylphosphonoacetic acid (0.82 mL, 5.10 mmol, 1 equiv) and 4-hydroxypyridine (0.53 g, 5.61 mmol, 1.1 equiv) in MeCN (31 mL) at rt under argon was added DCC (1.16 g, 5.61 mmol, 1.1 equiv). The yellow suspension was stirred at rt for 12 h without light, then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the desired product (1.39 g, quant) as an orange oil.

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3228, 2934, 2857, 1719, 1634, 1520, 1373, 1295, 1246, 1019, 962, 838

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.47 (s, 1H, H₁₀), 7.89 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H₉, H₁₁), 6.67 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H₈, H₁₂), 4.04 (p, J = 7.3 Hz, 4H, H₂, H₄), 2.88 (d, J = 21.0 Hz, 2H, H₅), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H₁, H₃)

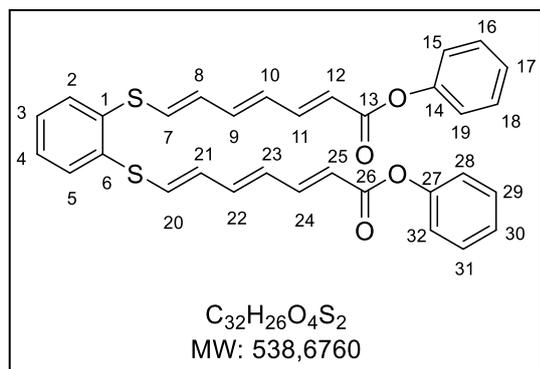
²⁶² Shelkov, R.; Nahmany, M.; Melman, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 397-401.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.1 (1C, C_6), 169.5 (d, $J = 5.0$ Hz, 1C, C_7), 140.1 (2CH, C_9 , C_{11}), 115.6 (2CH, C_8 , C_{12}), 62.6 (1 CH_2 , C_2), 62.5 (1 CH_2 , C_4), 36.0 (C_5), 34.7 (C_5), 16.2 (1 CH_3 , C_1), 16.2 (1 CH_3 , C_3)

^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.47

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]$) 292.0945 found 292.0935

diphenyl 7,7'-(1,2-phenylenebis(sulfanediyl))(2E,2'E,4E,4'E,6E,6'E)-bis(hepta-2,4,6-trienoate)
(142)



A solution of **139** (0.047 g, 0.12 mmol, 1 equiv), phenol (0.025 g, 0.27 mmol, 2.2 equiv), EDC.HCl (0.051 g, 0.27 mmol, 2.2 equiv) and DMAP (0.008 g, 0.061 mmol, 0.5 equiv) in DCM (5 mL) was stirred at rt under argon for 12 h. The reaction mixture was then quenched with saturated Na_2CO_3 solution (10 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered

and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography using pentane/EtOAc (85/15) as eluent afforded (0.017 g, 26% yield) as a yellow solid, unstable to light.

$R_f = 0.16$ (pentane/EtOAc: 90/10)

m.p. = 164 °C (dec)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2958, 2850, 1719, 1596, 1546, 1241, 1169, 1109, 1003, 800, 689

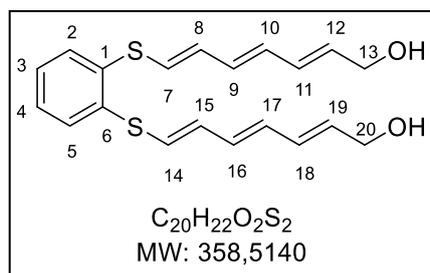
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.43 (m, 2H, H_{11} , H_{24}), 7.47 (dd, $J = 5.7$, 3.5 Hz, 2H, H_3 , H_4), 7.40-7.36 (m, 4H, H_{16} , H_{18} , H_{29} , H_{31}), 5.35 (dd, $J = 5.8$, 3.4 Hz, 2H, H_2 , H_5), 7.25-7.20 (m, 2H, H_{17} , H_{30}), 7.13-7.11 (m, 4H, H_{15} , H_{19} , H_{28} , H_{32}), 6.70-6.63 (m, 2H, H_9 , H_{22}), 6.64 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H, H_7 , H_{20}), 6.35 (dd, $J = 15.1$, 10.9 Hz, 2H, H_8 , H_{21}), 6.30 (dd, $J = 14.8$, 11.4 Hz, 2H, H_{10} , H_{23}), 6.06 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H, H_{12} , H_{25})

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.4 (2C, C_{13} , C_{26}), 146.1 (2CH, C_{11} , C_{24}), 141.0 (2C, C_{14} , C_{27}), 139.6 (2CH, C_9 , C_{22}), 135.4 (2C, C_1 , C_6), 132.3 (2CH, C_7 , C_{20}), 131.9 (2CH, C_3 , C_4), 130.0 (2CH, C_8 , C_{21}), 129.4 (4CH, C_{16} , C_{18} , C_{29} , C_{31}), 128.8 (2CH, C_2 , C_5), 128.6 (2CH, C_{10} , C_{23}), 125.8 (2CH, C_{17} , C_{30}), 121.6 (4CH, C_{15} , C_{19} , C_{28} , C_{32}), 115.3 (2CH, C_{12} , C_{25})

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 561.1165 found 561.1185

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 367$ nm

(2E,2'E,4E,4'E,6E,6'E)-7,7'-(1,2-phenylenebis(sulfanediy))bis(hepta-2,4,6-trien-1-ol) (125-diol)



Prepared according to GP1.

Scale: **125** (0.11 g, 0.24 mmol, 1 equiv)

Yield: 0.076 g (89%); Cream solid.

R_f = 0.14 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

m.p. = 150-155 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3276, 3170, 2918, 2851, 1607, 1442, 1105,

989, 841, 745

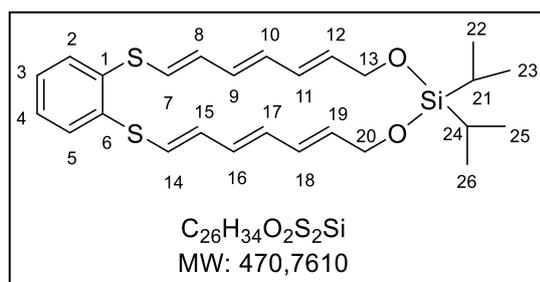
¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 7.31 (dd, J = 5.9, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 6.47-6.20 (m, 10 H, H₇, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 5.87 (dt, J = 14.9, 5.8 Hz, 2H, H₁₂, H₁₉), 4.59 (s, 2H, OH), 4.14 (dd, J = 5.8, 1.4 Hz, 4H, H₁₃, H₂₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (2C, C₁, C₆), 133.2 (2CH, C₁₁, C₁₈), 133.0 (2CH, C₉, C₁₆), 131.6 (2CH, C₁₂, C₁₉), 131.5 (2CH, C₁₀, C₁₇), 131.3 (2CH, C₃, C₄), 130.9 (2CH, C₂, C₅), 127.9 (2CH, C₇, C₁₄), 125.8 (2CH, C₈, C₁₅), 63.5 (2CH₂, C₁₃, C₂₀)

HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₂O₂S₂Na ([M+Na]⁺) 381.0953 found 381.0943

UV (MeOH): λ_{max} = 322 nm

(2E,4E,6E,13E,15E,17E)-10,10-diisopropyl-8H,12H-benzo[*h*][1,3]dioxo[11,14]dithia[2]silacyclohenicosine (145)



To a stirred white suspension of **125-diol** (0.062 g, 0.17 mmol, 1 equiv) and DMAP (0.004 g, 0.035 mmol, 0.2 equiv) in DCM (10 mL) at rt under argon was added Et₃N (0.050 mL, 0.38 mmol, 2.2 equiv) and diisopropyldichlorosilane (0.031 mL, 0.17 mmol, 1 equiv) dropwise and the cream solution was stirred at

rt for 5 h. The reaction mixture was quenched with water (3 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a mixture of the desired product, DMAP and dihydroxysilane. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/EtOAc (88/12 to pure EtOAc) as eluent afforded only degradation and silane derivatives.

R_f = 0.22 (pentane/EtOAc: 88/12)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2941, 2863, 1674, 1644, 1604, 1461, 1444, 1380, 1247, 1084, 1040, 990, 882, 747, 686

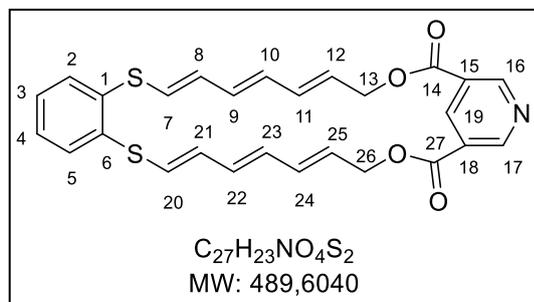
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.22 (dd, *J* = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 6.42-6.14 (m, 10H, H₇, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 5.82 (dt, *J* = 14.7, 5.2 Hz, 2H, H₁₂, H₁₉), 4.36 (dd, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 4H, H₁₃, H₂₀), 1.25-1.20 (m, 2H, H₂₁, H₂₆), 1.04 (s, 6H, H₂₂, H₂₆), 1.02 (s, 6H, H₂₃, H₂₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.1 (2C, C₁, C₆), 133.7, 133.6 (2CH, C₁₂, C₁₉), 132.1, 130.8, 130.6 (2CH, C₃, C₄), 129.8, 127.7 (2CH, C₂, C₅), 125.0, 63.0 (2CH₂, C₁₃, C₂₀), 29.8 (2CH, C₂₁, C₂₄), 13.2 (4CH₃, C₂₂, C₂₃, C₂₅, C₂₆)

HRMS (ESI) no ionization observed

UV (MeOH): λ_{max} = 323 nm

(5E,7E,9E,14E,16E,18E)-3,21-dioxa-11,13-dithia-1(3,5)-pyridina-12(1,2)-benzenacyclodocosaphane-5,7,9,14,16,18-hexaene-2,22-dione (147b)



A solution of **125-diol** (0.055 g, 0.15 mmol, 1 equiv), 3,5-dicarboxylic acid pyridine (0.028 g, 0.17 mmol, 1.1 equiv), EDC.HCl (0.065 g, 0.34 mmol, 2.2 equiv) and DMAP (0.010 g, 0.077 mmol, 0.5 equiv) in DCM (7 mL) was stirred at rt for 12 h. The reaction mixture was then quenched with saturated Na₂CO₃ solution (10 mL)

and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography using pentane/EtOAc (75/25) as eluent afforded (0.003 g, 3% yield) as a brown solid.

R_f = 0.41 (pentane/EtOAc: 70/30)

m.p. = 125 °C

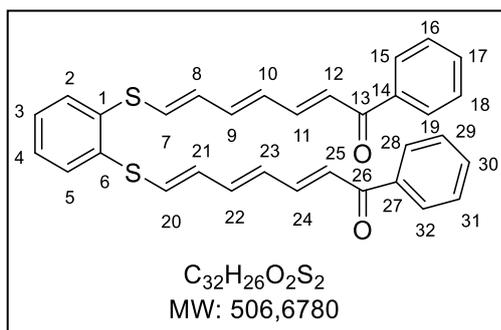
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2920, 2852, 1729, 1640, 1455, 1242, 1182, 1079, 964, 746

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 2H, H₁₆, H₁₇), 8.75 (s, 1H, H₁₉), 7.71 (dd, *J* = 5.7, 3.5 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.44 (dd, *J* = 5.8, 3.5 Hz, 2H, H₂, H₅), 6.41 (dd, *J* = 15.3, 10.6 Hz, 2H, H₁₁, H₂₄), 6.30 (d, *J* = 14.7, 2H, H₇, H₂₀), 6.19 (dd, *J* = 15.0, 10.7 Hz, 2H, H₉, H₂₂), 6.06 (dd, *J* = 14.9, 6.6 Hz, 2H, H₁₀, H₂₃), 5.88 (dd, *J* = 14.7, 10.7 Hz, 2H, H₈, H₂₁), 5.80 (dt, *J* = 15.3, 5.9 Hz, 2H, H₁₂, H₂₅), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 4H, H₁₃, H₂₆)

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 201.6 (2C, C₁₄, C₂₇), 155.1 (2C, C₁₅, C₁₈), 154.3 (2CH, C₁₆, C₁₇), 137.5 (2CH, C₃, C₄), 137.5 (2C, C₁, C₆), 137.1 (1CH, C₁₉), 134.3 (2CH, C₁₁, C₂₄), 132.7 (2CH, C₉, C₂₂), 130.6 (2CH, C₂, C₅), 130.4 (2CH, C₇, C₂₀), 129.1 (2CH, C₁₀, C₂₃), 127.9 (2CH, C₈, C₂₁), 125.0 (2CH, C₁₂, C₂₅), 65.5 (2CH₂, C₁₃, C₂₆)

HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₃NO₄S₂Na ([M+Na]⁺) 512.0961 found 512.0941

(2E,2'E,4E,4'E,6E,6'E)-7,7'-(1,2-phenylenebis(sulfanediyl))bis(1-phenylhepta-2,4,6-trien-1-one)
(148)



Prepared according to GP3 using diethyl (2-oxo-2-phenylethyl)phosphonate. Purification by recrystallization in EtOH.

Scale: **124-ald** (0.10 g, 0.33 mmol, 1 equiv)

Yield: 0.042 g (54%); Orange solid.

m.p. = 164 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1660, 1586, 1571, 1545, 1444, 1342,

1259, 1185, 1145, 1016, 994, 842, 767, 743, 699, 664

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95-7.92 (m, 4H, H_{15} , H_{19} , H_{28} , H_{32}), 7.57-7.53 (m, 2H, H_3 , H_4), 7.49-7.48 (m, 2H, H_{11} , H_{24}), 7.47-7.46 (m, 4H, H_{16} , H_{18} , H_{29} , H_{31}), 7.45-7.44 (m, 2H, H_{17} , H_{30}), 7.34 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H_2 , H_5), 6.98 (d, J = 14.8 Hz, 2H, H_{12} , H_{25}), 6.70 (dd, J = 14.4, 6.9 Hz, 2H, H_9 , H_{22}), 6.64 (d, J = 14.8 Hz, 2H, H_7 , H_{20}), 6.42-6.35 (m, 4H, H_8 , H_{10} , H_{21} , H_{23})

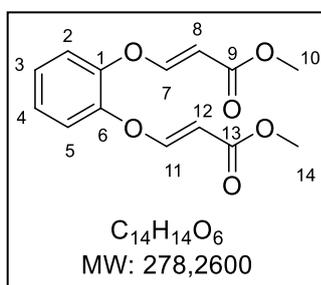
¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.4 (2C, C_{13} , C_{26}), 144.6 (2CH, C_{17} , C_{30}), 140.2 (2CH, C_9 , C_{22}), 138.4 (2C, C_{14} , C_{27}), 135.6 (2C, C_1 , C_6), 132.8 (2CH, C_3 , C_4), 132.2 (2CH, C_7 , C_{20}), 132.0 (2CH, C_{11} , C_{24}), 130.6 (2CH, C_8 , C_{21}), 129.8 (2CH, C_{10} , C_{23}), 128.9 (2CH, C_2 , C_5), 128.7 (4CH, C_{16} , C_{18} , C_{29} , C_{31}), 128.5 (4CH, C_{15} , C_{19} , C_{28} , C_{32}), 125.3 (2CH, C_{12} , C_{25})

HRMS (ESI) calcd for $C_{32}H_{26}NaO_2S_2$ ($[M+Na]^+$) 529.1266 found 529.1274

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 388 nm

II. G. Catechol spacer

Dimethyl 3,3'-(1,2-phenylenebis(oxy))(2E,2'E)-diacrylate (151). Prepared according to the literature.²⁶³



To a stirred solution of catechol (3 g, 27.25 mmol, 1 equiv) in MeCN (272 mL) at 0 °C under argon was added methyl propiolate (5.3 mL, 59.95 mmol, 2.2 equiv) and DMAP (3.33 g, 27.25 mmol, 1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h then quenched with water (50 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with 0.5 M HCl (80 mL), brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (7.58 g, quant) as a yellow oil with traces of the bicyclic side product **151-bp**.

²⁶³ Ariza, X.; Pineda, O.; Vilarrasa, J.; Shipps, G. W.; Ma, Y.; Dai, X. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1399-1401.

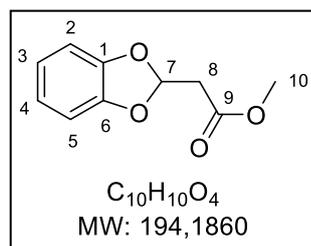
$R_f = 0.21$ (pentane/EtOAc: 90/10)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H, $\text{H}_7, \text{H}_{11}$), 7.20 (dd, $J = 6.0, 3.7$, 2H, H_3, H_4), 7.13 (dd, $J = 6.2, 3.5$ Hz, 2H, H_2, H_5), 5.45 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H, $\text{H}_8, \text{H}_{12}$), 3.69 (s, 6H, $\text{H}_{10}, \text{H}_{14}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 167.3 (2C, $\text{C}_9, \text{C}_{13}$), 159.4 (2CH, $\text{C}_7, \text{C}_{11}$), 146.0 (2C, C_1, C_6), 126.5 (2CH, C_3, C_4), 120.8 (2CH, C_2, C_5), 102.1 (2CH, $\text{C}_8, \text{C}_{12}$), 51.4 (2CH₃, $\text{C}_{10}, \text{C}_{14}$)

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{\text{max}} = 245$ nm

Side product: methyl 2-(benzo[d][1,3]dioxol-2-yl)acetate (151-bp)



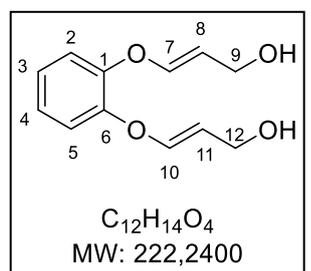
$R_f = 0.73$ (pentane/EtOAc: 90/10)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84-.679 (m, 4H, $\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5$), 6.52 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, H_7), 3.76 (s, 3H, H_{10}), 2.99 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H_8)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.6 (1C, C_9), 146.9 (2C, C_1, C_6), 121.6 (2CH, C_3, C_4), 108.6 (2CH, C_2, C_5), 107.5 (1CH, C_7), 51.9 (1CH₃, C_{10}),

39.9 (1CH₂, C_8)

(2E,2'E)-3,3'-(1,2-phenylenebis(oxy))bis(prop-2-en-1-ol) (152)



Prepared according to GP1.

Scale: **151** (0.23 g, 0.83 mmol, 1 equiv)

Yield: 0.15 g (81%); White solid.

$R_f = 0.12$ (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

m.p. = 97 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3229, 2923, 2359, 1669, 1587, 1497, 1205, 1136,

986, 745

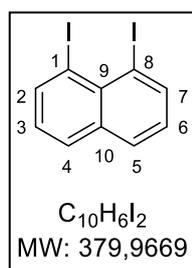
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.11-7.05 (m, 4H, $\text{H}_2, \text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5$), 6.66 (dt, $J = 12.2, 1.2$ Hz, 2H, $\text{H}_7, \text{H}_{10}$), 5.44 (dt, $J = 12.2, 7.2$ Hz, 2H, $\text{H}_8, \text{H}_{11}$), 4.14 (ddd, $J = 7.0, 5.5, 1.1$ Hz, 4H, $\text{H}_9, \text{H}_{12}$)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 147.0 (2C, C_1, C_6), 147.0 (2CH, $\text{C}_7, \text{C}_{10}$), 124.8 (2CH, C_3, C_4), 119.8 (2CH, C_2, C_5), 110.1 (2CH, $\text{C}_8, \text{C}_{11}$), 60.0 (2CH₂, $\text{C}_9, \text{C}_{12}$)

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 245.0784 found 245.0794

II. H. Naphthalene spacer

1,8-diiodonaphthalene (153). Prepared according to the literature²⁶⁴



To a stirred solution of 1,8-diaminonaphthalene (4.75 g, 30.0 mmol, 1 equiv) in 15% H_2SO_4 (60 mL) at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ was added a solution of $NaNO_2$ (6.62 g, 96 mmol, 3.2 equiv) in water (24 mL) and a solution of KI (31.9 g, 192 mmol, 6.4 equiv) in water (30 mL). The reaction mixture was stirred at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 1 h then quenched with NaOH pellets and filtered. The solid was extracted with EtOAc by refluxing for 12 h. The organic layer was washed with 1M HCl, saturated $Na_2S_2O_3$ (x2) and 15% NaOH solutions. Purification by column chromatography on silica gel using pure petroleum ether as eluent afforded (5.1 g, 45 % yield) as a yellow solid.

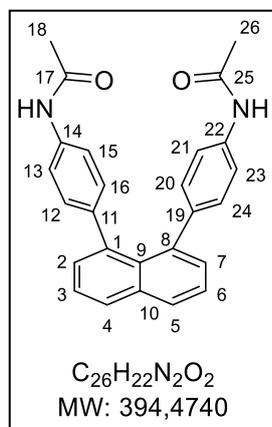
$R_f = 0.59$ (petroleum ether)

m.p. = $109\text{ }^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 2H, H_4, H_5), 7.85 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 2H, H_2, H_7), 7.08 (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 2H, H_3, H_6)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $CDCl_3$) δ 144.2 (2CH), 136.0 (1C), 132.3 (1C), 131.2 (2CH), 127.1 (2CH), 96.1 (2C, C_1, C_8)

N,N'-(naphthalene-1,8-diylbis(4,1-phenylene))diacetamide (154). Prepared according to the literature²⁶⁴



To a stirred solution of **153** (0.10 g, 0.25 mmol, 1 equiv) in a mixture of nitrogen-purged toluene/EtOH/water (1:1:1, 3.9 mL) at rt was added 4-acetamidophenylboronic acid (0.18 g, 1 mmol, 4 equiv), K_2CO_3 (0.21 g, 1.5 mmol, 6 equiv) and $Pd(PPh_3)_4$ (0.075 g, 0.065 mmol, 25 mol%). The reaction mixture was stirred at $95\text{ }^\circ\text{C}$ for 12 h then quenched with water (2 mL) and extracted with EtOAc/THF (1:1). The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (20/80) to EtOAc/EtOH (80/20) as eluent afforded

(0.047 g, 45 % yield) as a brown solid.

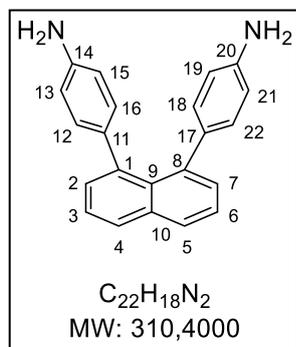
$R_f = 0.43$ (petroleum ether/EtOAc: 20/80)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.71 (s, 2H, NH), 8.00 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 2H, H_2, H_7), 7.58 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 2H, H_3, H_6), 7.36 (dd, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 2H, H_4, H_5), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, $H_{13}, H_{15}, H_{21}, H_{23}$), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, $H_{12}, H_{16}, H_{20}, H_{24}$), 1.99 (s, 6H, H_{18}, H_{26})

²⁶⁴ Ghosn, M. W.; Wolf, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6653–6659.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.9 (2C, C_{17} , C_{25}), 140.4 (2C), 139.0, 137.9, 135.9 (1C), 135.0 (1C), 130.2, 129.2 (4CH), 127.1, 125.9, 118.1 (4CH), 24.7 (2 CH_3 , C_{18} , C_{26})

4,4'-(naphthalene-1,8-diyl)dianiline (155). Prepared according to the literature²⁶⁴

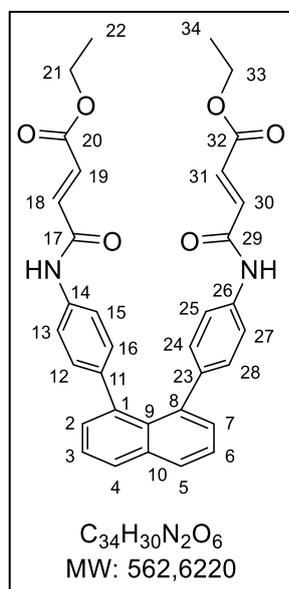


To a stirred solution of **154** (0.11 g, 0.27 mmol, 1 equiv) in EtOH (6 mL) at rt was added 3M HCl (0.81 mL, 2.43 mmol, 9 equiv) dropwise. The reaction mixture was stirred at 80 °C for 12 h then quenched with saturated NH_4OH (2 mL) solution and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford (0.071 g, 86 % yield) as a cream solid.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2H, H_2 , H_7), 7.50 (dd, $J = 8.0, 7.1$ Hz, 2H, H_3 , H_6), 7.38 (dd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 2H, H_4 , H_5), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H_{13} , H_{15} , H_{21} , H_{23}), 6.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H_{12} , H_{16} , H_{20} , H_{24}), 3.50 (s, 4H, NH_2)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.2 (2CH), 140.8 (2C), 135.6 (1C), 134.1 (1C), 130.8 (2CH), 130.5, 129.6 (4CH), 127.9 (2CH), 125.0, 114.0 (4CH)

Diethyl 4,4'-((naphthalene-1,8-diylbis(4,1-phenylene))bis(azanediyl))(2E,2'E)-bis(4-oxobut-2-enoate) (156)



To a stirred solution of **155** (0.056 g, 0.18 mmol, 1 equiv) in DCM (5 mL, 0.04 M) at rt was added monoethyl fumarate (0.078 g, 0.54 mmol, 3 equiv), EDC.HCl (0.010 g, 0.54 mmol, 3 equiv) and DMAP (0.002 g, 0.02 mmol, 0.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 12 h then quenched with saturated NaHCO_3 solution (5 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (60/40) as eluent afforded (0.040 g, 39 % yield) as a yellow solid.

$R_f = 0.5$ (petroleum ether/EtOAc: 60/40)

m.p. = 241 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3349, 2988, 2851, 1687, 1674, 1641, 1590, 1522, 1363, 1298, 1206, 1152, 977, 811, 762, 677

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 2H, NH), 8.03 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 2H, H_2 , H_7), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_3 , H_6), 7.39 (dd, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 2H, H_4 , H_5), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, H_{13} , H_{15} , H_{25} , H_{27}),

7.12 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H, H₁₈, H₃₀), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, H₁₂, H₁₆, H₂₄, H₂₈), 6.60 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H, H₁₉, H₃₁), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H₂₁, H₃₃), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H₂₂, H₃₄)

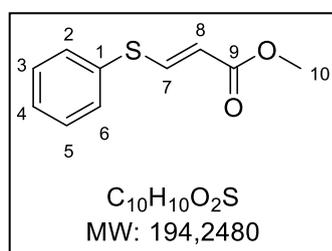
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (2C, C₂₀, C₃₂), 160.9 (2C, C₁₇, C₂₉), 139.4 (2C), 138.2, 137.9, 136.5 (1C), 135.1 (1C), 130.5, 129.8 (4CH), 128.9, 128.8, 128.6, 125.3, 117.9 (4CH), 60.7 (2CH₂, C₂₁, C₃₃), 14.0 (2CH₃, C₂₂, C₃₄)

HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₃₀N₂O₆Na ([M+Na]⁺) 585.1996 found 585.1984

UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max} = 325$ nm

II. I. Coper(I) catalysis

Methyl (E)-3-(phenylthio)acrylate (158)



To a stirred solution of thiophenol (0.93 mL, 9.08 mmol, 1 equiv) in THF (60 mL) at -78 °C was added *n*BuLi (5.1 mL, 1.86 M in hexanes, 9.53 mmol 1.05 equiv) dropwise. The yellow solution was stirred at -78 °C for 30 min before being added dropwise to a solution of **119** (2.11 g, 10 mmol, 1.1 equiv) in THF (10 mL). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h then quenched with water (20 mL), extracted with EtOAc, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (1.76 g, quant) as a brown oil.

R_f = 0.35 (pentane/EtOAc: 90/10)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, H₇), 7.49-7.47 (m, 2H, H₂, H₆), 7.42-7.39 (m, 3H, H₃, H₄, H₅), 5.66 (d, $J = 15.1$ Hz, H₈), 3.70 (s, 3H, H₁₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.0 (1C, C₉), 147.6 (1C, C₇), 133.1 (2CH, C₃, C₅), 130.5 (1C, C₁), 129.8 (2CH, C₂, C₆), 129.3 (1CH, C₄), 115.2 (1CH, C₈), 51.7 (1CH₃, C₁₀)

UV (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max} = 282$ nm

GP6: Intramolecular [2+2] photocycloaddition with Cu(I)

Polyenic compound (1 equiv) and **77** (10mol%) were dissolved in degassed Et₂O (0.05 M) in a quartz vessel. The solution was irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet ($\lambda = 254$ nm, 16 light bulbs) for 1 h and concentrated under reduced pressure to afford degradation.

II. J. Photoredox catalysis

GP7: Intramolecular [2+2] photocycloaddition with photoredox catalyst.

In a dry schlenk tube was added photocatalyst (10mol%), LiBF₄ (2 equiv), **148** (1 equiv) in MeCN (0.1 M) and *i*PrNEt₂ (2 equiv). After three freeze-pump-thaw cycles, the solution was irradiated at rt under argon in blue LED's for 24 h and concentrated under reduced pressure to afford polymerization.

II. K. Photosensitization

II.K.1) Ketone sensitizers

GP8: Intramolecular [2+2] photocycloaddition with ketone sensitizers

Polyenic compound (1 equiv) and **sensitizer** (0.2 to 50 equiv) were dissolved in MeCN ($5.5 \cdot 10^{-3}$ M). The solution was degassed for 1 h then irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet ($\lambda = 300\text{-}350$ nm, 16 light bulbs) for 1 h and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded cyclic compounds.

II.K.2) Photoredox catalyst sensitizers

GP9: Intramolecular [2+2] photocycloaddition with photocatalyst sensitizers

Polyenic compound (1 equiv) and **photocatalyst** (5mol%) were dissolved in DMF or DMSO (0.1 M). The solution was degassed for 1 h then irradiated at rt under blue LED's or visible light for 22 h and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel afforded cyclic compounds.

CHAPTER 4

I. General procedures

GP10: [2+2] photocycloaddition in CD

A stirred solution of acyclic compound (1 equiv) and CD (1 equiv) in distilled water (10^{-2} M) was degassed under argon for 30 min. The suspension was irradiated while stirring in a photoreactor Rayonet ($\lambda = 300$ or 350 nm, 16 light bulbs) for a reaction time at rt under argon. The suspension was then extracted with DCM and EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding cyclobutane compound.

GP11: [2+2] photocycloaddition in CB[8]

A stirred solution of acyclic compound (1 equiv) and CB[8] (1 equiv) in distilled water ($1,29 \cdot 10^{-4}$ M) was degassed under argon for 30 min. The suspension was irradiated while stirring in a photoreactor Rayonet ($\lambda = 300$ or 350 nm, 16 light bulbs) for a reaction time at rt under argon. The suspension was then extracted with DCM, CHCl_3 and EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding cyclobutane compound.

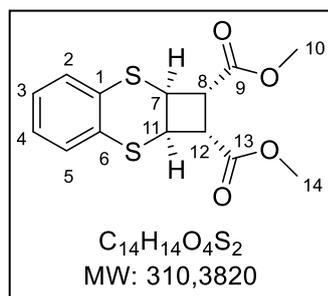
II. Synthesis and characterization of compounds

II. A. Micelles

Irradiation of phenylsulfide triene dicarboxylate **138** in micelles

To a micellar solution of SDS (0.017 g, 0.060 mmol, 1 equiv) in water (7.3 mL, $8,2 \cdot 10^{-3}$ M) was added **138** (0.23 g, 0.060 mmol, 1 equiv). The orange suspension was degassed for 1 h then irradiated at rt under argon in the photoreactor Rayonet ($\lambda = 350$ nm, 16 light bulbs) for 1 h. The solution pH was adjusted to 3 with 0.5 M HCl (1.5 mL) and extracted with DCM, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford a mixture of symmetrical **sym A-138** and non-symmetrical **antisym A-138** isomers in a 63:37 ratio (0.013 g, 57% yield) as a yellow paste.

Dimethyl (1R,2S,2aS,8aR)-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-dicarboxylate (127)



Prepared according to GP10 using β -CD.

Reaction time: 92 h.

Scale: **122** (0.023 g, 0.075 mmol, 1 equiv)

Yield: 0.023 g (quant.); Yellow paste.

R_f = 0.22 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

R (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2950, 2851, 1731, 1434, 1330, 1161, 1083, 750

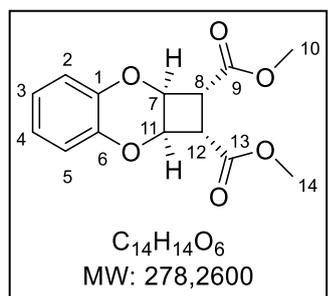
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H, H_3, H_4), 7.28 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H, H_2, H_5), 4.55-4.52 (app-d, J = 5.1 Hz, 2H, H_7, H_{11}), 3.68 (s, 6H, H_{10}, H_{14}), 3.07-3.05 (m, 2H, H_8, H_{12})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3 (2C, C_9, C_{13}), 135.6 (2C, C_1, C_6), 133.1 (2CH, C_3, C_4), 128.2 (2CH, C_2, C_5), 52.5 (2CH₃, C_{10}, C_{14}), 47.9 (2CH, C_8, C_{12}), 46.9 (2CH, C_7, C_{11})

HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{14}O_4S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 333.0226 found 333.0241

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 250 nm

Dimethyl 1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dioxine-1,2-dicarboxylate (153)



Prepared according to GP10 using β -CD.

Reaction time: 92 h.

Scale: **151** (0.022 g, 0.079 mmol, 1 equiv)

Yield: 0.022 g (quant.); Bright yellow paste.

R_f = 0.21 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

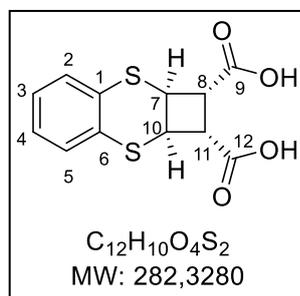
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2955, 2850, 1732, 1712, 1493, 1437, 1252, 1201, 1168, 1111, 1054, 800, 745

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94-6.89 (m, 4H, H_2, H_3, H_4, H_5), 5.03-5.02 (app-d, J = 3.4 Hz, 2H, H_7, H_{11}), 3.74 (s, 6H, H_{10}, H_{14}), 3.55-3.54 (m, 2H, H_8, H_{12})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6 (2C, C_9, C_{13}), 140.9 (2C, C_1, C_6), 122.5 (2CH, C_3, C_4), 117.9 (2CH, C_2, C_5), 70.2 (2CH, C_7, C_{11}), 52.6 (2CH₃, C_{10}, C_{14}), 45.4 (2CH, C_8, C_{12})

HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{14}O_6Na$ ($[M+Na]^+$) 301.0683 found 301.0675

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 230 nm

(1R,2S,2aS,8aR)-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-dicarboxylic acid**(187)**Prepared according to GP10 using γ -CD.

Reaction time: 24 h.

Scale: **186** (0.016 g, 0.057 mmol, 1 equiv)

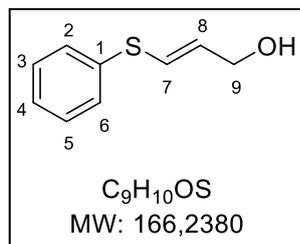
Yield: 0.011 g (69%); White solid.

m.p. = 205 °C**IR (neat):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3105, 2924, 1694, 1422, 1246, 1229, 758

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (dd, J = 5.7, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.32 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₂, H₅), 4.49-4.447 (m, 2H, H₇, H₁₀), 2.97-2.95 (m, 2H, H₈, H₁₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.1 (2C, C₉, C₁₂), 137.1 (2C, C₁, C₆), 133.8 (2CH, C₃, C₄), 129.1 (2CH, C₂, C₅), 49.0 (2CH, C₈, C₁₁), 48.5 (2CH, C₇, C₁₀)

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₀O₄S₂Na ([M+Na]⁺) 304.9913 found 304.9918

(E)-3-(phenylthio)prop-2-en-1-ol (158-alc)

To a stirred solution of **158** (0.85 g, 4.38 mmol, 1 equiv) in DCM (3 mL) at -78 °C was added DIBAL-H (17.5 mL, 1 M in DCM, 17.5 mmol, 4 equiv) dropwise and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was quenched with 15% NaOH solution (2 mL) and water (8 mL) and stirred 1 h at rt. The aqueous phase was extracted with DCM. The

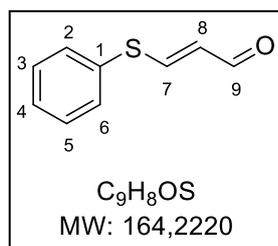
combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.44 g, 60% yield) as a white oil.

R_f = 0.54 (petroleum ether/EtOAc: 60/40)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.36 (m, 2H, H₃, H₅), 7.34-7.29 (m, 2H, H₂, H₆), 7.26-7.22 (m, 1H, H₄), 6.45 (dt, J = 15.1, 1.4 Hz, 1H, H₇), 5.94 (dt, J = 15.1, 5.8 Hz, 1H, H₈), 4.18 (dd, J = 5.8, 1.5 Hz, 2H, H₉), 2.00 (s, 1H, OH)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 134.7 (1C, C₁), 131.0 (1CH, C₄), 130.2 (2CH, C₃, C₅), 129.2 (2CH, C₂, C₆), 127.1 (1CH, C₇), 125.7 (1CH, C₈), 63.3 (1CH₂, C₉)

(E)-3-(phenylthio)acrylaldehyde (**158-ald**)



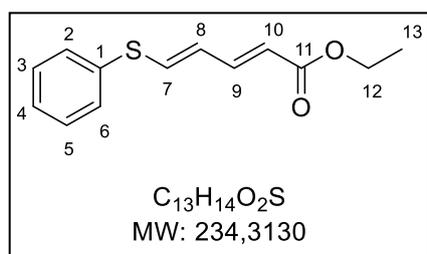
To a solution of **158-ald** (0.44 g, 2.62 mmol, 1 equiv) in DCM (35 mL) at rt was added MnO_2 (4.33 g, 49.83 mmol, 19 equiv) portionwise and the mixture was stirred at rt for 12 h. The reaction mixture was filtered on a celite pad, washed with DCM and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.35 g, 81% yield) as a yellow oil.

$R_f = 0.87$ (petroleum ether/EtOAc: 60/40)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_9), 7.67 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, H_7), 7.51-7.47 (m, 2H, H_3, H_5), 7.45-7.41 (m, 3H, H_2, H_4, H_6), 5.97 (dd, $J = 15.0, 7.7$ Hz, 1H, H_8)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.8 (1CH, C_9), 156.9 (1CH, C_7), 136.7 (1C, C_1), 133.4 (2CH, C_3, C_5), 130.0 (2CH, C_2, C_6), 129.9 (1CH, C_4), 127.2 (1CH, C_8)

Ethyl (2E,4E)-5-(phenylthio)penta-2,4-dienoate (**190**)



To a stirred solution of NaH (0.18 g, 60 % in oil, 4.46 mmol, 2.1 equiv) in THF (6 mL) at 0 °C was added triethyl phosphonoacetate (0.9 mL, 4.25 mmol, 2 equiv) dropwise and the mixture was stirred at rt for 45 min. To this mixture was added at 0 °C a solution of **158-ald** (0.35 g, 2.13 mmol, 1 equiv)

in THF (5 mL) dropwise. The reaction mixture was stirred at rt for 12 h then quenched with saturated NH_4Cl solution (10 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/EtOAc (96/4) as eluent afforded (0.29 g, 59% yield) as a yellow oil.

$R_f = 0.42$ (pentane/EtOAc: 96/4)

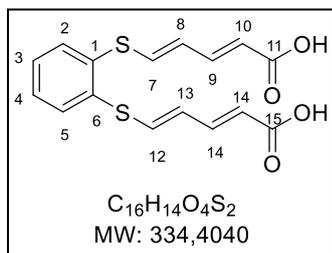
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2979, 1702, 1615, 1475, 1365, 1306, 1220, 1128, 989, 740, 689

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.41 (m, 2H, H_3, H_5), 7.39-7.33 (m, 3H, H_2, H_4, H_6), 7.27 (ddd, $J = 15.2, 11.3, 0.7$ Hz, 1H, H_9), 6.87 (dt, $J = 14.9, 0.7$ Hz, 1H, H_7), 6.25 (ddd, $J = 14.9, 11.3, 0.8$ Hz, 1H, H_8), 5.71 (dt, $J = 15.2, 0.7$ Hz, 1H, H_{10}), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_{12}), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{13})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3 (1C, C_{11}), 142.9 (1CH, C_9), 138.5 (1CH, C_7), 132.7 (1C, C_1), 131.6 (2CH, C_3, C_5), 129.6 (2CH, C_2, C_6), 128.3 (1CH, C_4), 126.1 (1CH, C_8), 118.8 (1CH, C_{10}), 60.3 (1CH₂, C_{12}), 14.4 (1CH₃, C_{13})

HRMS (ESI) calcd for $C_{13}H_{14}O_2SNa$ ($[M+Na]^+$) 257.0607 found 257.0601

UV (CH_2Cl_2): $\lambda_{max} = 321$ nm

(2E,2'E,4E,4'E)-5,5'-(1,2-phenylenebis(sulfanediyl))bis(penta-2,4-dienoic acid) (124-ac)

To a stirred solution of **124** (0.11 g, 0.27 mmol, 1 equiv) in a mixture of THF/H₂O 3:1 (5 mL) was added LiOH (0.033 g, 1.37 mmol, 5 equiv) at rt. The reaction mixture was stirred at 50 °C for 12 h then it was diluted in water (5 mL) and extracted with DCM. Aqueous layer was acidified to pH 2 and cooled to 0 °C. Precipitate was filtered to afford (0.075 g, 82% yield) as a cream solid.

m.p. = 218 °C

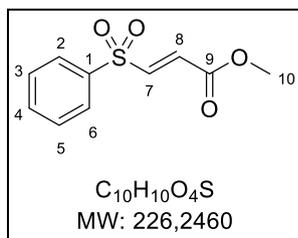
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2996, 1675, 1609, 1423, 1316, 1146, 991, 735

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.45 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 2H, H₂, H₅), 7.35 (dd, J = 15.2, 11.2 Hz, 2H, H₉, H₁₄), 7.05 (d, J = 14.8 Hz, 2H, H₇, H₁₂), 6.33 (dd, J = 14.8, 11.2 Hz, 2H, H₈, H₁₃), 5.76 (d, J = 15.2 Hz, 2H, H₁₀, H₁₄)

¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 170.6 (2C, C₁₁, C₁₅), 144.6 (2CH, C₉, C₁₄), 138.0 (2CH, C₇, C₁₂), 133.6 (2CH, C₃, C₄), 132.0 (2C, C₁, C₆), 130.4 (2CH, C₂, C₅), 128.4 (2CH, C₈, C₁₃), 120.3 (2CH, C₁₀, C₁₄)

HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₄O₄S₂Na ([M+Na]⁺) 357.0226 found 357.0225

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 323 nm

Methyl (E)-3-(phenylsulfonyl)acrylate (188)

Prepared according to GP4 using 2.5 equiv of *m*CPBA.

Scale: **158** (0.050 g, 0.26 mmol, 1 equiv)

Yield: 0.058 g (quant.); White solid.

R_f = 0.11 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

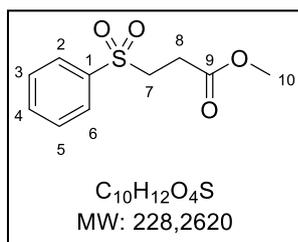
m.p. = 96 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-789 (m, 2H, H₂, H₆), 7.70-7.65 (m, 1H, H₄), 7.60-7.55 (m, 2H, H₃, H₆), 7.33 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H₇), 6.83 (d, J = 15.2 Hz, 1H, H₈), 3.78 (s, 3H, H₁₀)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.0 (1C, C₉), 143.5 (1CH, C₇), 138.5 (1C, C₁), 134.5 (1CH, C₈), 130.6 (1CH, C₄), 129.7 (2CH, C₂, C₆), 128.4 (2CH, C₃, C₅), 52.9 (1CH₃, C₁₀)

UV (CH₂Cl₂): λ_{\max} = 238 nm

Methyl 3-(phenylsulfonyl)propanoate (189)



Prepared according to GP5 using γ -CD.

Reaction time: 24 h.

Scale: **188** (0.028 g, 0.13 mmol, 1 equiv)

Yield: 0.011 g (40%); White solid.

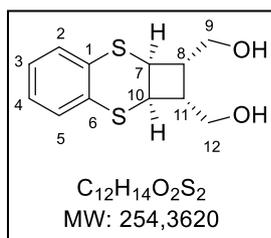
R_f = 0.07 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

m.p. = 66 °C

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93-7.90 (m, 2H, H₂, H₆), 7.70-7.66 (m, 1H, H₄), 7.61-7.56 (m, 2H, H₃, H₅), 3.64 (s, 3H, H₁₀), 3.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H₇), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H₈)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6 (1C, C₉), 138.7 (1C, C₁), 134.2 (1CH, C₄), 129.6 (2CH, C₂, C₆), 128.3 (2CH, C₃, C₅), 52.5 (1CH₃, C₁₀), 51.6 (1CH₂, C₇), 27.8 (1CH₂, C₈)

((1R,2S,2aS,8aR)-1,2,2a,8a-tetrahydrobenzo[b]cyclobuta[e][1,4]dithiine-1,2-diyl)dimethanol (193)



Prepared according to GP1.

Scale: **127** (0.023 g, 0.074 mmol, 1 equiv)

Yield: 0.014 g (74%); Bright yellow paste.

R_f = 0.03 (petroleum ether/EtOAc: 70/30)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3255, 2922, 2360, 1652, 1445, 1083, 1029, 747, 611

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (dd, J = 5.7, 3.5 Hz, 2H, H₃, H₄), 7.26-7.23 (dd, J = 5.7, 3.5 Hz, 2H, H₂, H₅), 3.93-3.91 (app-d, J = 5.4 Hz, 2H, H₇, H₁₀), 3.82-3.70 (m, 4H, H₉, H₁₂), 3.02 (s, 2H, OH), 2.43-2.36 (m, 2H, H₈, H₁₁)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 136.7 (2C, C₁, C₆), 132.9 (2CH, C₃, C₄), 127.7 (2CH, C₂, C₅), 60.7 (2CH₂, C₉, C₁₂), 46.6 (2CH, C₈, C₁₁), 45.6 (2CH, C₇, C₁₀)

HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{14}O_2S_2Na$ ($[M+Na]^+$) 277.0327 found 277.0332

CHAPTER 5

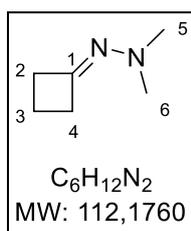
I. Synthesis and characterization of compounds

I. A. Toward the total synthesis of metabolite standard 196

GP12: Hydrazone formation. Prepared according to the literature²⁶⁵

Hydrazine (3 equiv) was added portionwise to the ketone (1 equiv) at 0 °C. The solution was stirred at rt for 3 h then quenched with saturated NH₄Cl solution (20 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the desired product.

2-cyclobutylidene-1,1-dimethylhydrazine (201a)



Scale: cyclobutanone **200a** (5 g, 71.3 mmol)

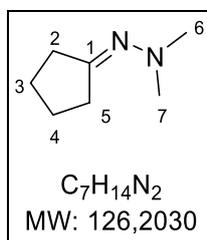
Yield: 7.80 g (98% yield); yellow oil.

$R_f = 0.18$ (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.94-2.82 (m, 4H, H₂, H₄), 2.51 (s, 6H, H₅, H₆), 1.96-1.85 (quint, $J = 8.1$ Hz, 2H, H₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.3 (1C, C₁), 46.9 (2CH₃, C₅, C₆), 35.4 (1CH₂, C₂), 35.3 (1CH₂, C₄), 14.5 (1CH₂, C₃)

2-cyclopentylidene-1,1-dimethylhydrazine (201b)



Scale: cyclopentanone **200b** (5 g, 59.4 mmol)

Yield: 7.50 g (quant); yellow oil.

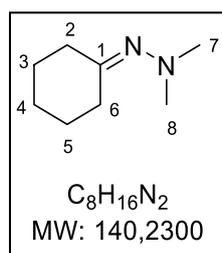
$R_f = 0.13$ (pentane/Et₂O: 50/50)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.40 (s, 6H, H₆, H₇), 2.31-2.25 (m, 4H, H₂, H₅), 1.71-1.62 (m, 4H, H₃, H₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (1C, C₁), 46.3 (2CH₃, C₆, C₇), 32.7 (1CH₂, C₂), 28.5 (1CH₂, C₅), 24.2 (1CH₂, C₃), 23.5 (1CH₂, C₄)

²⁶⁵ Moreau, X.; Goddard, J.-P.; Bernard, M.; Lemièrre, G.; López-Romero, J. M.; Mainetti, E.; Marion, N.; Mouriès, V.; Thorimbert, S.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 43-48.

2-cyclohexylidene-1,1-dimethylhydrazine (201c)



Scale: cyclohexanone 200c (5 g, 51 mmol)

Yield: 6.57 g (92%); yellow oil.

R_f = 0.25 (pentane/Et₂O: 50/50)

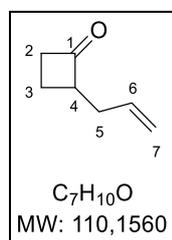
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.44-2.40 (m, 2H), 2.34 (s, 6H, H₇, H₈), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 6H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (1C, C₁), 47.5 (2CH₃, C₇, C₈), 35.9 (1CH₂), 28.6 (1CH₂), 27.5 (1CH₂), 26.6 (1CH₂), 26.0 (1CH₂)

GP13: α-allylation. Prepared according to the literature²⁶⁵

To a stirred solution of N,N-Dimethylhydrazone (1 equiv) in THF (0.39 M) at -5 °C was added *n*BuLi (1.05 equiv) dropwise and the mixture was stirred at -5 °C for 1 hour. Allyl bromide (1.05 equiv) was then added dropwise at -5 °C and the mixture was stirred at rt for 4 h. The reaction mixture was quenched with 2 M HCl (8 equiv) at 0 °C, stirred another 1 h at rt and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product.

2-allylcyclobutan-1-one (202a)



Scale: **201a** (1 g, 8.92 mmol)

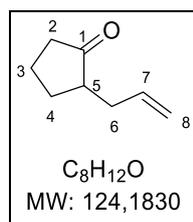
Yield: 0.81 g (82%); Yellow oil.

R_f = 0.5 (pentane/Et₂O: 90/10)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.72 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H, H₆), 5.05-4.97 (m, 2H, H₇), 3.33 (ddddt, J = 10.0, 8.7, 7.2, 5.7, 2.8 Hz, 1H, H₄), 2.98 (dddd, J = 17.7, 10.6, 7.8, 2.9 Hz, 1H, H₂), 2.85 (dddd, J = 17.8, 9.8, 5.3, 2.8 Hz, 1H, H₂), 2.37 (dtt, J = 15.1, 6.1, 1.4 Hz, 1H, H₅), 2.25-2.19 (m, 1H, H₅), 2.12 (dtd, J = 11.2, 10.1, 5.3 Hz, 1H, H₃), 1.65 (ddt, J = 11.2, 9.7, 7.6 Hz, 1H, H₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.1 (1C, C₁), 134.7 (1CH, C₆), 116.5 (1CH₂, C₇), 59.4 (1CH, C₄), 44.6 (1CH₂, C₂), 33.5 (1CH₂, C₅), 16.3 (1CH₂, C₃)

2-allylcyclopentan-1-one (202b)



Scale: **201b** (7.5 g, 59.4 mmol)

Yield: 5.4 g (55%); Brown oil.

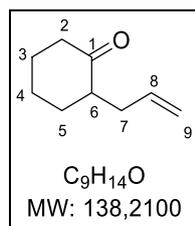
R_f = 0.34 (pentane/Et₂O: 50/50)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77-5.67 (m, 1H, H₇), 5.04-4.96 (m, 2H, H₈), 2.49-

2.43 (m, 1H, H₅), 2.30-2.23 (m, 1H, H₂), 2.17-2.10 (m, 2H, H₆), 2.08-1.99 (m, 2H, H₄), 1.97-1.90 (m, 1H, H₂), 1.79-1.70 (m, 1H, H₃), 1.55-1.50 (m, 1H, H₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 220.4 (1C, C₁), 136.0 (1CH, C₇), 116.4 (1CH₂, C₈), 48.6 (1CH, C₅), 38.2 (1CH₂, C₂), 33.9 (1CH₂, C₆), 29.0 (1CH₂, C₄), 20.7 (1CH₂, C₃)

2-allylcyclohexan-1-one (202c)



Scale: **201c** (6.57 g, 46.8 mmol)

Yield: 5.50 g (65%); Orange oil.

R_f = 0.5 (pentane/Et₂O: 50/50)

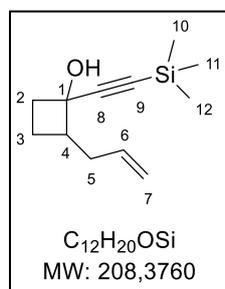
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80-5.72 (m, 1H, H₈), 5.02-4.96 (m, 2H, H₉), 2.55-2.50 (m, 1H, H₇), 2.41-2.36 (m, 1H, H₂), 2.36-2.31 (m, 1H, H₆), 2.31-2.24 (m, 1H, H₂), 2.14-2.08 (m, 1H, H₅), 2.06-2.01 (m, 1H, H₃), 2.00-1.93 (m, 1H, H₇), 1.86-1.83 (m, 1H, H₄), 1.71-1.64 (m, 1H, H₃), 1.64-1.57 (m, 1H, H₄), 1.39-1.29 (m, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 212.5 (1C, C₁), 136.6 (1CH, C₈), 116.3 (1CH₂, C₉), 50.4 (1CH, C₆), 42.1 (1CH₂, C₂), 33.9 (1CH₂, C₇), 33.5 (1CH₂, C₅), 28.0 (1CH₂, C₃), 25.1 (1CH₂, C₄)

GP14: TMSA addition. Prepared according to the literature²⁶⁵

To a stirred solution of TMSA (1.2 equiv) in THF (0.7 M) at - 78 °C was added *n*BuLi (1 equiv) dropwise and the mixture was stirred at - 78 °C for 1 h. To the solution was added dropwise a solution of α-allylketone (1 equiv) in THF (0.64 M) and the solution was allowed to warm slowly to rt and stirred for 3 h. The reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the desired product as a mixture of 2 diastereomers.

2-allyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclobutan-1-ol (203a)



Scale: **202a** (4.58 g, 41.6 mmol)

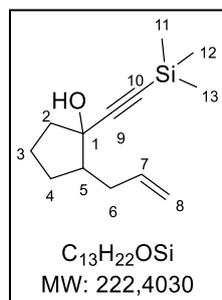
Yield: 6.46 g (74%); Orange oil.

R_f = 0.49 (dia 1), 0.31 (dia 2) (pentane/Et₂O: 90/10)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83-5.73 (m, 1H, H₆), 5.10-4.94 (m, 2H, H₇), 2.66-2.58 (m, 1H, dia 1, H₄), 2.42-2.37 (m, 1H, H₅), 2.36-2.32 (m, 1H, dia 2, H₄), 2.33-2.23 (m, 1H, H₂), 2.17-2.12 (m, 1H, H₅), 2.09-2.00 (m, 1H, H₂), 1.96-1.63 (m, 1H, H₃), 1.34-1.28 (m, 1H, H₃), 0.17 (s, 9H, dia 1 H₁₀, H₁₁, H₁₂), 0.14 (s, 9H, dia 2 H₁₀, H₁₁, H₁₂)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 136.5 (C_6 , dia 1), 136.3 (C_6 , dia 2), 115.7 (C_7 , dia 1), 115.7 (C_7 , dia 2), 109.8 (C_8 , dia 1), 106.8 (C_8 , dia 2), 90.7 (C_9 , dia 1), 87.8 (C_9 , dia 2), 71.9 (C_1 , dia 1), 69.1 (C_1 , dia 2), 48.2 (C_4 , dia 1), 46.2 (C_4 , dia 2), 36.2 (C_2 , dia 1), 35.8 (C_2 , dia 2), 35.2 (C_5 , dia 1), 33.6 (C_5 , dia 2), 21.1 (C_3 , dia 1), 19.1 (C_3 , dia 2), 0.1 (C_{10} , C_{11} , C_{12} , dia 1), 0.04 (C_{10} , C_{11} , C_{12} , dia 2)

2-allyl-1-((trimethylsilyl)ethynyl)cyclopentan-1-ol (**203b**)



Scale: **202b** (0.80 g, 7.26 mmol)

Yield: 1 g (71%); Orange oil.

R_f = 0.5 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90-5.79 (m, 1H, H_7), 5.11-4.99 (m, 2H, H_8), 2.49-2.42 (m, 1H, H_6), 2.09-2.04 (m, 1H, H_4), 2.03-1.98 (m, 1H, H_6), 1.94-1.91 (m, 1H, H_5), 1.90-1.87 (m, 1H, H_3), 1.86-1.82 (m, 1H, H_4), 1.72-1.64 (m, 2H, H_2), 1.44-1.34 (m, 1H, H_3), 0.16 (s, 9H, dia 1 H_{11} , H_{12} , H_{13}), 0.15 (s, 9H, dia 2 H_{11} , H_{12} , H_{13})

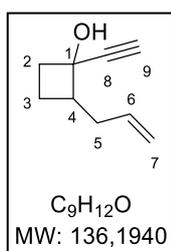
H_{12} , H_{13})

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.0 (C_7 , dia 1), 137.9 (C_7 , dia 2), 116.0 (C_8 , dia 1), 115.4 (C_8 , dia 2), 109.2 (C_9 , dia 1), 107.4 (C_9 , dia 2), 90.7 (C_{10} , dia 1), 87.9 (C_{10} , dia 2), 78.3 (C_1 , dia 1), 75.8 (C_1 , dia 2), 51.2 (C_5 , dia 1), 50.6 (C_5 , dia 2), 42.7 (C_2 , dia 1), 42.2 (C_2 , dia 2), 41.5 (C_6 , dia 1), 36.2 (C_6 , dia 2), 29.0 (C_4 , dia 1), 28.9 (C_4 , dia 2), 25.7 (C_3 , dia 1), 20.5 (C_3 , dia 2), 0.1 (C_{11} , C_{12} , C_{13} , dia 1), 0.08 (C_{11} , C_{12} , C_{13} , dia 2)

GP15: TMS group cleavage. Prepared according to the literature²⁶⁵

To a stirred solution of alcohol (1 equiv) in MeOH (0.48 M) at rt was added K_2CO_3 (1.3 equiv) portionwise and the mixture was stirred at rt for 12 h. The reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl solution and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product as a mixture of 2 diastereomers.

2-allyl-1-ethynylcyclobutan-1-ol (**204a**)



Scale: **203a** (7.6 g, 36.5 mmol)

Yield: 4.96 g (quant); Brown liquid.

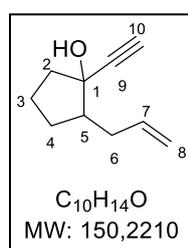
R_f = 0.44 (dia 1), 0.31 (dia 2) (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3304, 2990, 2945, 2120, 1768, 1640, 1437, 1233, 1095, 993, 910, 619

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.86-5.73 (m, 1H, H_6), 5.12-4.96 (m, 2H, H_7), 2.66-2.60 (m, 1H, dia 1, H_4), 2.59 (s, 1H, dia 1, H_9), 2.54 (s, 1H, dia 2, H_9), 2.44-2.39 (m, 1H, H_5), 2.38-2.35 (m, 1H, dia 2, H_4)

H₄), 2.32-2.26 (m, 1H, H₂), 2.20-2.13 (m, 1H, H₅), 2.11-2.03 (td, $J = 10.7, 9.3$ Hz, 1H, H₂), 2.00-1.92 (dtd, $J = 11.3, 8.6, 5.4$ Hz, 1H, dia 1, H₃), 1.88-1.82 (dddd, $J = 10.8, 9.4, 8.4, 2.3$ Hz, 1H, dia 1, H₃) 1.73-1.64 (ddt, $J = 11.3, 9.6, 7.4$ Hz, 1H, dia 2, H₃), 1.38-1.28 (tdd, $J = 10.6, 9.7, 8.5$ Hz, 1H, dia 2 H₃)
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.4 (C₆, dia 1), 136.1 (C₆, dia 2), 115.9 (C₇, dia 1), 115.8 (C₇, dia 2), 87.9 (C₈, dia 1), 84.8 (C₈, dia 2), 74.4 (C₉, dia 1), 72.0 (C₉, dia 2), 71.6 (C₁, dia 1), 68.8 (C₁, dia 2), 47.9 (C₄, dia 1), 45.9 (C₄, dia 2), 36.0 (C₂, dia 1), 35.8 (C₂, dia 2), 34.9 (C₅, dia 1), 33.6 (C₅, dia 2), 21.1 (C₃, dia 1), 19.0 (C₃, dia 2)

2-allyl-1-ethynylcyclopentan-1-ol (204b)



Scale: **203b** (1 g, 4.5 mmol)

Yield: 0.65 g (96%); Orange liquid.

R_f = 0.54 (dia 1), 0.41 (dia 2) (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

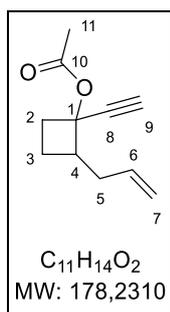
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91-5.81 (m, 1H, H₇), 5.14-5.01 (m, 2H, H₈), 2.56 (s, 1H, dia 1, H₁₀), 2.52-2.45 (m, 1H, H₆), 2.47 (s, 1H, dia 2, H₁₀), 2.14-2.11 (m, 1H, H₄), 2.11-2.08 (m, 1H, H₆), 2.06-1.98 (m, 1H, H₄), 1.96-1.93 (m, 1H, H₅), 1.91-1.88 (m, 1H, H₃), 1.76-1.68 (m, 1H, H₂) 1.47-1.38 (m, 1H, H₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.8 (C₇, dia 1), 137.6 (C₇, dia 2), 116.3 (C₈, dia 1), 115.7 (C₈, dia 2), 86.0 (C₉, dia 1), 85.5 (C₉, dia 2), 78.0 (C₁₀, dia 1), 75.5 (C₁₀, dia 2), 74.4 (C₁, dia 1), 71.9 (C₁, dia 2), 51.0 (C₅, dia 1), 50.4 (C₅, dia 2), 42.3 (C₄, dia 1), 41.5 (C₄, dia 2), 36.0 (C₆, dia 1), 33.4 (C₆, dia 2), 29.0 (C₃, dia 1), 28.9 (C₃, dia 2), 21.5 (C₂, dia 1), 20.3 (C₂, dia 2)

GP16: Acetate formation. Prepared according to the literature²⁶⁵

To a stirred solution of alcohol (1 equiv) in DCM (0.09 M mL) was added successively DMAP (0.3 equiv) and Et₃N (8 equiv). The reaction mixture was stirred 10 min at rt and Ac₂O (4 equiv) was then added. The reaction mixture was stirred at reflux for 12 h then quenched with saturated NH₄Cl solution and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with 0.5 M HCl (2x), brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product as a mixture of 2 diastereomers.

2-allyl-1-ethynylcyclobutyl acetate (199a)



Scale: **204a** (1 g, 7.34 mmol)

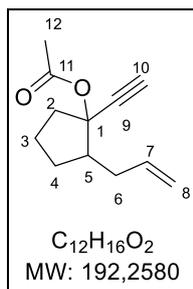
Yield: 1.28 g (96%); Brown oil.

$R_f = 0.83$ (2 diastereomers) (petroleum ether/EtOAc: 80/20)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.79-5.65 (m, 1H, H_6), 5.07-4.93 (m, 2H, H_7), 2.79-2.70 (m, 1H, dia 1, H_4), 2.63 (s, 1H, dia 1, H_9), 2.59 (s, 1H, dia 2, H_9), 2.57-2.52 (m, 1H, H_5), 2.50-2.47 (m, 1H, dia 2, H_4), 2.44-2.37 (m, 1H, H_2), 2.27-2.20 (m, 1H, H_5), 2.19-2.10 (m, 1H, H_2), 2.04 (s, 3H, dia 1, H_{11}), 2.00 (s, 3H, dia 2, H_{11}), 1.98-1.90 (m, 1H, dia 1, H_3), 1.69-1.58 (m, 1H, H_3), 1.55-1.42 (m, 1H, dia 2, H_3)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (C_{10} , dia 1), 169.2 (C_{10} , dia 2), 135.6 (C_6 , dia 1), 135.5 (C_6 , dia 2), 116.3 (C_7 , dia 1), 115.8 (C_7 , dia 2), 84.3 (C_8 , dia 1), 81.1 (C_8 , dia 2), 75.4 (C_9 , dia 1), 75.2 (C_9 , dia 2), 73.1 (C_1 , dia 1), 72.7 (C_1 , dia 2), 46.2 (C_4 , dia 1), 45.3 (C_4 , dia 2), 36.0 (C_5 , dia 1), 34.4 (C_5 , dia 2), 33.8 (C_2 , dia 1), 33.7 (C_2 , dia 2), 21.3 (C_3 , dia 1), 21.3 (C_{11} , dia 1), 20.7 (C_{11} , dia 2), 20.5 (C_3 , dia 2)

2-allyl-1-ethynylcyclopentyl acetate (199b)



Scale: **204b** (0.65 g, 4.3 mmol)

Yield: 0.83 g (quant); Brown oil.

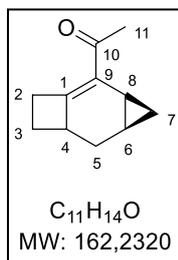
$R_f = 0.45$ (2 dias) (petroleum ether/EtOAc 95/5)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.84-5.77 (m, 1H, H_7), 5.08-4.97 (m, 2H, H_8), 2.60 (s, 1H, dia 1, H_{10}), 2.55 (s, 1H, dia 2, H_{10}), 2.51-2.43 (m, 1H, H_5), 2.22-2.14 (m, 1H, H_6), 2.12-2.06 (m, 1H, dia 2, H_4), 2.03 (s, 3H, dia 1, H_{10}), 1.91-1.83 (m, 1H, dia 1, H_3), 1.77-1.67 (m, 2H, H_3), 1.44-1.34 (m, 1H, dia 2, H_3)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7 (C_{11} , dia 1), 169.6 (C_{11} , dia 2), 137.5 (C_7 , dia 1), 135.2 (C_7 , dia 2), 115.8 (C_8 , dia 1), 115.7 (C_8 , dia 2), 83.5 (C_9 , dia 1), 83.0 (C_9 , dia 2), 81.6 (C_{10} , dia 1), 81.3 (C_{10} , dia 2), 73.4 (C_1 , dia 1), 72.9 (C_1 , dia 2), 51.9 (C_5 , dia 1), 49.1 (C_5 , dia 2), 40.5 (C_6 , dia 1), 39.3 (C_6 , dia 2), 38.4 (C_2 , dia 1), 35.8 (C_2 , dia 2), 28.7 (C_4 , dia 1), 27.9 (C_4 , dia 2), 23.4 (C_3 , dia 1), 21.0 (C_3 , dia 2), 21.2 (C_{12} , dia 1), 21.1 (C_{12} , dia 2)

GP17: Cycloisomerization. Prepared according to the literature²⁶⁵

To a stirred solution of $PtCl_2$ (0.05 equiv) in toluene (0.065 M) at rt was added dropwise a solution of acetate (1 equiv) in toluene (0.34 M). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 4 h then filtered through a silica pad and washed with Et_2O . Concentration under reduced pressure afforded the desired product as a single diastereomer.

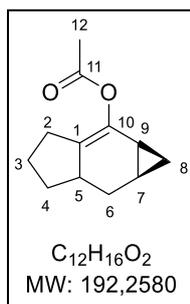
1-((3R,5S)-tricyclo[5.2.0.0^{3,5}]non-1-en-2-yl)ethan-1-one (212a)Scale: **199a** (3.57 g, 19.6 mmol)

Yield: 3.49 g (quant.); Brown oil.

 $R_f = 0.33$ (petroleum/EtOAc: 98/2)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.16-3.08 (m, 1H, H₄), 2.63-2.51 (m, 1H, H₂), 2.46-2.39 (m, 1H, H₂), 2.34-2.27 (m, 1H, H₅), 2.08 (s, 3H, H₁₁), 2.06-2.01 (m, 1H, H₃), 1.44-1.38 (m, 1H, H₃), 1.23-1.17 (m, 1H, H₈), 1.17-1.07 (m, 1H, H₆), 0.96-0.92 (m, 1H, H₇), 0.92-0.84 (m, 1H, H₅), 0.36 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H, H₇)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3 (1C, C₁₀), 138.5 (1C, C₉), 130.2 (1C, C₁), 41.3 (1CH, C₄), 33.9 (1CH₂, C₅), 26.9 (1CH₂, C₂), 26.8 (1CH₂, C₃), 21.1 (1CH₃, C₁₁), 21.0 (1CH₂, C₇), 12.6 (1CH, C₆), 11.3 (1CH, C₈)

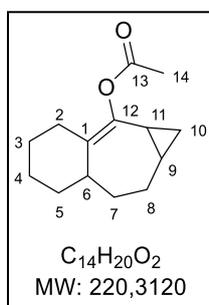
(1aR,6aR)-1,1a,3,4,5,5a,6,6a-octahydrocyclopropa[f]inden-2-yl acetate (212b)Scale: **199b** (0.15 g, 0.78 mmol)

Yield: 0.15 g (quant); Brown oil.

 $R_f = 0.54$ (petroleum ether/EtOAc: 95/5)

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.72 (m, 1H, H₅), 2.43-2.36 (m, 1H, H₂), 2.22-2.18 (m, 1H, H₂), 2.15 (s, 3H, H₁₂), 2.12-2.03 (m, 1H, H), 1.91-1.84 (m, 1H, H), 1.74-1.66 (m, 1H, H), 1.57-1.46 (m, 1H, H), 1.33-1.25 (m, 2H, H), 1.04-0.97 (m, 1H, H), 0.94-0.87 (m, 1H, H), 0.42 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H, H₈)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4 (1C, C₁₁), 141.1 (1C, C₁₀), 133.5 (1C, C₁), 42.7 (1CH, C₅), 34.2 (1CH₂, C₆), 33.9 (1CH₂, C₄), 26.9 (1CH₂, C₂), 25.2 (1CH₂, C₃), 21.2 (1CH₃, C₁₂), 21.0 (1CH₂, C₈), 13.1 (1CH, C₇), 12.9 (1CH₂, C₉)

1,1a,3,4,5,6,6a,7,8,8a-decahydrobenzo[a]cyclopropa[d][7]annulen-2-yl acetate (212c)Scale: **199c** (0.30 g, 0.145 mmol)

Yield: 0.31 g (98%); Brown oil.

 $R_f = 0.68$ (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

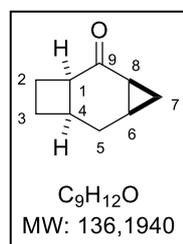
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.92-2.83 (m, 1H, H₆), 2.22-2.17 (m, 1H, H₂), 2.11-2.03 (m, 1H, H₂), 2.13 (s, 3H, H₁₄), 1.90-1.78 (m, 1H, H), 1.75-1.66 (m, 1H, H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 4H, H), 1.45-1.13 (m, 3H), 0.97-0.81 (m, 1H, H), 0.67 (ddd, $J = 8.8, 7.3, 4.4$ Hz, 1H, H₁₀)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 169.6 (1C, C_{13}), 140.1 5 (1C, C_{12}), 126.4 (1C, C_1), 34.5 (1CH, C_6), 30.6 (1 CH_2 , C_7), 27.7 (1 CH_2 , C_8), 26.8 (1 CH_2 , C_2), 25.1 (1 CH_2 , C_5), 24.7 (1 CH_2 , C_3), 22.7 (1 CH_2 , C_4), 21.0 (1 CH_3 , C_{14}), 15.8 (1 CH_2 , C_{10}), 14.7 (1CH, C_9), 11.7 (1CH, C_{11})

GP18: Tricyclic ketone formation.

To a stirred solution of tricyclic acetate (1 equiv) in MeOH (0.14 M) at rt was added K_2CO_3 (2 equiv) portionwise and the mixture was stirred at rt for 12 h. The reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl solution and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product as a single diastereomer.

(3R,5R)-tricyclo[5.2.0.0^{3,5}]nonan-2-one (198a)



Scale: **212a** (3.8 g, 21.3 mmol)

Yield: 2.83 g (97%); Brown oil.

R_f = 0.11 (petroleum ether/ EtOAc : 95/5)

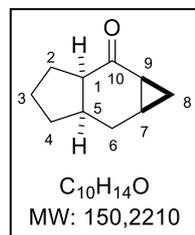
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2924, 2847, 1683, 1663, 1440, 1349, 1251, 1009, 934, 839, 745

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.96-2.94 (m, 1H, H_4), 2.94-2.90 (m, 1H, H_1), 2.50-2.42 (m, 1H, H_2), 2.30-2.22 (m, 1H, H_3), 1.98-1.94 (m, 1H, H_2), 1.94-1.92 (m, 1H, H_5), 1.91-1.89 (m, 1H, H_3), 1.84-1.80 (m, 1H, H_6), 1.79-1.77 (m, 1H, H_8), 1.75-1.72 (m, 1H, H_5), 1.72-1.69 (m, 1H, H_7), 1.25-1.19 (m, 1H, H_7)

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 212.9 (1C, C_9), 41.4 (1CH, C_1), 32.4 (1CH, C_4), 25.2 (1 CH_2 , C_3), 25.0 (1CH, C_6), 23.5 (1 CH_2 , C_5), 22.4 (1 CH_2 , C_2), 21.9 (1CH, C_8), 13.9 (1 CH_2 , C_7)

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ONa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 159.0780 found 159.0779

(1aR,6aR)-octahydrocyclopropa[f]inden-2(1H)-one (198b)



Scale: **212b** (0.15 g, 0.78 mmol)

Yield: 0.12 g (quant); Brown oil.

R_f = 0.4 (petroleum ether/ EtOAc : 90/10)

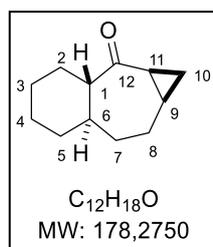
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2959, 2856, 1689, 1366, 1234, 885

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.36 (ddd, J = 13.4, 7.9, 5.3 Hz, 1H, H_6), 2.03 (ddd, J = 12.6, 9.7, 7.2 Hz, 1H, H_1), 1.89-1.83 (m, 1H, H_3), 1.83-1.80 (m, 1H, H_5), 1.80-1.76 (m, 1H, H_4), 1.75-1.72 (m, 1H, H_9), 1.72-1.68 (m, 1H, H_7), 1.68-1.65 (m, 1H, H_4), 1.65-1.62 (m, 1H, H_2), 1.61-1.51 (m, 1H, H_2), 1.40-1.37 (m, 1H, H_6), 1.33-1.26 (m, 1H, H_8), 1.20-1.10 (m, 1H, H_3), 0.94 (q, J = 5.2 Hz, 1H, H_8)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.8 (1C, C_{10}), 50.9 (1CH, C_1), 50.4 (1CH, C_5), 32.5 (1 CH_2 , C_3), 30.3 (1 CH_2 , C_6), 27.0 (1CH, C_7), 22.6 (1 CH_2 , C_4), 22.5 (1 CH_2 , C_2), 21.8 (1CH, C_9), 20.0 (1 CH_2 , C_8)

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ONa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 173.0937 found 173.0939

decahydrobenzo[a]cyclopropa[d][7]annulen-2(1H)-one (198c)



Scale: **212c** (0.19 g, 0.92 mmol)

Yield: 0.13 g (86%); Brown oil.

R_f = 0.4 (petroleum ether/EtOAc: 99/1)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2916, 2851, 1669, 1445, 1253, 1025, 848, 702

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.09-1.98 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 6H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.27-1.04 (m, 2H), 1.04-0.93 (m, 3H)

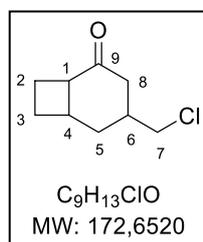
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 212.7 (1C, C_{12}), 50.3 (1CH, C_1), 38.1, 35.1, 33.4, 30.2, 27.5, 26.0, 25.1, 25.0, 19.7, 12.4 (1 CH_2 , C_{10})

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ONa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 201.1250 found 201.1251

GP19: Halide cyclopropane opening.

To a stirred solution of tricyclic ketone (1 equiv) in MeCN (0.25 M) at rt was added dry pyridinium hydrochloride (4 equiv) portionwise and the reaction mixture was stirred at reflux for 12 h. The reaction mixture was then poured into a saturated NaCl solution and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/ Et_2O (90/10) as eluent afforded the desired product.

4-(chloromethyl)bicyclo[4.2.0]octan-2-one (213)



Prepared according to GP13.

Scale: **198a** (0.20 g, 1.48 mmol)

Yield: 0.13 g (51%); Yellow oil.

R_f = 0.58 (pentane/ Et_2O : 60/40)

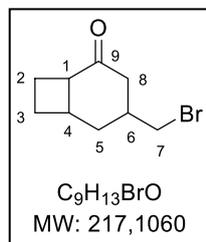
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2942, 2863, 1697, 1442, 1290, 1199, 1056, 931, 723, 691, 563

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.47 (d, J = 5.2 Hz, 2H, H_7), 3.03-2.96 (m, 1H, H_1), 2.74-2.65 (m, 1H, H_4), 2.52-2.46 (m, 1H, H_8), 2.36-2.27 (m, 2H, H_2), 2.26-2.24 (m, 1H, H_3), 2.22-2.18 (m, 1H, H_8), 2.15-2.11 (m, 1H, H_6), 2.10-2.06 (m, 1H, H_5), 1.57-1.52 (m, 1H, H_3), 1.48-1.39 (m, 1H, H_5)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 213.1 (1C, C_9), 49.3 (1 CH_2 , C_7), 43.7 (1CH, C_1), 43.0 (1 CH_2 , C_8), 37.7 (1CH, C_6), 34.8 (1CH, C_4), 32.8 (1 CH_2 , C_5), 26.1 (1 CH_2 , C_3), 24.2 (1 CH_2 , C_2)

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClONa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 195.0547 found 195.0548

4-(bromomethyl)bicyclo[4.2.0]octan-2-one (216)



Procedure 1: GP13

Scale: **198a** (0.18 g, 1.28 mmol)

Yield: 0.14 g (49%); Brown oil

Procedure 2: A solution of AcCl (0.14 mL, 1.93 mmol, 5.3 equiv) and MsOH (0.050 mL, 0.77 mmol, 2.1 equiv) was stirred at 80 °C for 12 h, cooled to rt and

concentrated under reduced pressure to afford MsOAc . To this in MeCN (0.5 mL) was added Me_4NBr (0.11 g, 0.73 mmol, 2 equiv) and a solution of **198a** (0.050 g, 0.37 mmol, 1 equiv) in MeCN (0.5 mL). The dark brown solution was stirred at rt for 5 h, then quenched with water (2 mL) and extracted with DCM . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/ EtOAc (90/10) as eluent afforded the desired product (0.043 g, 54% yield) as a brown oil.

R_f = 0.8 (petroleum ether/ EtOAc : 50/50)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2935, 2856, 1698, 1445, 1275, 1222, 916, 638

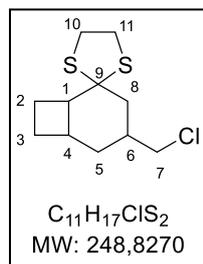
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.33 (d, J = 5.5 Hz, 2H, H_7), 2.99-2.93 (m, 1H, H_1), 2.71-2.63 (m, 1H, H_4), 2.51-2.46 (m, 1H, H_8), 2.33-2.24 (m, 2H, H_2), 2.23-2.20 (m, 1H, H_3), 2.19-2.13 (m, 1H, H_8), 2.12-2.09 (m, 1H, H_6), 2.08-2.05 (m, 1H, H_5), 1.56-1.49 (m, 1H, H_3), 1.44-1.35 (m, 1H, H_5)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 212.9 (1C, C_9), 44.0 (1 CH_2 , C_8), 43.6 (1CH, C_1), 38.5 (1 CH_2 , C_7), 37.3 (1CH, C_6), 34.7 (1CH, C_4), 33.9 (1 CH_2 , C_5), 26.1 (1 CH_2 , C_3), 24.1 (1 CH_2 , C_2)

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrONa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 239.0042 found 239.0039

GP20: Thioacetal formation

To a stirred solution of ketone (1 equiv) and 1,2-ethanedithiol (2 equiv) in DCM (0.37 M) at rt was added trifluoro-boron-etherate (1 equiv) dropwise and the reaction mixture was stirred at rt for 12 h. Then the mixture was quenched with water (5 mL) and extracted with DCM . The combined organic layers were washed with 1 M KOH , water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding thioacetal.

4-(chloromethyl)spiro[bicyclo[4.2.0]octane-2,2'-[1,3]dithiolane] (214)

Prepared according to GP14.

Scale: **213** (0.10 g, 0.56 mmol)

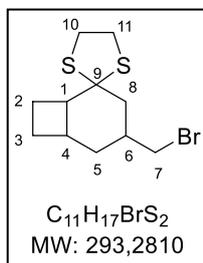
Yield: 0.12 g (88%); White solid.

 $R_f = 0.88$ (pentane/Et₂O: 60/40)**m.p.** = 60 °C**IR (neat):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2954, 2854, 1459, 1421, 1232, 1209, 1100, 915, 844, 731,

646, 571

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.43-3.41 (d, $J = 5.60$, 2H, H₇), 3.31-3.22 (m, 4H, H₁₀, H₁₁), 2.75-2.68 (m, 1H, H₄), 2.39-2.30 (m, 1H, H₁), 2.16-2.12 (m, 1H, H₈), 2.03-1.96 (m, 1H, H₂), 1.94-1.91 (m, 2H, H₃), 1.89-1.87 (m, 1H, H₈), 1.86-1.77 (m, 1H, H₆), 1.30-1.22 (m, 2H, H₅), 1.20-1.14 (m, 1H, H₂)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 68.9 (1C, C₉), 50.2 (1CH₂, C₇), 46.2 (1CH, C₁), 42.7 (1CH, C₈), 39.4 (1CH₂, C₁₁), 38.7 (1CH₂, C₁₀), 38.7 (1CH, C₆), 33.8 (1CH, C₄), 32.3 (1CH₂, C₂), 24.5 (1CH₂, C₃), 24.3 (1CH₂, C₅)

HRMS (ESI) no ionization observed**4-(bromomethyl)spiro[bicyclo[4.2.0]octane-2,2'-[1,3]dithiolane] (217)**

Prepared according to GP14.

Scale: **216** (0.14 g, 0.63 mmol)

Yield: 0.17 g (95%); Colorless oil.

 $R_f = 0.75$ (petroleum ether/EtOAc: 50/50)**IR (neat):** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2953, 2853, 1695, 1422, 1279, 1219, 1101, 839, 705, 622

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, H₇), 3.34-3.25 (m, 4H, H₁₀, H₁₁), 2.77-2.67 (m, 1H, H₁), 2.44-2.31 (m, 1H, H₄), 2.19-2.14 (m, 1H, H₈), 2.07-1.98 (m, 1H, H₅), 1.98-1.87 (m, 3H, H₂, H₈), 1.84-1.75 (m, 1H, H₆), 1.27-1.13 (m, 3H, H₃, H₅)

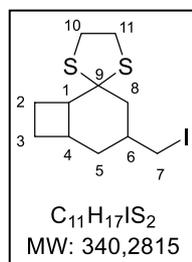
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 69.0 (1C, C₉), 46.2 (1CH, C₁), 43.7 (1CH, C₈), 39.6 (1CH₂, C₁₁), 39.4 (1CH₂, C₇), 38.8 (1CH₂, C₁₀), 38.5 (1CH, C₆), 33.9 (1CH₂, C₅), 33.4 (1CH, C₄), 24.5 (1CH₂, C₂), 24.3 (1CH₂, C₃)

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₇S₂ ([M-Br]⁻) 213.0766 found 213.0774**GP21: Finkelstein reaction on a bromide compound.**

To a stirred solution of bromide compound (1 equiv) in acetone (0.1 M) at rt was added NaI (3 equiv). The suspension was heated to reflux for 12 h then concentrated under reduced pressure, washed with

water and extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding iodide compound.

4-(iodomethyl)spiro[bicyclo[4.2.0]octane-2,2'-[1,3]dithiolane] (215)



Prepared according to GP15.

Scale: **217** (0.036 g, 0.13 mmol)

Yield: 0.037 g (88%); Brown oil.

R_f = 0.92 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2925, 2853, 1461, 1425, 1273, 1231, 1182, 1095, 907, 754, 591

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.34-3.23 (m, 4H, H₁₀, H₁₁), 3.14 (dd, J = 5.9, 1.4 Hz, 2H, H₇), 2.73-2.67 (m, 1H, H₁), 2.45-2.35 (m, 1H, H₄), 2.20-2.16 (m, 1H, H₈), 2.07-2.01 (m, 1H, H₅), 1.97-1.92 (m, 2H, H₂), 1.87 (dd, J = 13.2, 11.6 Hz, 1H, H₈), 1.64-1.53 (m, 1H, H₆), 1.32-1.25 (m, 2H, H₃), 1.14 (ddd, J = 13.5, 12.6, 10.5 Hz, 1H, H₅)

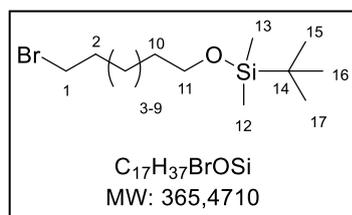
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 69.2 (1C, C₉), 46.2 (1CH, C₁), 45.4 (1CH, C₈), 39.5 (1CH₂, C₁₁), 38.9 (1CH₂, C₁₀), 38.3 (1CH, C₆), 35.3 (1CH₂, C₅), 34.1 (1CH, C₄), 24.6 (1CH₂, C₂), 24.4 (1CH₂, C₃), 14.8 (1CH₂, C₇)

HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₇S₂ ([M-I]⁻) 213.0766 found 213.0759

GP22: TBS or Bn protection of primary alcohols. Prepared according to the literature²⁶⁶

To a stirred solution of the alcohol (1 equiv) in DMF (0.8 M) at rt was added imidazole (2.5 equiv) and TBSCl or BrBn (1.2 equiv). The solution was stirred at rt for 12 h then quenched with saturated NaHCO₃ solution and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with water (x3), brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product.

((11-bromoundecanyl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane (220-TBS).



Prepared according to GP16 using TBSCl.

Scale: bromoundecanol (1 g, 3.98 mmol)

Yield: 1.26 g (87%); Yellow liquid.

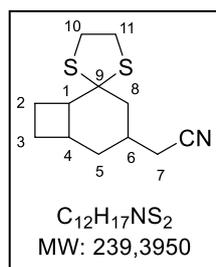
R_f = 0.92 (pentane/Et₂O: 98/2)

²⁶⁶ Yaragorla, S.; Muthyala, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 467-470.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₁), 3.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₁), 1.82 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₂), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 12H), 0.87 (s, 9H, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 0.02 (s, 6H, H₁₂, H₁₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 63.3 (1CH₂, C₁₁), 33.8, 33.0, 33.0 (1CH₂, C₂), 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 28.9, 28.3 (1CH₂, C₁), 26.0 (3CH₃, C₁₅, C₁₆, C₁₇), 25.9, 18.4 (1C, C₁₄), -5.2 (2CH₃, C₁₂, C₁₃)

2-(spiro[bicyclo[4.2.0]octane-2,2'-[1,3]dithiolan]-4-yl)acetonitrile (219)



To a stirred solution of **214** (0.20 g, 0.8 mmol, 1 equiv) in DMF (12 mL) at rt was added cautiously NaCN (0.16 g, 2.41 mmol, 4 equiv). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 12 h, quenched with water (50 mL), and saturated NaHCO₃ solution (30 mL), and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with water (x3), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the desired product (0.19 g, quant) as an orange oil.

R_f = 0.3 (pentane/Et₂O: 90/10)

m.p. = 70 °C

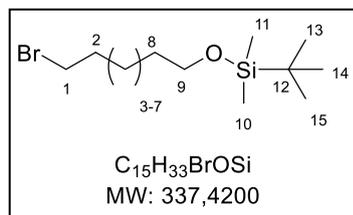
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930, 2857, 1670, 1463, 1426, 1381, 1274, 1093, 907, 729, 648

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.30-3.22 (m, 4H, H₁₀, H₁₁), 2.75-2.69 (m, 1H, H₁), 2.38-2.33 (m, 1H, H₄), 2.31-2.29 (dd, *J* = 4.0, 6.2 Hz, 2H, H₇), 2.12-2.06 (m, 1H, H₂), 2.03-1.99 (m, 1H, H₃), 1.98-1.95 (m, 1H, H₂), 1.94-1.90 (m, 2H, H₅), 1.89-1.81 (m, 1H, H₆), 1.30-1.23 (m, 2H, H₈), 1.22-1.16 (m, 1H, H₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 118.1 (1C, CN), 68.4 (1C, C₉), 45.7 (1CH, C₁), 44.3 (1CH₂, C₂), 39.4 (1CH₂, C₁₁), 38.7 (1CH₂, C₁₀), 34.0 (1CH₂, C₃), 33.7 (1CH, C₄), 33.1 (1CH, C₆), 24.4 (1CH₂, C₅), 24.3 (1CH₂, C₈), 24.2 (1CH₂, C₇)

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₇NS₂Na ([M+Na]⁺) 262.0695 found 262.0692

((5-bromopentyl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane (218-Br-TBS)



Prepared according to GP16 using TBSCl.

Scale: Bromononanol (1 g, 4.48 mmol)

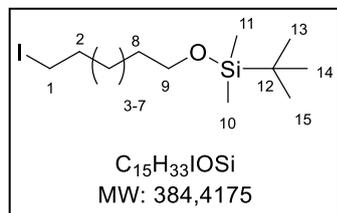
Yield: 1.46 g (97%); Yellow liquid.

R_f = 0.93 (pentane/Et₂O: 80/20)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₁), 3.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₁), 1.85 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₂), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 8H), 0.89 (s, 9H, H₁₅, H₁₆, H₁₇), 0.04 (s, 6H, H₁₂, H₁₃)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 63.4 (1 CH_2 , C_{11}), 34.1, 33.0, 33.0 (1 CH_2 , C_2), 29.6, 29.5, 28.9, 28.3 (1 CH_2 , C_1), 26.1 (3 CH_3 , C_{15} , C_{16} , C_{17}), 25.9, 18.5 (1 C , C_{14}), -5.1 (2 CH_3 , C_{12} , C_{13})

((9-iodononyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (218-TBS))



Prepared according to GP15.

Scale: **218-Br-TBS** (1.46 g, 4.34 mmol, 1 equiv)

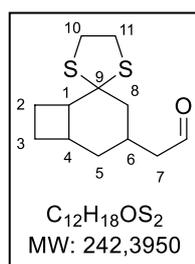
Yield: 1.60 g (96%); Yellow oil.

R_f = 0.19 (pure pentane)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H_{11}), 3.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H_1), 1.82 (quint, J = 7.1 Hz, 2H, H_2), 1.53-1.47 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.33-1.27 (m, 8H), 0.89 (s, 9H, H_{15} , H_{16} , H_{17}), 0.04 (s, 6H, H_{12} , H_{13})

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 63.4 (1 CH_2 , C_{11}), 33.7, 33.0, 30.7 (1 CH_2 , C_2), 29.5, 29.5, 28.6, 26.1 (3 CH_3 , C_{15} , C_{16} , C_{17}), 25.9, 18.5 (1 C , C_{14}), 7.3 (1 CH_2 , C_1), -5.1 (2 CH_3 , C_{12} , C_{13})

2-(spiro[bicyclo[4.2.0]octane-2,2'-[1,3]dithiolan]-4-yl)acetaldehyde (221)



To a stirred solution of **219** (0.19 g, 0.80 mmol, 1 equiv) in DCM (12 mL) at -78 °C under argon was added dropwise DIBAL-H (1mL, 1M in DCM, 1.2 equiv) and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h. The reaction was quenched with saturated Rochelle's salt solution (10 mL), stirred at rt for 30 min and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column

chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (95/5) as eluent afforded the desired product (0.178 g, 92% yield) as a white oil.

R_f = 0.37 (petroleum ether/EtOAc: 95/5)

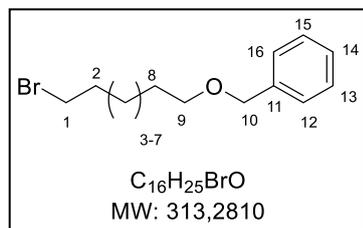
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2921, 2861, 1720, 1462, 1276, 973

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (t, J = 2.2, 1.0 Hz, CHO), 3.27 (m, 4H, H_{10} , H_{11}), 2.72-2.75 (m, 1H, H_1), 2.40-2.38 (m, 1H, H_4), 2.34 (ddd, J = 9.3, 6.7, 2.2 Hz, 2H, H_7), 2.09-2.04 (m, 1H, H_2), 1.98-1.96 (m, 1H, H_3), 1.95-1.93 (m, 1H, H_2), 1.92-1.89 (m, 2H, H_5), 1.88-1.86 (m, 1H, H_6), 1.27-1.22 (m, 2H, H_8), 1.18-1.09 (m, 1H, H_3)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 201.8 (1 CH , CHO), 68.9 (1 C , C_9), 50.6 (1 CH_2 , C_7), 46.1 (1 CH , C_1), 45.0 (1 CH_2 , C_2), 39.4 (1 CH_2 , C_{11}), 38.8 (1 CH_2 , C_{10}), 35.0 (1 CH_2 , C_3), 34.0 (1 CH , C_4), 31.2 (1 CH , C_6), 24.6 (1 CH_2 , C_5), 24.4 (1 CH_2 , C_8)

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{S}_2\text{CH}_3\text{OHNa}$ ($[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$) 297.0953 found 297.0959

(((9-bromononyl)oxy)methyl)benzene (218-Br-Bn). Prepared according to the literature²⁶⁷



Prepared according to GP16 using BrBn.

Scale: Bromononanol (0.2 g, 0.9 mmol, 1 equiv)

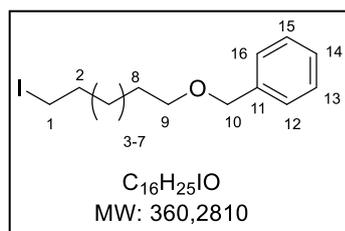
Yield: 0.24 g (84%); Colorless oil.

R_f = 0.42 (hexane/EtOAc: 90/10)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.34 (m, 4H, H₁₂, H₁₃, H₁₅, H₁₆), 7.31-7.26 (m, 1H, H₁₄), 4.51 (s, 2H, H₁₀), 3.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₉), 3.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₁), 1.87 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, H₂), 1.65 (quint, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₈), 1.43-1.31 (m, 10H, H₃₋₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (1C, C₁₁), 128.3 (2CH, C₁₂, C₁₆), 127.6 (2CH, C₁₃, C₁₅), 127.4 (1CH, C₁₄), 72.9 (1CH₂, C₁₀), 70.5 (1CH₂, C₉), 34.0 (1CH₂, C₂), 32.8, 29.8 (1CH₂, C₈), 29.4, 29.4, 28.7, 28.2 (1CH₂, C₁), 26.2

(((9-iodononyl)oxy)methyl)benzene (218-Bn)



Prepared according to GP15.

Scale: **218-Br-Bn** (0.23 g, 0.74 mmol)

Yield: 0.25 g (95%); Colorless oil.

R_f = 0.67 (petroleum ether/EtOAc: 95/5)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.34 (m, 4H, H₁₂, H₁₃, H₁₅, H₁₆), 7.30-7.25 (m, 1H, H₁₄), 4.51 (s, 2H, H₁₀), 3.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₉), 3.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₁), 1.82 (quint, *J* = 7.0 Hz, 2H, H₂), 1.61 (quint, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₈), 1.39-1.30 (m, 10H, H₃₋₇)

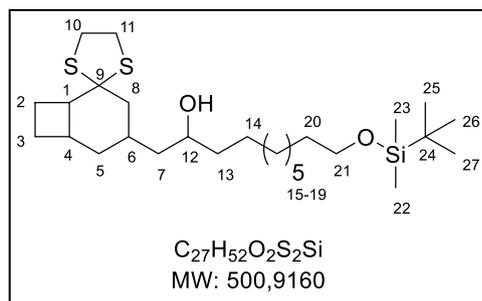
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (1C, C₁₁), 128.5 (2CH, C₁₂, C₁₆), 127.7 (2CH, C₁₃, C₁₅), 127.6 (1CH, C₁₄), 73.0 (1CH₂, C₁₀), 70.6 (1CH₂, C₉), 33.7 (1CH₂, C₂), 30.6, 29.9 (1CH₂, C₈), 29.5, 29.5, 28.6, 26.3, 7.4 (1CH₂, C₁)

GP23: Electrophilic addition.

To a stirred solution of iodide (2 equiv) in Et₂O (0.1 M) at - 78 °C under argon was added dropwise *t*BuLi (4 equiv) and the reaction mixture was stirred at - 40 °C for 1 h. To this solution was added dropwise at - 78 °C the aldehyde (1 equiv) in Et₂O (0.026 M). The solution was then stirred at rt for 2 h then quenched with water and saturated NH₄Cl solution, and extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (90/10) as eluent afforded the desired product as a mixture of two diastereomers.

²⁶⁷ Lethu, S.; Matsuoka, S.; Murata, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 844-847.

11-((tert-butyldimethylsilyloxy)-1-(spiro[bicyclo[4.2.0]octane-2,2'-[1,3]dithiolan]-4-yl)undecan-2-ol (222-TBS)



Prepared according to GP17.

Scale: **221** (0.033 g, 0.14 mmol), **218-TBS** (0.11 g, 0.27 mmol)

Yield: 0.036 g (53%); Colorless oil.

R_f = 0.26 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3405, 2956, 2852, 1461, 1252, 1097,

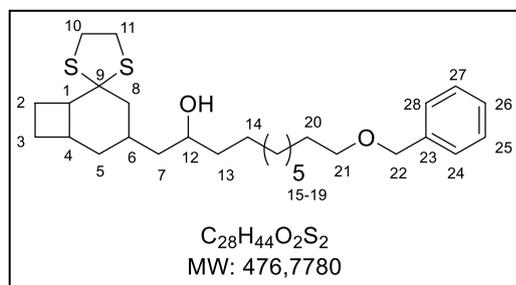
833, 774, 681

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (br. s, 1H, H₁₂), 3.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₂₁), 3.23-3.33 (m, 4H, H₁₀, H₁₁), 2.70-2.76 (m, 1H, H₁), 2.31-2.40 (m, 1H, H₄), 2.08-2.22 (m, 1H, H₂), 2.01 (br. s, 1H, OH), 1.90-1.96 (m, 2H, H₅), 1.87-1.90 (m, 1H, H₃), 1.75-1.85 (m, 1H, H₂), 1.64-1.70 (m, 1H, H₆), 1.47-1.52 (m, 2H, H₂₀), 1.40-1.44 (m, 2H, H₁₃), 1.34-1.39 (m, 2H, H₇), 1.28-1.33 (m, 12H, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉), 1.24-1.26 (m, 2H, H₈), 1.00-1.16 (m, 1H, H₃), 0.89 (s, 9H, H₂₅, H₂₆, H₂₇), 0.04 (s, 6H, H₂₂, H₂₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 69.6 (1C, C₉, dia 1), 69.5 (1C, C₉, dia 2), 69.6 (1CH, C₁₂, dia 1), 69.3 (1CH, C₁₂, dia 2), 63.5 (1CH₂, C₂₁), 46.7 (1CH, C₁, dia 1), 46.6 (1CH, C₁, dia 2), 44.9 (1CH₂, C₂, dia 1), 44.8 (1CH₂, C₂, dia 2), 44.6 (1CH₂, C₇, dia 1), 44.4 (1CH₂, C₇, dia 2), 39.4 (1CH₂, C₁₁, dia 1), 39.3 (1CH₂, C₁₁, dia 2), 38.8 (1CH₂, C₁₀, dia 1), 38.8 (1CH₂, C₁₀, dia 2), 38.2 (1CH₂, C₁₃), 36.2 (1CH₂, C₃, dia 1), 35.1 (1CH₂, C₃, dia 2), 34.3 (1CH, C₄, dia 1), 34.2 (1CH, C₄, dia 2), 33.3 (1CH, C₆, dia 1), 33.2 (1CH, C₆, dia 2), 33.0 (1CH₂, C₂₀, dia 1), 33.0 (1CH₂, C₂₀, dia 2), 29.8, 29.7, 29.6, 25.9, 25.8, 25.7 (6CH₂, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉), 26.1 (3CH₃, C₂₅, C₂₆, C₂₇), 24.6 (1CH₂, C₅, dia 1), 24.5 (1CH₂, C₅, dia 2), 24.5 (1CH₂, C₈, dia 1), 24.4 (1CH₂, C₈, dia 2), 18.5 (1C, C₂₄), -5.1 (CH₃, C₂₂, C₂₃)

HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₅₂O₂S₂SiNa ([M+Na]⁺) 523.3070 found 523.3071

11-(benzyloxy)-1-(spiro[bicyclo[4.2.0]octane-2,2'-[1,3]dithiolan]-4-yl)undecan-2-ol (222-Bn)



Prepared according to GP17.

Scale: **221** (0.11 g, 0.47 mmol), **218-Bn** (0.21 g, 0.58 mmol)

Yield: 0.051 g (23%); Colorless oil.

R_f = 0.2 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3463, 2922, 2850, 1734, 1494,

1434, 1361, 1098, 733, 696, 609

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.33 (m, 4H, H₂₄, H₂₅, H₂₇, H₂₈), 7.30-7.25 (m, 1H, H₂₆), 4.50 (s, 2H, H₂₂), 3.73 (m, 1H, H₁₂), 3.46 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₂₁), 3.29-3.25 (m, 4H, H₁₀, H₁₁), 2.73 (dt, *J* =

10.7, 7.3 Hz, 1H, H₁), 2.39-2.32 (m, 1H, H₄), 2.19-2.14 (m, 1H, H₂), 2.06-1.88 (m, 4H, H₃, H₅, OH), 1.82-1.76 (m, 1H, H₂), 1.63-1.60 (m, 3H, H₆, H₂₀), 1.43 (m, 2H, H₁₃), 1.36-1.34 (m, 2H, H₇), 1.29-1.26 (m, 14H, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈, H₁₉, H₈), 1.13-1.01 (m, 1H, H₃)

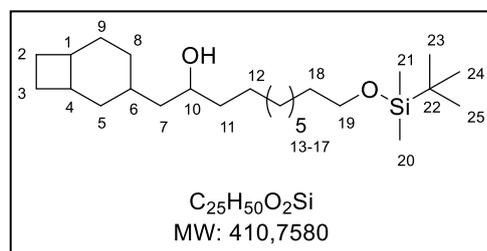
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (1C, C₂₃), 128.4 (2CH, C₂₄, C₂₈), 127.7 (2CH, C₂₅, C₂₇), 127.6 (1CH, C₂₆), 73.0 (1CH₂, C₂₂, dia 1), 70.7 (1CH₂, C₂₂, dia 2), 60.6 (1C, C₉, dia 1), 60.5 (1C, C₉, dia 2), 69.4 (1CH, C₁₂, dia 1), 69.2 (1CH, C₁₂, dia 2), 46.7 (1CH, C₁, dia 1), 46.6 (1CH, C₁, dia 2), 45.9 (1CH₂, C₂, dia 1), 44.8 (1CH₂, C₂, dia 2), 44.9 (1CH₂, C₇, dia 1), 44.6 (1CH₂, C₇, dia 2), 39.4 (1CH₂, C₁₀, dia 1), 39.3 (1CH₂, C₁₀, dia 2), 38.7 (1CH₂, C₁₁, dia 1), 38.7 (1CH₂, C₁₁, dia 2), 38.2 (1CH₂, C₁₃, dia 1), 38.1 (1CH₂, C₁₃, dia 2), 36.2 (1CH₂, C₃, dia 1), 35.1 (1CH₂, C₃, dia 2), 34.3 (1CH, C₄, dia 1), 34.2 (1CH, C₄, dia 2), 33.3 (1CH, C₆, dia 1), 33.2 (1CH, C₆, dia 2), 32.0 (1CH₂, C₂₀, dia 1), 31.6 (1CH₂, C₂₀, dia 2), 30.5, 29.9, 29.8, 29.8, 26.3, 25.8 (6CH₂, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, dia 1), 30.3, 29.6, 29.7, 29.6, 26.3, 25.6 (6CH₂, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, dia 2), 24.6 (1CH₂, C₅, dia 1), 24.5 (1CH₂, C₅, dia 2), 24.4 (1CH₂, C₈, dia 1), 24.4 (1CH₂, C₈, dia 2)

HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₄₄O₂S₂Na ([M+Na]⁺) 499.2675 found 499.2661

GP24: Dithiane cleavage.

To a stirred solution of activated Raney Nickel (50% H₂O, weight alcohol x12) at rt under argon was added dropwise alcohol (1 equiv) in EtOH (0.037 M) and the reaction mixture was stirred at 35 °C under hydrogen atmosphere for 5 days. Then the mixture was filtered under a Celite[®] pad, washed with EtOH and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (95/5) as eluent afforded the desired product as a mixture of two diastereomers.

1-(bicyclo[4.2.0]octan-3-yl)-11-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)undecan-2-ol (223-TBS)



Prepared according to GP18.

Scale: **222-TBS** (0.055 g, 0.11 mmol)

Yield: 0.011 g (24%); Cream oil.

R_f = 0.25 (petroleum ether/EtOAc: 95/5)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3334, 2923, 2853, 1728, 1462, 1252,

1097, 833, 773

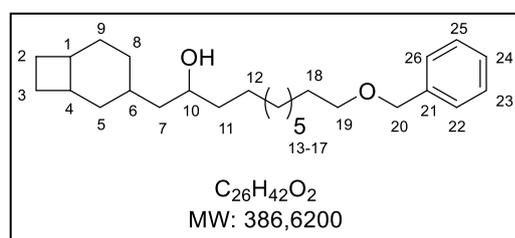
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77-3.70 (m, 1H, H₁₀), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₉), 2.48-2.39 (m, 1H, H₁), 2.23-2.14 (m, 1H, H₄), 2.07-2.00 (m, 1H, H₂), 2.00-1.95 (m, 1H, H₃), 1.75-1.69 (m, 1H, H₂), 1.53-1.51 (m, 2H, H₁₈), 1.47-1.43 (m, 2H, H₁₁), 1.43-1.41 (m, 2H, H₇), 1.41-1.38 (m, 1H, H₃), 1.34-1.27 (m,

12H, H₁₂₋₁₇), 1.27-1.24 (m, 4H, H₈, H₉), 1.24-1.20 (m, 1H, H₆), 1.19-1.04 (m, 2H, H₅), 0.90 (s, 9H, H₂₃, H₂₄, H₂₅), 0.05 (s, 6H, H₂₀, H₂₁)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 69.6 (1CH, C₁₀, dia 1), 69.5 (1CH, C₁₀, dia 2), 63.5 (1CH₂, C₁₉), 45.8 (1CH₂, C₇, dia 1), 45.7 (1CH₂, C₇, dia 2), 38.4 (1CH₂, C₁₁, dia 1), 38.2 (1CH₂, C₁₁, dia 2), 33.9 (1CH, C₄, dia 1), 33.8 (1CH, C₄, dia 2), 33.2 (1CH, C₁), 33.1 (1CH₂, C₁₈, dia 1), 33.0 (1CH₂, C₁₈, dia 2), 31.7 (1CH, C₆), 29.9 (1CH₂, C₈, dia 1), 29.7 (1CH₂, C₈, dia 2), 29.7 (1CH₂, C₉, dia 1), 29.6 (1CH₂, C₉, dia 2), 29.6, 29.5, 26.3, 26.0, 25.8, 24.4 (6CH₂, C₁₂₋₁₇), 28.6 (1CH₂, C₅, dia 1), 28.5 (1CH₂, C₅, dia 2), 27.3 (1CH₂, C₃, dia 1), 27.1 (1CH₂, C₃, dia 2), 26.2 (3CH₃, C₂₃, C₂₄, C₂₅), 23.1 (1CH₂, C₂, dia 1), 23.1 (1CH₂, C₂, dia 2), 18.5 (1C, C₂₂), -5.1 (2CH₃, C₂₀, C₂₁)

HRMS (ESI) calcd for C₂₅H₅₀O₂SiNa ([M+Na]⁺) 433.3472 found 433.3463

11-(benzyloxy)-1-(bicyclo[4.2.0]octan-3-yl)undecan-2-ol (223-Bn)



Prepared according to GP18.

Scale: **222-Bn** (0.046 g, 0.096 mmol)

Yield: 0.025 g (68%); Colorless oil.

R_f = 0.32 (petroleum ether/EtOAc: 90/10)

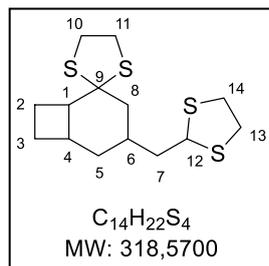
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3323, 2964, 2851, 1737, 1453,

1360, 1204, 1098, 732, 696

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.33 (m, 4H, H₂₂, H₂₃, H₂₅, H₂₆), 7.30-7.26 (m, 1H, H₂₄), 4.50 (s, 2H, H₂₀), 3.77-3.69 (m, 1H, H₁₀), 3.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₉), 2.50-2.38 (m, 1H, H₁), 2.23-2.13 (m, 1H, H₄), 2.07-2.00 (m, 1H, H₂), 2.00-1.91 (m, 1H, H₃), 1.75-1.69 (m, 1H, H₂), 1.63-1.60 (m, 2H, H₁₈), 1.50-1.44 (m, 2H, H₁₁), 1.44-1.42 (m, 2H, H₇), 1.42-1.39 (m, 1H, H₃), 1.39-1.36 (m, 2H, H₉), 1.35-1.27 (m, 12H, H₁₂₋₁₇), 1.27-1.24 (m, 2H, H₈), 1.19-0.98 (m, 2H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.9 (1C, C₂₁), 128.5 (2CH, C₂₂, C₂₆), 127.8 (2CH, C₂₃, C₂₅), 127.6 (1CH, C₂₄), 73.0 (1CH₂, C₂₀), 70.7 (1CH₂, C₁₉), 69.6 (1CH, C₁₀, dia 1), 69.5 (1CH, C₁₀, dia 2), 45.7 (1CH₂, C₇, dia 1), 45.6 (1CH₂, C₇, dia 2), 38.4 (1CH₂, C₁₁, dia 1), 37.3 (1CH₂, C₁₁, dia 2), 33.9 (1CH, C₄, dia 1), 33.8 (1CH, C₄, dia 2), 33.7 (1CH, C₁, dia 1), 33.2 (1CH, C₁, dia 2), 31.7 (1CH, C₆), 30.0 (1CH₂, C₁₈, dia 1), 29.9 (1CH₂, C₁₈, dia 2), 29.8 (1CH₂, C₈, dia 1), 29.7 (1CH₂, C₈, dia 2), 29.7 (1CH₂, C₅, dia 1), 29.6 (1CH₂, C₅, dia 2), 29.6, 28.6, 27.8, 25.8, 25.8, 24.4 (6CH₂, C₁₂₋₁₇), 27.2 (1CH₂, C₃, dia 1), 27.1 (1CH₂, C₃, dia 2), 26.3 (1CH₂, C₉, dia 1), 26.2 (1CH₂, C₉, dia 2), 23.1 (1CH₂, C₂, dia 1), 23.1 (1CH₂, C₂, dia 2)

HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₄₂O₂Na ([M+Na]⁺) 409.3077 found 409.3087

4-((1,3-dithiolan-2-yl)methyl)spiro[bicyclo[4.2.0]octane-2,2'-[1,3]dithiolane] (224)

To a stirred solution of **221** (0.10 g, 0.41 mmol, 1 equiv) and 1,2-ethanedithiol (0.07 mL, 0.83 mmol, 2 equiv) in DCM (2 mL) at rt was added trifluoroboron-etherate (0.05 mL, 0.41 mmol, 1 equiv) dropwise and the reaction mixture was stirred at rt for 12 h. The reaction mixture was quenched with water (5 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with 1M KOH (2 mL), water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (98/2) as eluent afforded the desired product (0.058 g, 44% yield) as a colorless oil.

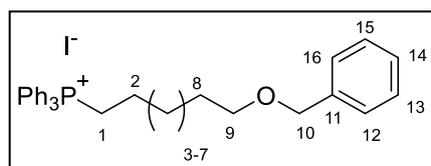
R_f = 0.2 (petroleum ether/EtOAc: 98/2)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2918, 1460, 1419, 1273, 852, 794, 754, 681

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H₁₂), 3.34-3.17 (m, 8H, H₁₀, H₁₁, H₁₃, H₁₄), 2.74-2.72 (m, 1H, H₁), 2.36-2.33 (m, 1H, H₄), 2.16-2.13 (m, 1H, H₈), 2.01-1.97 (m, 1H, H₅), 1.96-1.89 (m, 2H, H₂), 1.86-1.83 (m, 1H, H₈), 1.83-1.77 (m, 2H, H₇), 1.68-1.64 (m, 1H, H₆), 1.28-1.23 (m, 2H, H₃), 1.08 (ddd, J = 13.5, 12.6, 10.5 Hz, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 69.3 (1C, C₉), 51.3 (1CH, C₁₂), 46.6 (1CH, C₁), 46.1 (1CH₂, C₇), 45.0 (1CH₂, C₈), 39.4 (1CH₂, C₁₀), 38.9 (1CH₂, C₁₁), 38.6 (1CH₂, C₁₃), 38.5 (1CH₂, C₁₄), 36.8 (1CH, C₆), 35.1 (1CH₂, C₅), 34.1 (1CH, C₄), 24.6 (1CH₂, C₂), 24.4 (1CH₂, C₃)

HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₂₂S₄Na ([M+Na]⁺) 341.0497 found 341.0505

((benzyloxy)methyl)triphenylphosphonium iodide (225). Prepared according to the literature²⁶⁸

A solution of PPh₃ (0.37 g, 1.40 mmol, 1 equiv) and **218-Bn** (0.51 g, 1.40 mmol, 1 equiv) in toluene (7 mL, 0.2 M) was stirred at reflux for 3 days. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and washed with Et₂O to

afford the desired product (0.67 g, 76% yield) as a brown oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.75 (m, 9H), 7.70-7.67 (m, 6H), 7.28-7.26 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 4.44 (s, 2H, H₁₀), 3.62-3.51 (m, 2H, H₁), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H₉), 1.62-1.55 (m, 4H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.30-1.13 (m, 8H)

²⁶⁸ Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodríguez, M.; Tamayo, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 309-317.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.1, 134.6, 134.5, 133.0, 132.9, 130.1, 129.9, 127.6, 126.9, 126.7, 117.7, 116.9 (Ph), 72.1 (1 CH_2 , C_{10}), 69.8 (1 CH_2 , C_9), 29.7 (1 CH_2), 29.0 (1 CH_2), 28.6 (1 CH_2), 28.4 (1 CH_2), 28.3 (1 CH_2), 25.4 (1 CH_2), 22.6 (1 CH_2), 21.9 (1 CH_2)

^{31}P NMR (121.5 MHz, CDCl_3) δ 23.84

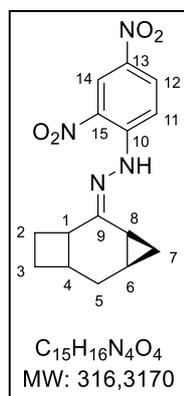
HRMS (ESI) no ionization observed

I. B. Characterizations and functionalizations of tricyclic ketones

GP25: Dinitrophenyl hydrazine formation.

To a stirred solution of tricyclic ketone (1 equiv) in MeOH (0.013 M) at rt was added paratoluenosulfonic acid (0.05 equiv). 2,4-dinitrophenylhydrazine (1.6 equiv) was then added and the solution was stirred at reflux for 3 h, cooled down to rt and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (96/4) as eluent or recrystallization with EtOH afforded the desired product.

(Z)-1-(2,4-dinitrophenyl)-2-((3R,5R)-tricyclo[5.2.0.0^{3,5}]nonan-2-ylidene)hydrazine (198a-DNPH)



Prepared according to GP19.

Scale: **198a** (0.056 g, 0.4 mmol)

Yield: 0.088 g (68%); Orange solid.

R_f = 0.39 (petroleum ether/EtOAc: 96/4)

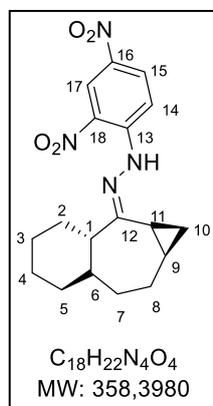
m.p. = 188 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3284, 3102, 2920, 2850, 1613, 1585, 1519, 1499, 1416, 1331, 1305, 1276, 1221, 1135, 1071, 920, 832, 741

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_{14}), 8.27 (ddd, J = 9.6, 2.6, 0.8 Hz, 1H, H_{12}), 7.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H_{11}), 3.44-3.38 (m, 1H, H_1), 2.78-2.70 (m, 1H, H_4), 2.53-2.48 (m, 1H, H_2), 2.43-2.36 (m, 1H, H_5), 2.31-2.27 (m, 1H, H_3), 2.26-2.22 (m, 1H, H_2), 1.51-1.49 (m, 1H, H_6), 1.48-1.46 (m, 1H, H_3), 1.43-1.39 (m, 1H, H_7), 1.37-1.33 (m, 1H, H_8), 0.77-0.79 (m, 1H, H_5), 0.35 (q, J = 4.4 Hz, 1H, H_7)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.0 (1C, C_9), 145.0 (1C, C_{10}), 137.6 (1C, C_{13}), 130.0 (1CH, C_{12}), 129.0 (1C, C_{15}), 123.8 (1CH, C_{14}), 116.6 (1CH, C_{11}), 38.5 (C_1), 36.8 (C_4), 30.8 (C_5), 26.0 (C_2), 24.2 (C_3), 13.6 (C_7), 13.5 (C_6), 8.3 (C_8)

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$ ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 315.1095 found 315.1088

(Z)-1-(decahydrobenzo[a]cyclopropa[d][7]annulen-2(1H)-ylidene)-2-(2,4-dinitrophenyl)hydrazine (198c-DNPH)

Prepared according to GP19.

Scale: **198c** (0.083 g, 0.47 mmol)

Yield: 0.12 g (71%); Orange solid.

R_f = 0.9 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

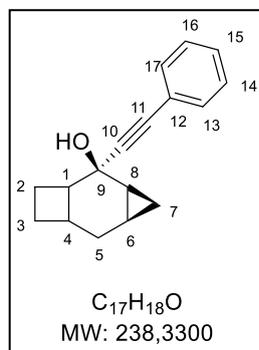
m.p. = 170 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3312, 2922, 2850, 1617, 1579, 1504, 1418, 1330, 1306, 1268, 1129, 1070, 920, 836, 743

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.67 (s, 1H), 9.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.31-2.06 (m, 1H), 2.05-1.44 (m, 10H), 1.44-1.17 (m, 4H), 1.21-0.99 (m, 2H), 0.73 (q, J = 5.3 Hz, 1H, H_{10})

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 206.9, 164.2, 145.0, 129.8, 123.7, 116.4, 77.2, 48.1, 39.3, 34.4, 34.3, 33.3, 30.9, 27.2, 26.4, 26.1, 15.5, 13.8, 11.2

HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{21}N_4O_4$ ($[M-H]^-$) 357.1568 found 357.1566

(2R,3R,5R)-2-(phenylethynyl)tricyclo[5.2.0.0.3,5]nonan-2-ol (227)

To a stirred solution of phenylacetylene (0.06 mL, 0.5 mmol, 1.1 equiv) in THF (1.5 mL) at -78 °C under argon was added *n*BuLi (0.18 mL, 2.5 M in hexane, 0.46 mmol, 1 equiv) dropwise and the mixture was stirred at -78 °C for 1 h. To the white suspension was cannulated **198a** (0.062 g, 0.46 mmol, 1 equiv) in THF (1.5 mL) dropwise. The yellow suspension was allowed to warm to rt for 2 h then quenched with saturated NH_4Cl solution (5 mL) and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/ Et_2O (97/3) as eluent afforded the desired product (0.066 g, 61% yield of only one regioisomer) as a colorless oil.

R_f = 0.35 (pentane/ Et_2O : 95/5)

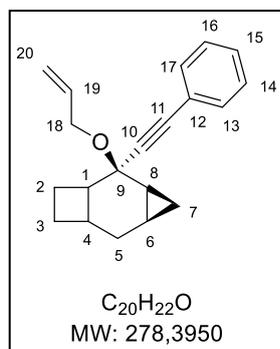
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3564, 2925, 2853, 1489, 1442, 1148, 937, 753, 689

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.41 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H, H_1), 2.66-2.58 (m, 1H, H_4), 2.21-2.09 (m, 4H, H_2 , H_3 , H_5), 1.87 (s, 1H, OH), 1.62-1.53 (m, 1H, H_3), 1.34-1.27 (m, 1H, H_8), 1.08-0.98 (m, 1H, H_5), 0.97-0.89 (m, 1H, H_6), 0.76-0.66 (m, 2H, H_7)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 131.8 (2CH, C_{13} , C_{17}), 128.3 (2CH, C_{14} , C_{16}), 128.2 (1CH, C_{15}), 123.1 (1C, C_{12}), 94.6 (1C, C_9), 82.5 (1C, C_{11}), 62.3 (1C, C_{10}), 42.9 (1CH, C_1), 32.2 (1CH, C_4), 27.2 (1CH $_2$, C_5), 26.4 (1CH $_2$, C_3), 20.4 (1CH $_2$, C_2), 19.6 (1CH, C_8), 10.0 (1CH, C_6), 8.2 (1CH $_2$, C_7)

HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ONa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 261.1250 found 261.1246

(2R,3R,5R)-2-(allyloxy)-2-(phenylethynyl)tricyclo[5.2.0.0.3,5]nonane (228)



To a stirred solution of NaH (0.013 g, 60% in oil, 0.32 mmol, 1.5 equiv), NaI (0.003g, 0.021 mmol, 0.1 equiv) in DMF (3.2 mL) at 0 °C under argon was added allyl bromide (0.04 mL, 0.42 mmol, 2 equiv). To this was cannulated **227** (0.050 g, 0.21 mmol, 1 equiv) in DMF (0.5 mL) and the reaction mixture was stirred at rt for 18 h. Then it was quenched with water (15 mL) and extracted with Et_2O . The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/ EtOAc (98/2) as eluent afforded the desired product (0.046 g, 79% yield of only one regioisomer) as a colorless oil.

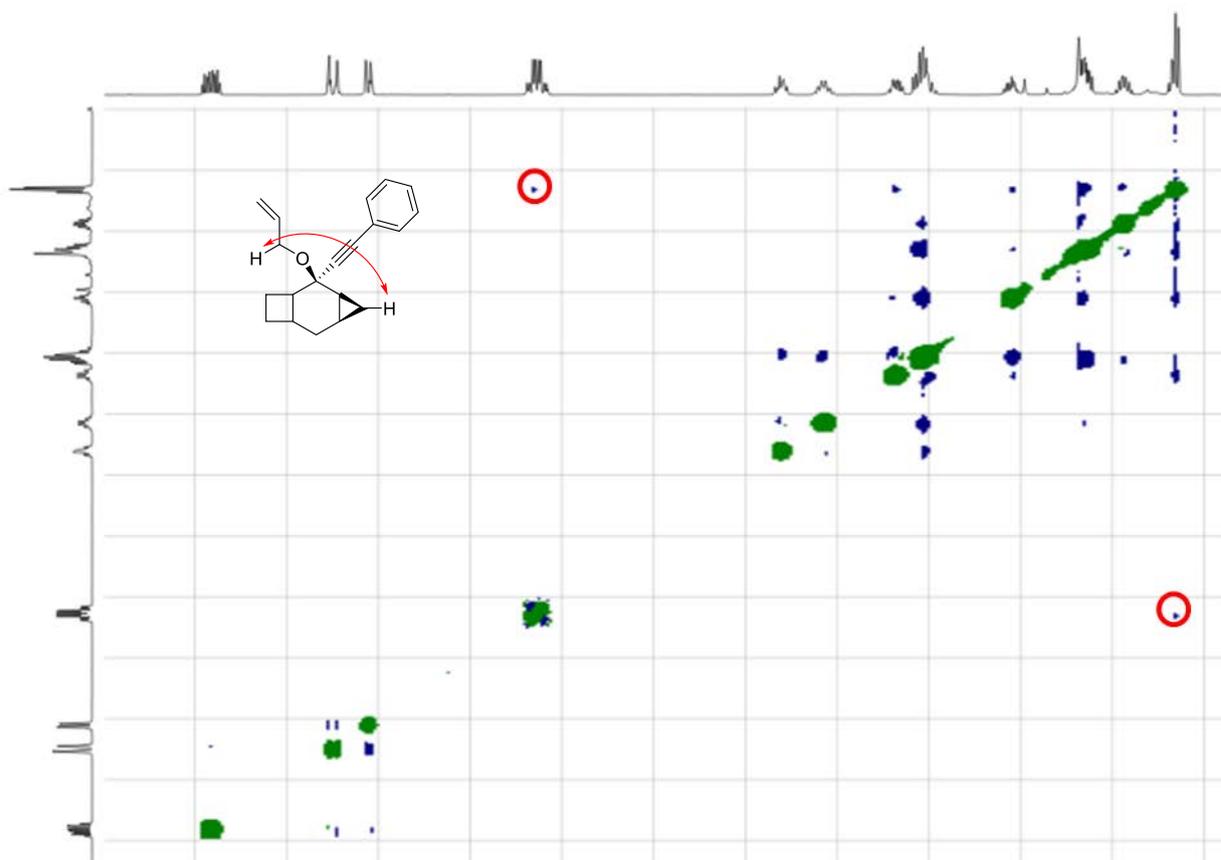
R_f = 0.29 (petroleum ether/ EtOAc : 98/2)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2927, 2853, 1734, 1645, 1490, 1443, 1256, 1142, 1060, 914, 753, 689, 618

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.42 (m, 2H, H_{13} , H_{17}), 7.31-7.29 (m, 3H, H_{14} , H_{15} , H_{16}), 6.00 (ddt, J = 17.2, 10.3, 5.1 Hz, 1H, H_{19}), 5.34 (dq, J = 17.2, 1.8 Hz, 1H, H_{20}), 5.14 (dq, J = 10.5, 1.6 Hz, 1H, H_{20}), 4.22 (qdt, J = 12.9, 5.0, 1.7 Hz, 2H, H_{18}), 2.92-2.85 (m, 1H, H_1), 2.69-2.61 (m, 1H, H_4), 2.29-2.23 (m, 1H, H_2), 2.17-2.07 (m, 3H, H_2 , H_3 , H_5), 1.68-1.63 (m, 1H, H_3), 1.28-1.21 (m, 2H, H_5 , H_8), 1.06-0.98 (m, 1H, H_6), 0.78-0.73 (m, 2H, H_7)

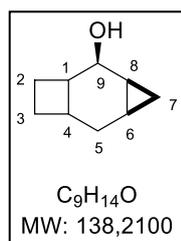
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.7 (1CH, C_{19}), 131.8 (2CH, C_{13} , C_{17}), 128.3 (2CH, C_{14} , C_{16}), 128.1 (1CH, C_{15}), 123.4 (1C, C_{12}), 115.5 (1CH $_2$, C_{20}), 92.6 (1C, C_9), 84.8 (1C, C_{11}), 71.6 (1C, C_{10}), 65.5 (1CH $_2$, C_{18}), 41.9 (1CH, C_1), 31.4 (1CH, C_4), 26.6 (1CH $_2$, C_5), 25.7 (1CH $_2$, C_3), 19.7 (1CH $_2$, C_2), 18.5 (1CH, C_8), 10.9 (1CH, C_6), 9.2 (1CH $_2$, C_7)

NOESY NMR (400 MHz, CDCl_3)



HRMS (ESI) calcd for $C_{20}H_{22}ONa$ ($[M+Na]^+$) 301.1563 found 301.1559

(2R,3R,5R)-tricyclo[5.2.0.0.3,5]nonan-2-ol (229)



To a stirred solution of **198a** (0.067 g, 0.49 mmol, 1 equiv) in absolute EtOH (1 mL) at 0 °C was added $NaBH_4$ (0.037 g, 0.98 mmol, 2 equiv) in EtOH (1.5 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 2 h then quenched with 1 M HCl (16 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to get (0.068 g, quant as a mixture of the two diastereoisomers in a ratio 92/8) as an orange oil. Purification by column chromatography on silica gel using pentane/ Et_2O (90/10) as eluent afforded the desired product (0.041 g, 61% yield of only one diastereomer) as an orange oil.

R_f = 0.55 (pentane/ Et_2O : 70/30)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3387, 2924, 2853, 1454, 1399, 1339, 1148, 1021, 969

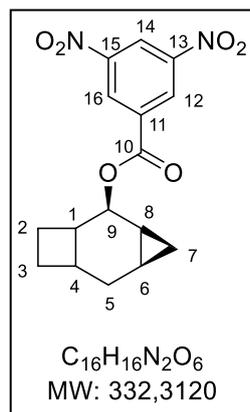
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.30 (t, J = 5.9 Hz, 1H, H_9), 2.62-2.54 (m, 1H, H_1), 2.52-2.44 (m, 1H, H_4), 2.19-2.10 (m, 1H, H_3), 2.07-2.03 (m, 1H, H_5), 2.03-1.98 (m, 2H, H_2), 1.59-1.50 (m, 1H, H_3), 1.33

(s, 1H, OH), 1.11-1.04 (m, 1H, H₅), 1.02-0.96 (m, 1H, H₈), 0.95-0.85 (m, 1H, H₆), 0.67 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H, H₇), 0.56 (td, $J = 8.5, 5.0$ Hz, 1H, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 64.0 (1CH, C₉), 35.7 (1CH, C₁), 30.8 (1CH, C₄), 27.1 (1CH₂, C₅), 25.8 (1CH₂, C₃), 18.6 (1CH₂, C₂), 14.8 (1CH, C₈), 10.2 (1CH, C₆), 7.0 (1CH₂, C₇)

HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₄ONa ([M+Na]⁺) 161.0937 found 161.0939

(2R,3R,5R)-tricyclo[5.2.0.0^{3,5}]nonan-2-yl 3,5-dinitrobenzoate (230)



To a stirred solution of **229** (0.021 g, 0.15 mmol, 1 equiv) in DCM (8 mL, 0.02 M) at rt under argon was added DMAP (0.004 g, 0.030 mmol, 0.2 equiv), Et₃N (0.030 mL, 0.20 mmol, 1.3 equiv) and 3,5-dinitrobenzoyl chloride (0.039 g, 0.17 mmol, 1.1 equiv). The yellow solution was stirred at rt for 18 h then quenched with water (5 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with 0.5 M HCl (2 x 20 mL), brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using DCM as eluent afforded the desired product (0.045 g, 90% yield) as a white solid.

R_f = 0.8 (petroleum/Et₂O: 70/30)

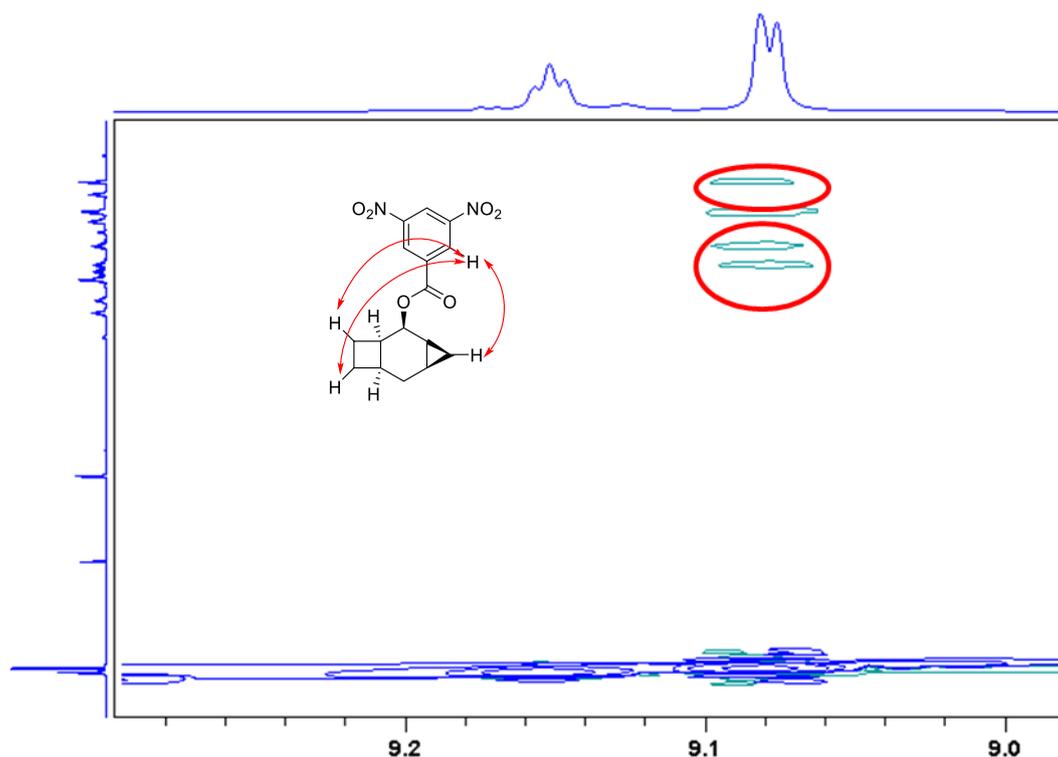
m.p. = 208 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3102, 2931, 2856, 1727, 1628, 1544, 1457, 1342, 1276, 1168, 1125, 1080, 932, 723

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H₁₄), 9.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, H₁₂, H₁₆), 5.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H₉), 2.90-2.82 (m, 1H, H₁), 2.68-2.58 (m, 1H, H₄), 2.31-2.27 (m, 1H, H₅), 2.25-2.22 (m, 1H, H₃), 2.18-2.09 (m, 1H, H₂), 2.05-1.96 (m, 1H, H₂), 1.71-1.62 (m, 1H, H₃), 1.27-1.20 (m, 1H, H₈), 1.10-1.07 (m, 1H, H₅), 1.06-1.01 (m, 1H, H₆), 0.79-0.73 (m, 1H, H₇), 0.54 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.0 (1C, C₁₀), 148.9 (2C, C₁₃, C₁₅), 134.6 (1C, C₁₁), 129.4 (2CH, C₁₂, C₁₆), 122.4 (1CH, C₁₄), 71.8 (1CH, C₉), 34.0 (1CH, C₁), 30.8 (1CH, C₄), 27.8 (1CH₂, C₅), 26.0 (1CH₂, C₃), 19.7 (1CH₂, C₂), 12.3 (1CH, C₈), 10.5 (1CH, C₆), 9.2 (1CH₂, C₇)

NOESY NMR (400 MHz, CDCl₃)

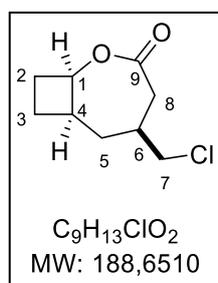


HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{16}N_2O_6Na$ ($[M+Na]^+$) 355.0901 found 355.0908

GP26: Regioselective Baeyer-Villiger oxidation.

To a stirred solution of ketone (1 equiv) in DCM (0.14 M) at 0 °C was added *m*CPBA (2.4 equiv) portionwise and the mixture was stirred at rt for 12 h. The reaction mixture was quenched with 10% K_2CO_3 and saturated $Na_2S_2O_3$ solutions, and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using cyclohexane/EtOAc (80/20) as eluent afforded the desired product as a single regiomer

5-(chloromethyl)-2-oxabicyclo[5.2.0]nonan-3-one (231)



Prepared according to GP20.

Scale: **213** (0.10 g, 0.58 mmol)

Yield: 0.096 g (88%); Colorless oil.

R_f = 0.22 (cyclohexane/EtOAc: 80/20)

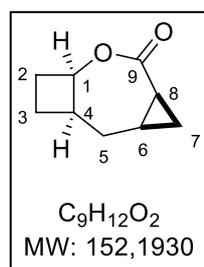
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2948, 2859, 1730, 1454, 1359, 1273, 1186, 1148, 1069, 1017, 935, 726

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁), 3.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H₇), 2.75-2.67 (m, 1H, H₄), 2.63-2.51 (m, 2H, H₈), 2.45-2.35 (m, 1H, H₂), 2.25-2.16 (m, 1H, H₂), 2.15-2.10 (m, 1H, H₆), 2.07-2.00 (m, 1H, H₅), 1.97-1.91 (m, 1H, H₃), 1.72-1.63 (m, 1H, H₃), 1.51-1.41 (ddd, *J* = 13.10, 13.10, 13.15 Hz, 1H, H₅)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.2 (1C, C₉), 75.1 (1CH, C₁), 47.0 (1CH₂, C₇), 37.4 (1CH, C₄), 35.6 (1CH, C₆), 35.0 (1CH₂, C₈), 31.4 (1CH₂, C₃), 25.8 (1CH₂, C₂), 21.2 (1CH₂, C₅)

HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₃ClO₂Na ([M+Na]⁺) 211.0496 found 211.0497

(3R,5R)-7-oxatricyclo[6.2.0.03,5]decan-6-one (232a)



Prepared according to GP20.

Scale: **198a** (0.10 g, 0.73 mmol)

Yield: 0.081 g (72%); Yellow oil.

R_f = 0.26 (pentane/Et₂O: 80/20)

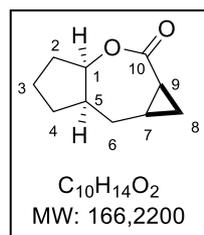
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2941, 2860, 1724, 1288, 1174, 1115, 1032, 986

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.01-4.96 (m, 1H, H₁), 2.84-2.71 (m, 1H, H₄), 2.38-2.27 (m, 1H, H₂), 2.26-2.20 (m, 1H, H₅), 2.07-2.01 (m, 1H, H₂), 1.99-1.92 (m, 2H, H₃), 1.82-1.74 (m, 1H, H₈), 1.08-1.03 (m, 1H, H₇), 1.01-0.95 (m, 1H, H₆), 0.86-0.72 (m, 1H, H₅), 0.67-0.63 (m, 1H, H₇)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (1C, C₉), 78.1 (1CH, C₁), 39.7 (1CH, C₄), 31.8 (1CH₂, C₅), 25.4 (1CH₂, C₃), 25.2 (1CH₂, C₂), 17.9 (1CH, C₈), 12.6 (1CH, C₆), 11.7 (1CH₂, C₇)

HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₂O₂Na ([M+Na]⁺) 175.0729 found 175.0730

(1aR,7aR)-octahydrocyclopenta[b]cyclopropa[e]oxepin-2(1H)-one (232b)



Prepared according to GP20.

Scale: **198b** (0.10 g, 0.67 mmol)

Yield: 0.050 g (45%); Yellow oil.

R_f = 0.20 (pentane/EtOAc: 85/15)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2945, 2867, 1693, 1451, 1275, 1207, 1072, 1052, 866

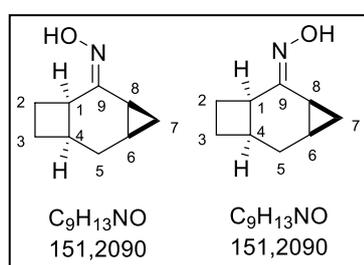
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31-4.28 (m, 1H, H₁), 2.43 (ddd, *J* = 13.9, 9.1, 4.6 Hz, 1H, H₆), 2.12-2.05 (m, 1H, H₂), 2.03-1.98 (m, 1H, H₅), 1.97-1.95 (m, 1H, H₄), 1.94-1.91 (m, 1H, H₇), 1.87-1.83 (m, 1H, H₂), 1.82-1.78 (m, 1H, H₆), 1.74-1.64 (m, 1H, H₃), 1.60-1.55 (m, 1H, H₃), 1.52-1.47 (m, 1H, H₉), 1.29-1.21 (m, 2H, H₈), 1.20-1.13 (m, 1H, H₄)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.3 (1C, C₁₀), 82.2 (1CH, C₁), 45.3 (1CH, C₅), 34.2 (1CH₂, C₂), 32.7 (1CH₂, C₄), 31.0 (1CH₂, C₆), 22.4 (1CH, C₇), 22.1 (1CH₂, C₃), 18.4 (1CH, C₉), 12.5 (1CH₂, C₈)

HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₄O₂Na ([M+Na]⁺) 189.0886 found 189.0889

GP27: Oxime formation.

The Tricyclic ketone (1 equiv) and hydroxylammonium hydrochloride (1.7 equiv) were dissolved in EtOH (0.98 M) and heated to 60°C. After addition of a solution of Na₂CO₃ (0.7 equiv) in water (4.9 M), the reaction was stirred at 60 °C for 1.5 h. After cooling to rt, the mixture was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (6/1) as eluent afforded the desired product.

(3R,5R,E/Z)-tricyclo[5.2.0.0^{3,5}]nonan-2-one oxime (233a)

Prepared according to GP21.

Scale: **198a** (0.20 g, 1.47 mmol)

Yield: 0.11 g (51%) of a mixture of two diastereomers (*Z/E* = 1:1);

Yellow oil.

R_f = 0.1 (petroleum ether/EtOAc: 6/1)

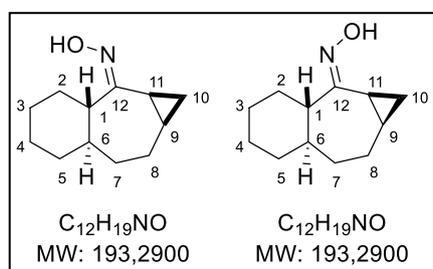
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3214, 2927, 2851, 1634, 1447, 1356, 1089, 984,

908, 727

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.62-3.53 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.73 (td, *J* = 9.7, 4.2 Hz, 1H), 2.66 (td, *J* = 9.3, 3.6 Hz, 1H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 5H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.47-1.37 (m, 3H), 1.37-1.29 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 1H), 1.07 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.02-0.94 (m, 1H), 0.87 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 162.4, 34.2, 32.5, 31.5, 30.8, 26.7, 26.1, 25.3, 24.8, 24.6, 24.6, 15.0, 13.5, 12.9, 12.8, 12.7, 9.1

HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₄NO ([M+H]⁺) 152.1070 found 152.1073

(E)/(Z)-decahydrobenzo[a]cyclopropa[d][7]annulen-2(1H)-one oxime (233c)

Prepared according to GP21.

Scale: **198c** (0.13 g, 0.73 mmol)

Yield: 0.031 g (22%) of a mixture of two diastereomers (*Z/E* = 1:1); 0.051 g (36%) of a single diastereomer; Combined yield: 58%; Colorless solids.

R_f = 0.63/0.56 (petroleum ether/EtOAc: 1/1)

m.p. = 120-125 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3286, 2921, 2849, 1636, 1446, 1313, 1257, 1029, 943, 780, 656

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.64 (app-dt, *J* = 9.4, 4.3 Hz, 1H), 2.48 (app-td, *J* = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 7H), 1.68-1.44 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 3H), 1.29-1.08 (m, 8H), 1.08-0.77 (m, 10H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 163.8, 47.0, 44.4, 42.1, 41.1, 37.6, 35.4, 33.4, 29.9, 27.4, 27.0, 26.3, 26.2, 24.8, 24.0, 17.6, 17.5, 14.9, 14.8, 14.2, 9.3, 1.1

HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₉NONa ([M+Na]⁺) 216.1359 found 216.1354

Single diastereomer **233c1**:

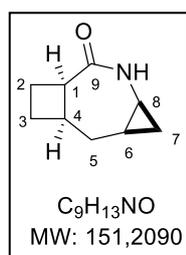
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (br s, 1H), 2.65 (app-tdd, *J* = 11.5, 3.6, 1.1 Hz, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 1H), 1.84-1.45 (m, 5H), 1.44-1.05 (m, 4H), 1.05-0.78 (m, 4H), 0.78-0.60 (m, 1H), 0.53 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.5, 42.0, 37.3, 34.0, 29.5, 26.6, 26.4, 26.1, 15.8, 12.0, 10.7

GP28: Beckmann Rearrangement.

To a stirred solution of the oxime (1 equiv) in 1,4-dioxane (0.15 M) were added water (0.11 M), NaOH (5 equiv) and *p*TsCl (2 equiv). The reaction was stirred at rt for 19 h, quenched with water and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (50/50 to pure EtOAc) afforded the desired products in two different fractions.

(1*S*,3*R*,5*R*,8*R*)-6-azatricyclo[6.2.0.0^{3,5}]decan-7-one (234a)



Prepared according to GP22.

Scale: **233a** (0.11 g, 0.75 mmol)

Yield: 0.023 g (20%); Colorless solid.

R_f = 0.3 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

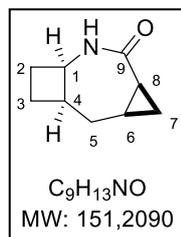
m.p. = 136 °C

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922, 2853, 1645, 1399, 1344, 1279, 1211, 1032, 875, 801, 675

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (br s, 1H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.63 (app-p, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.01-0.85 (m, 3H), 0.36 (app-q, *J* = 4.6 Hz, 1H)

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 41.5, 36.0, 32.4, 26.7, 25.0, 19.6, 16.7, 16.1

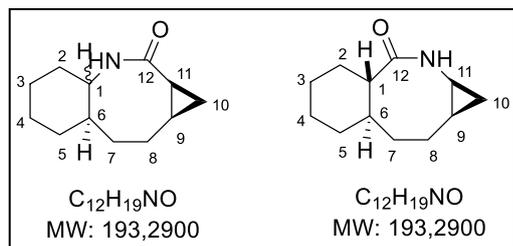
HRMS (ESI) calcd for C₉H₁₃NONa ([M+Na]⁺) 174.0889 found 174.0891

(1S,3R,5R,8R)-7-azatricyclo[6.2.0.03,5]decan-6-one (235a)

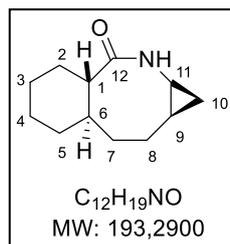
Prepared according to GP22.

Scale: **233a** (0.11 g, 0.75 mmol)

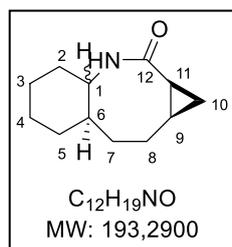
Yield: 0.026 g (23%); Colorless solid.

 $R_f = 0.1$ (petroleum ether/EtOAc: 50/50)**m.p.** = 125-132 °C**IR (neat):** $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3272, 2928, 2854, 1643, 1406, 1337, 1302, 1022, 788, 649 **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.45 (br s, 1H), 4.24-4.07 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 1H), 2.53-2.28 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 1H), 1.71-1.45 (m, 2H), 1.09-0.72 (m, 3H), 0.65-0.43 (m, 1H) **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 50.9, 37.7, 32.9, 26.0, 25.4, 18.2, 12.5, 11.1**HRMS (ESI)** calcd for $C_9H_{13}NONa$ ($[M+Na]^+$) 174.0889 found 174.0892**(1aR,3aS,7aS,9aR)-dodecahydro-2H-benzo[b]cyclopropa[f]azocin-2-one and (1aR,3aS,7aS,9aR)-dodecahydro-3H-benzo[f]cyclopropa[b]azocin-3-one (234c and 235c)**

Prepared according to GP221.

Scale: **233c** (0.034 g, 0.18 mmol)Yield: **234c** 0.008 g (22%); Colorless solid. **235c** 0.005 g (14%) of a mixture of two epimers (60/40); Colorless solid.**First fraction: (1aR,3aS,7aS,9aR)-dodecahydro-3H-benzo[f]cyclopropa[b]azocin-3-one (234c)** $R_f = 0.21$ (petroleum ether/EtOAc: 50/50)**m.p.** = 132 - 134 °C**IR (neat):** $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3192, 2916, 2845, 1632, 1445, 1407, 1344, 1233, 1033, 828, 785, 648 **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.52 (br s, 1H), 2.79-2.63 (m, 1H), 2.38-2.16 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 3H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.72-1.42 (m, 4H), 1.42-1.21 (m, 2H), 1.21-1.05 (m, 1H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.95-0.81 (m, 1H), 0.24 (ddd, $J = 6.5, 5.3, 3.3$ Hz, 1H) **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 181.9, 54.3, 36.9, 35.4, 35.3, 33.7, 27.3, 26.7, 26.6, 23.4, 20.6, 15.2**HRMS (ESI)** calcd for $C_{12}H_{19}NONa$ ($[M+Na]^+$) 216.1359 found 216.1362

**Second fraction: (1aR,3aS,7aS,9aR)-dodecahydro-2H-benzo[b]cyclopropa[f]azocin-2-one
cyclopropa[b]azocin-3-one (235c)**



R_f = 0.16 (petroleum ether/EtOAc: 50/50)

m.p. = 114 - 118 °C

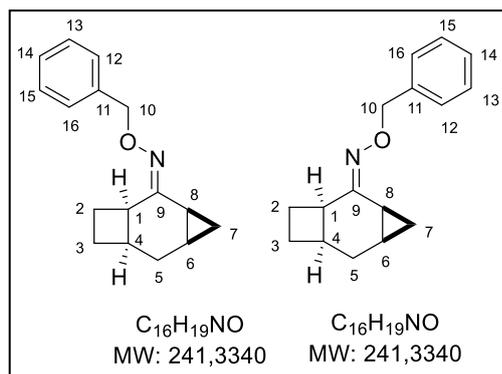
IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3192, 2921, 2849, 1639, 1446, 1423, 1269, 1027, 856, 799, 728

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.88 (br s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.19 (app-d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.82-2.54 (m, 1H), 2.57-2.32 (m, 1H), 2.27-1.98 (m, 2H), 2.01-1.43 (m, 16H), 1.44-0.81 (m, 13H), 0.74 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 0.55 (q, J = 5.9 Hz, 1H)

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 173.2, 61.6, 49.1, 43.1, 38.5, 37.7, 35.6, 34.6, 31.3, 30.1, 27.0, 26.9, 26.0, 25.9, 25.7, 25.1, 21.1, 20.1, 20.0, 18.4, 16.7, 10.9, 7.7

HRMS (ESI) calcd for $C_{12}H_{19}NONa$ ($[M+Na]^+$) 216.1359 found 216.1355

(1R,3R,5R,7S,E/Z)-tricyclo[5.2.0.0^{3,5}]nonan-2-one O-benzyl oxime (236)



To a solution of **233a** (0.095 g, 0.63 mmol, 1 equiv) in THF (0.23 mL) under argon was added NaH (0.030 g, 60% in oil, 0.75 mmol, 1.2 equiv) and BrBn (0.129 g, 0.75 mmol, 1.2 equiv). To solubilize, additional THF (0.5 mL) were added and the reaction was stirred at rt for 20 h. The reaction mixture was quenched with water and extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered

and concentrated under reduced pressure to get a brown oily residue. Purification by column chromatography on silica gel using petroleum ether/EtOAc (99/1 to 90/10) as eluent afforded the desired product (0.034 g, 22% yield) of an off-white paste. The product was obtained as a 1:1 mixture of diastereomers.

R_f = 0.1 (petroleum ether/EtOAc: 99/1)

IR (neat): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2920, 2854, 1605, 1497, 1449, 1361, 1046, 1019, 917, 868, 810, 740, 694

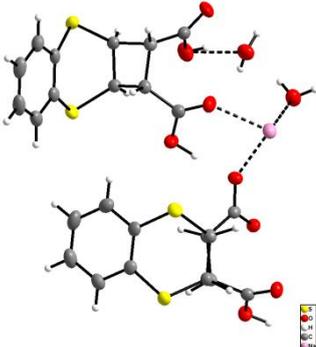
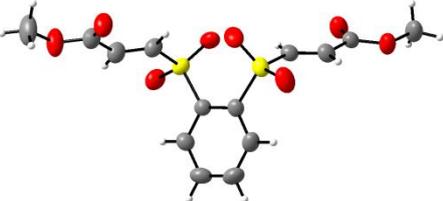
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.27 (m, 10H), 5.10 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.54 (td, J = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 3.19 (td, J = 10.1, 6.5 Hz, 1H), 2.85-2.69 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.54-2.30 (m, 1H), 2.30-1.82 (m, 5H), 1.80-1.56 (m, 2H), 1.56-1.26 (m, 3H), 1.21-1.07 (m, 2H), 1.07-0.95 (m, 1H), 0.81 (q, J = 5.0 Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.7, 162.3, 138.6, 138.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.6, 127.6, 34.0, 32.0, 32.0, 31.7, 26.5, 26.3, 25.5, 25.2, 24.7, 24.6, 15.5, 13.3, 13.3, 12.6, 12.5, 10.1

HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{19}NONa$ ($[M+Na]^+$) 264.1359 found 264.1369

X-RAY CRYSTAL STRUCTURE ANALYSIS

A single crystal of each compound was selected, mounted onto a cryoloop, and transferred in a cold nitrogen gas stream. Intensity data were collected with a BRUKER Kappa-APEXII diffractometer with graphite-monochromated Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) or a copper microfocus source ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Data collection were performed with APEX2 suite (BRUKER). Unit-cell parameters refinement, integration and data reduction were carried out with SAINT program (BRUKER). SADABS (BRUKER) was used for scaling and multi-scan absorption corrections. In the WinGX suite of programs,²⁶⁹ the structure were solved with either SUPERFLIP,²⁷⁰ SHELXS²⁷¹ or SHELXT²⁷² programs and refined by full-matrix least-squares methods using SHELXL-14.²⁷³

	187	122-sulfone
		
Chemical formula	C ₂₄ H ₂₃ NaO ₁₀ S ₄	C ₁₄ H ₁₄ O ₈ S ₂
M_r	622.65	374.37
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/n$	Triclinic, $P\bar{1}$
Temperature (K)	200	200
a, b, c (Å)	6.2958 (1), 40.1116 (9), 10.5256 (2)	8.1214 (3), 9.7223 (3), 11.2597 (3)
α, β, γ (°) ou β seul	97.680 (2)	81.884 (2), 85.392 (2), 71.440 (2)
V (Å ³)	2634.23 (9)	833.78 (5)

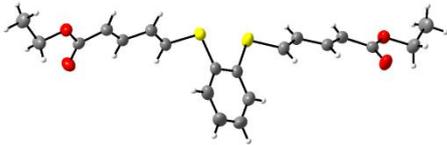
²⁶⁹ L. J. Farrugia, *Journal of Applied Crystallography* **1999**, 32, 837–838.

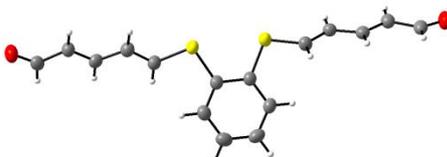
²⁷⁰ L. Palatinus, G. Chapuis, *Journal of Applied Crystallography* **2007**, 40, 786–790.

²⁷¹ G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A*, **2008**, 64, 112–122.

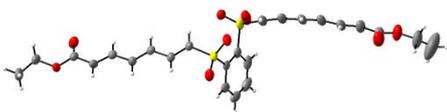
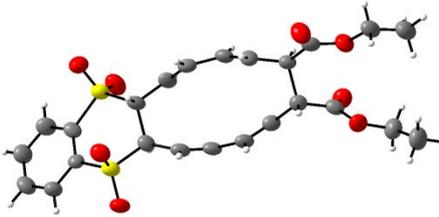
²⁷² G. M. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section A*, **2015**, 71, 3–8.

²⁷³ G. M. Sheldrick, *Acta Crystallographica Section C* **2015**, 71, 3–8.

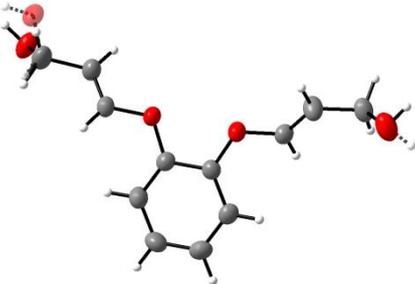
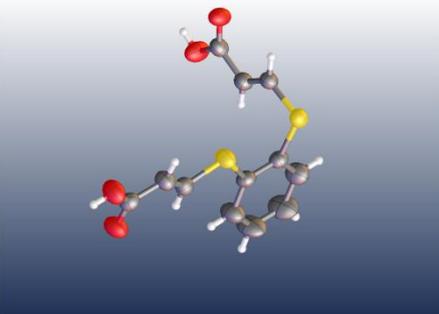
<i>Z</i>	4	2
Radiation type	Cu <i>K</i> α	Cu <i>K</i> α
μ (mm ⁻¹)	3.98	3.27
Crystal size (mm)	0.12 × 0.10 × 0.08	0.15 × 0.07 × 0.02
Absorption correction	Multi-scan	Multi-scan
<i>T</i> _{min} , <i>T</i> _{max}	0.604, 0.753	0.629, 0.753
No. of measured, independent and observed [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)] reflections	26845, 4834, 3506	14037, 3015, 2497
<i>R</i> _{int}	0.103	0.040
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.602	0.600
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2σ(<i>F</i> ²)], <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.044, 0.106, 1.03	0.040, 0.113, 1.03
No. of reflections	4834	3015
No. of parameters	357	219
Δ _{max} , Δ _{min} (e Å ⁻³)	0.36, -0.25	0.40, -0.32
	124	124-sulfone
		
Chemical formula	C ₂₀ H ₂₂ O ₄ S ₂	C ₂₀ H ₂₂ O ₈ S ₂
<i>M</i> _r	390.49	454.49
Crystal system, space group	Monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	Monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Temperature (K)	200	200
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	5.9549 (2), 15.3259 (4), 21.7847 (6)	14.7042 (3), 19.2230 (5), 8.1062 (2)
α,β,γ (°) ou β seul	93.458 (2)	95.2651 (11)
<i>V</i> (Å ³)	1984.54 (10)	2281.62 (9)
<i>Z</i>	4	4
Radiation type	Cu <i>K</i> α	Cu <i>K</i> α
μ (mm ⁻¹)	2.61	2.49
Crystal size (mm)	0.24 × 0.17 × 0.12	0.38 × 0.09 × 0.07

Absorption correction	Multi-scan	Multi-scan
T_{\min}, T_{\max}	0.646, 0.753	0.426, 0.585
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	17607, 3572, 3001	15366, 4031, 3789
R_{int}	0.024	0.023
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (\AA^{-1})	0.600	0.602
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.032, 0.089, 1.05	0.030, 0.079, 1.06
No. of reflections	3572	4031
No. of parameters	237	274
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e \AA^{-3})	0.23, -0.21	0.33, -0.31
	124-ald	125
		
Chemical formula	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}_2$	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}_2$
M_r	302.39	442.57
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/c$	Monoclinic, $P2_1/n$
Temperature (K)	200	200
a, b, c (\AA)	13.8437 (4), 12.6589 (4), 8.7099 (2)	6.0710 (3), 15.0757 (9), 25.2963 (14)
α, β, γ ($^\circ$) ou β seul	100.811 (2)	92.595 (3)
V (\AA^3)	1499.28 (7)	2312.9 (2)
Z	4	4
Radiation type	Cu $K\alpha$	Cu $K\alpha$
μ (mm^{-1})	3.20	2.31
Crystal size (mm)	$0.42 \times 0.04 \times 0.04$	$0.66 \times 0.4 \times 0.04$
Absorption correction	Multi-scan	Multi-scan
T_{\min}, T_{\max}	0.418, 0.521	0.608, 0.753

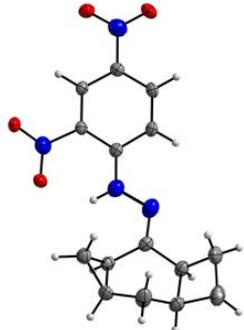
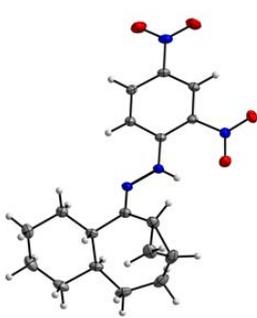
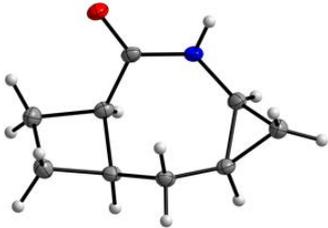
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	8954, 2649, 2126	22816, 4187, 3467
R_{int}	0.028	0.030
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (\AA^{-1})	0.601	0.601
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.039, 0.101, 1.12	0.033, 0.091, 1.03
No. of reflections	2649	4187
No. of parameters	181	274
$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e \AA^{-3})	0.22, -0.19	0.22, -0.19

	113	macro 113
		
Chemical formula	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}_2$	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{S}_2$
M_r	506.57	506.57
Crystal system, space group	Triclinic, $P\bar{1}$	Monoclinic, $P2_1/c$
Temperature (K)	200	200
a, b, c (\AA)	7.2168 (2), 16.2188 (4), 25.3953 (6)	22.865 (6), 20.080 (4), 10.665 (2)
α, β, γ ($^\circ$) ou β seul	100.650 (1), 92.438 (1), 101.714 (1)	93.607 (18)
V (\AA^3)	2850.50 (13)	4886.8 (19)
Z	4	8
Radiation type	Mo $K\alpha$	Cu $K\alpha$
μ (mm^{-1})	0.23	2.38
Crystal size (mm)	$0.15 \times 0.08 \times 0.07$	$0.13 \times 0.11 \times 0.03$
Absorption correction	Multi-scan	Multi-scan
T_{min} , T_{max}	0.7, 0.745	0.597, 0.75
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	48777, 13088, 8204	29958, 5475, 4050

R_{int}	0.034	0.079
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (\AA^{-1})	0.651	0.530
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.055, 0.153, 1.04	0.083, 0.238, 1.07
No. of reflections	13088	5475
No. of parameters	617	714
$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e \AA^{-3})	0.70, -0.54	0.77, -0.49

	152	186
		
Chemical formula	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}_2$
M_r	224.25	282.32
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/c$	Monoclinic, $I2/a$
Temperature (K)	200	293
a , b , c (\AA)	10.6243 (5), 5.1736 (3), 20.3778 (8)	25.3672 (14), 5.2551 (3), 19.9297 (18)
α, β, γ ($^\circ$) ou β seul	96.156 (3)	103.044 (7)
V (\AA^3)	1113.62 (9)	2588.2 (3)
Z	4	8
Radiation type	$\text{Cu } K\alpha$	$\text{Mo } K\alpha$
μ (mm^{-1})	0.83	0.414
Crystal size (mm)	$0.37 \times 0.07 \times 0.02$	$0.4 \times 0.16 \times 0.14$
Absorption correction	Multi-scan	Multi-scan
T_{min} , T_{max}	0.648, 0.753	0.924, 0.944
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	11333, 2004, 1521	8390, 2712, 2142

R_{int}	0.044	0.030
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (\AA^{-1})	0.600	0.601
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$	0.040, 0.112, 1.05	0.051, 0.111, 1.09
No. of reflections	2004	2712
No. of parameters	154	165
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e \AA^{-3})	0.16, -0.21	0.39, -0.24

	198a-DNPH	198c-DNPH	234a
			
Chemical formula	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$
M_r	316.32	358.40	151.20
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/n$	Monoclinic, $P2_1/c$	Triclinic, $P-1$
Temperature (K)	200	200	200
a, b, c (\AA)	7.3808 (2), 8.8881 (3), 22.5371 (7)	14.1341 (3), 13.9591 (3), 9.0324 (2)	4.7504 (3), 7.3689 (4), 11.8341 (7)
α, β, γ ($^\circ$) ou β seul	99.157 (2)	104.345 (2)	76.140 (4), 87.688 (5), 77.493 (5)
V (\AA^3)	1459.62 (8)	1726.52 (7)	392.62 (4)
Z	4	4	2
Radiation type	Cu $K\alpha$	Mo $K\alpha$	Cu $K\alpha$
μ (mm^{-1})	0.895	0.099	0.659
Crystal size (mm)	$0.22 \times 0.11 \times 0.08$	$0.40 \times 0.32 \times 0.22$	$0.40 \times 0.07 \times 0.02$
Absorption correction	Multi-scan	Multi-scan	Multi-scan
$T_{\text{min}}, T_{\text{max}}$	0.889, 0.982	0.962, 0.992	0.858, 1.000
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	12281, 2626, 2254	30799, 5271, 4417	3675, 1339, 1172
R_{int}	0.025	0.018	0.022
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (\AA^{-1})	0.600	0.715	0.589

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)],$ $wR(F^2), S$	0.044, 0.123, 1.01	0.049, 0.144, 1.07	0.037, 0.098, 1.08
No. of reflections	2626	5271	1339
No. of parameters	209	235	100
$\Delta_{\max}, \Delta_{\min}$ ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0.283, -0.229	0.44, -0.32	0.16, -0.18

APPROCHE DES SQUELETTES LADDERANES PAR PHOTOCYCLOADDITION [2+2] MULTIPLES

Résumé :

Ces travaux de thèse ont pour but de synthétiser des squelettes ladderanes en une seule étape de photocycloaddition [2+2] multiple. Le produit naturel acide pentacycloanammoxique est la molécule visée au terme de ce projet. Dans une première partie, nous avons développé une méthode originale de photocycloaddition [2+2] intramoléculaire à partir de précurseurs polyéniques soufrés. Ainsi, quatre types de composés cycliques ont été obtenus et caractérisés. Cette méthodologie a été appliquée à des composés mono, di et triènes, sulfures et sulfone, par irradiation au sein d'un photoréacteur Rayonet, ou dans des conditions plus douces avec des LED bleues. Différentes stratégies ont été testées dans le but de former des ladderanes, comme la modification des extrémités des chaînes polyéniques, les catalyses au cuivre (I) et photoredox, ou encore la photosensibilisation, mais aucune n'a permis la formation de plus d'un cyclobutane. La technique de l'encapsulation supramoléculaire au sein de cavités cyclodextrines et cucurbituriles a permis de préparer quantitativement un composé cyclobutanique de configuration *syn-trans-syn* sur petite échelle. Ce résultat étudié en photochimie de flux, représente une perspective encourageante pour la synthèse de ladderanes. Nous avons également étudié la synthèse d'un modèle de métabolite de l'acide pentacycloanammoxique, qui représenterait un étalon analytique. Dans ce contexte, une cétone tricyclique a été dans un premier temps préparée en sept étapes avec un rendement de 67% par le biais de la cycloisomérisation catalysée au platine (II) d'un précurseur énynylester. Puis l'intermédiaire alcool le plus avancé de la synthèse a été obtenu après six étapes supplémentaires avec un rendement de 7,4%. Enfin, une méthodologie de synthèse a été développée autour de l'intermédiaire cétone tricyclique de structure originale, permettant des transformations hautement régio et diastéréosélectives. Des réactions d'additions nucléophiles ou d'extensions de cycles telles que l'homologation de Bayer-Villiger ou le réarrangement de Beckmann ont été étudiées.

Mots clés : photocycloaddition [2+2] – ladderanes – acide pentacycloanammoxique – processus anammox – catalyse cuivre (I) – photoredox – photosensibilisation – encapsulation supramoléculaire – chimie de flux – cycloisomérisation

LADDERANE SKELETON APPROACH BY MULTIPLE [2+2] PHOTOCYCLOADDITION

Abstract :

The aim of this PhD work was to synthesize ladderane skeletons in one multiple [2+2] photocycloaddition step. The natural product pentacycloanammoxic acid is the target molecule of the project. In a first part, we developed an original method of intramolecular [2+2] photocycloaddition from sulfide polyenic precursors. Thus, four kind of cyclic compounds were obtained and characterized. This methodology has been applied to mono, di, and triene compounds, either sulfide or sulfone, by irradiation in a Rayonet photoreactor or in milder conditions with blue LEDs. Different strategies have been tested in order to create ladderanes, such as modification of polyene chain end, copper(I) and photoredox catalysis, or photosensitization, but none allowed the formation of more than one cyclobutane. Supramolecular encapsulation in cyclodextrins and cucurbiturils have provided quantitatively cyclobutane compound with *syn-trans-syn* configuration on small scale. This result studied in flow photochemistry is an encouraging perspective for ladderane preparation. We have also studied the synthesis of a pentacycloanammoxic acid metabolite model. In this context, a tricyclic ketone has been prepared first in seven steps with a global yield of 67%, based on a platinum(II) catalysed cycloisomerization as a key step. Then, the most advanced alcohol intermediate has been obtained after six more steps in a 7.4% yield. Finally, a synthesis methodology has been developed around the tricyclic ketone intermediate, of novel structure, allowing highly regio and diastereoselective transformations. Nucleophilic additions or ring expansion reactions such as Bayer-Villiger homologation or Beckmann rearrangement have been studied.

Keywords : [2+2] photocycloaddition – ladderanes – pentacycloanammoxic acid – anammox process – copper(I) catalysis – photoredox – photosensitization – supramolecular encapsulation – flow chemistry – cycloisomerization